

**Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit der intravenösen  
Langzeittokolyse in der Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit**

**Eine prospektive, plazebokontrollierte Doppelblindstudie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Frick, Frauke, geb. Seidel  
aus Haan

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für Gynäkologie und Geburtshilfe des  
Universitätsklinikums Gießen

Leiter: Professor Dr. med. H.- R. Tinneberg

Gutachter: Privatdozent Dr. med. M. Zygmunt

Gutachter: Professor Dr. L. Gortner

Tag der Disputation: 14.05.2004

## **Erklärung**

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

---

## Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1      | Frühgeburt   | 3         |
| 1.1.1    | Ätiologie der Frühgeburtlichkeit   | 4         |
| 1.1.2    | Epidemiologie der Frühgeburtlichkeit   | 10        |
| 1.1.3    | Folgen der Frühgeburt  | 12        |
| 1.1.4    | Prävention der Frühgeburt  | 13        |
| 1.2      | Wehentätigkeit   | 16        |
| 1.2.1    | Physiologie der Wehentätigkeit   | 16        |
| 1.2.2    | Diagnose der Wehentätigkeit  | 18        |
| 1.3      | Wehenhemmung – Tokolyse  | 20        |
| 1.3.1    | Pharmakologische Möglichkeiten der Tokolyse  | 20        |
| 1.3.2    | Weitere Therapieansätze  | 29        |
| 1.4      | Ziele der Wehenhemmung   | 30        |
| <b>2</b> | <b>Fragestellung</b>   | <b>31</b> |
| <b>3</b> | <b>Patientengut und Methodik</b>   | <b>33</b> |
| 3.1      | Studienbeschreibung  | 33        |
| 3.2      | Fallzahlkalkulation  | 41        |
| 3.3      | Statistik  | 42        |
| 3.3.1    | Datenverarbeitung  | 42        |
| 3.3.2    | Statistische Verfahren   | 42        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>43</b> |
| 4.1      | Patientenzahl  | 43        |
| 4.2      | Struktur des Patientinnenkollektivs  | 43        |
| 4.2.1    | Patientinnenbezogene Parameter   | 43        |
| 4.2.2    | Schwangerschaftsbezogene Parameter   | 44        |
| 4.2.3    | Aufnahmediagnose   | 45        |
| 4.3      | Erfolgskriterien   | 45        |
| 4.3.1    | Verlängerung der Schwangerschaft   | 45        |
| 4.3.2    | Therapieerfolge und Therapieversager   | 47        |
| 4.3.3    | Grund für das Studienende  | 48        |
| 4.3.4    | Dauer der Studientherapie  | 50        |
| 4.4      | Frühgeburten und neonatales Behandlungsergebnis                                    | 52        |
| 4.4.1    | Anzahl der Frühgeborenen unter den Therapieversagern                               | 53        |
| 4.4.2    | Verlauf der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter bei Aufnahme | 54        |
| 4.4.3    | Neonatales Behandlungsergebnis   | 59        |
| 4.4.4    | Kindliche Morbidität und Mortalität  | 61        |
| 4.5      | Nebenwirkungen   | 64        |
| 4.5.1    | Messbare Nebenwirkungen – Registrierung von Vitalparametern                        | 65        |
| 4.5.2    | Subjektive Nebenwirkungen  | 67        |
| 4.6      | Studienverlaufparameter  | 68        |
| 4.6.1    | Geburtshilfliche Untersuchungsparameter  | 68        |
| 4.6.2    | Laborparameter   | 72        |
| 4.7      | Weitere Untersuchungsergebnisse  | 74        |
| 4.7.1    | Aufnahmediagnose und Studiendauer  | 74        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 4.7.2     | Verlauf der Schwangerschaft in Abhängigkeit von einer vaginalen Infektion..... | 74         |
| <b>5</b>  | <b>Diskussion .....</b>  | <b>76</b>  |
| 5.1       | Wirksamkeit der Studientherapie .....  | 76         |
| 5.2       | Therapieversager .....   | 78         |
| 5.3       | Frühgeborene und neonatale Behandlungsergebnisse .....                         | 80         |
| 5.4       | Nebenwirkungen der Studientherapie .....                                       | 81         |
| 5.5       | Verlaufsuntersuchungen .....   | 83         |
| 5.6       | Studiendesign und Methodik .....   | 85         |
| 5.7       | Ergebnis und Ausblick.....   | 86         |
| <b>6</b>  | <b>Zusammenfassung.....</b>  | <b>90</b>  |
| <b>7</b>  | <b>Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>92</b>  |
| <b>8</b>  | <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>104</b> |
| <b>9</b>  | <b>Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>106</b> |
| <b>10</b> | <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>108</b> |
| <b>11</b> | <b>Summary.....</b>  | <b>110</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Frühgeburt

Die Frühgeburt wurde von der WHO als Entbindung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche bzw. weniger als 259 Tage nach dem ersten Tag der letzten Periode definiert (WHO 1993).

Etwa 8–10 % aller Kinder kommen in den USA als Frühgeborene zur Welt. In Europa liegt der Anteil der frühgeborenen Kinder bei 5–7 % (Dudenhausen et al. 1995). Nach Auswertungen der Hessischen Perinatalerhebung wurden im Jahr 1999 in Hessen 4332 Kinder (7,7 % von 56430 Kindern) vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren (Hessische Perinatalerhebung 1999). Der Vergleich der Ergebnisse der Perinatalerhebung der letzten 10 Jahre in Deutschland zeigt eine unverändert hohe Anzahl Frühgeburten.

| Reifealter und Mortalität                             |          |       |         |       |         |      |         |      |         |      |        |      |
|---|----------|-------|---------|-------|---------|------|---------|------|---------|------|--------|------|
| SSW   | unter 26 |       | 26 - 27 |       | 28 - 31 |      | 32 - 36 |      | über 36 |      | gesamt |      |
| Kinder  | 91       |       | 93      |       | 454     |      | 1964    |      | 3388    |      | 5990   |      |
| Anteil  | 1,5%     |       | 1,6%    |       | 7,6%    |      | 32,8%   |      | 56,6%   |      | 100,0% |      |
| verstorbene / %                                       | 31       | 34,1% | 12      | 12,9% | 22      | 4,8% | 18      | 0,9% | 16      | 0,5% | 99     | 1,7% |
| <b>Mortalität</b><br>(Anteil Verstorbener dunkelgrau) |          |       |         |       |         |      |         |      |         |      |        |      |

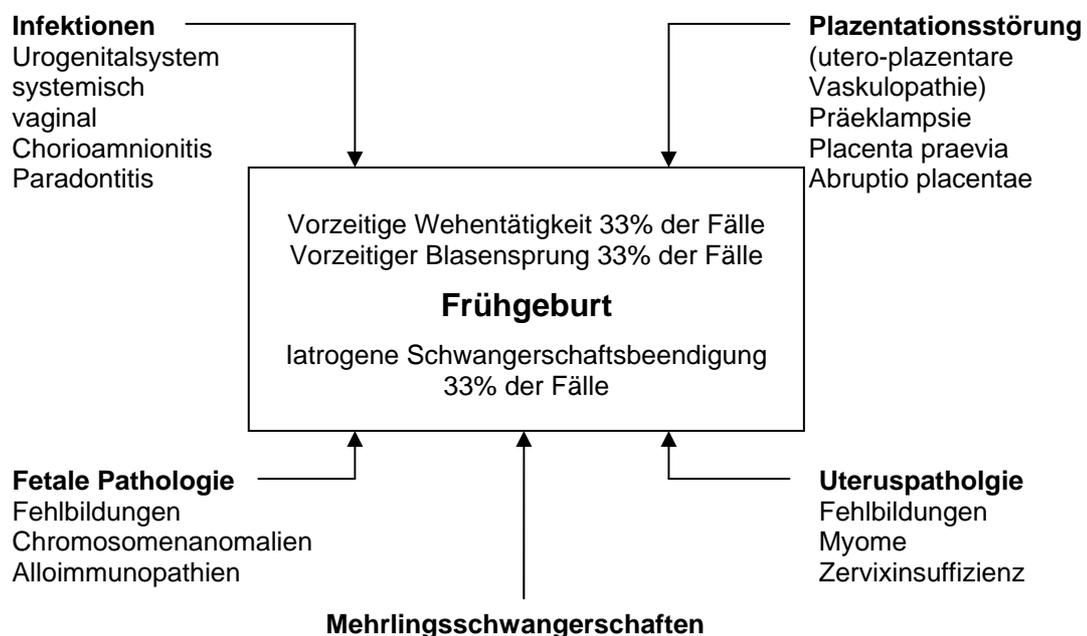
**Abbildung 1.** Frühgeburtenquoten und Mortalität (Neonatologische Erhebung Hessen 2000)

Auch in Deutschland ist die Perinatalsterblichkeit in den letzten Jahren weiter gesunken, aktuelle Zahlen aus der hessischen Perinatalerhebung von 1999 liegen bei 5,5 Promille der Gesamtgeburtenzahl. Der Rückgang der Säuglingssterblichkeit beruht jedoch weniger auf der sinkenden Frühgeburtenrate, als auf den großen Verbesserungen der Überlebenschancen der frühgeborenen Kinder durch die Möglichkeiten der neonatalen Intensivmedizin. Nach wie vor jedoch bilden die Frühgeburten den größten Anteil an der perinatalen Mortalität, 1999 betrug dieser Anteil hessenweit 59% (Hessische Perinatalerhebung 1999).

### 1.1.1 Ätiologie der Frühgeburtlichkeit

Die Ursachen der Frühgeburtlichkeit sind vielschichtig und wurden bislang in zahlreichen Studien untersucht (Schneider et al. 1994). Die Frühgeburt kann Folge spontaner vorzeitiger Wehentätigkeit bzw. eines vorzeitigen Blasensprungs sein. Zu einem Drittel ist die Frühgeburt Folge einer vorzeitigen Schwangerschaftsbeendigung aufgrund fetaler oder mütterlicher Pathologie (Tucker et al. 1991, Schneider et al. 1994).

Einen Überblick über Ursachen und Pathomechanismen gibt die folgende Grafik:



**Abbildung 2.** Ätiologische Faktoren der Frühgeburtlichkeit (modifiziert nach Schneider, H. (1994))

#### Vorzeitige Wehentätigkeit

Die vorzeitige Wehentätigkeit ist definiert als Wehentätigkeit zwischen der 25. und 37. Schwangerschaftswoche mit einer Frequenz von 2 Kontraktionen in 30 Minuten in der 25. Schwangerschaftswoche bis 5 Kontraktionen in 30 Minuten in der 37. Schwangerschaftswoche, die schmerzhaft und zervixwirksam sind, d.h. zu einer Zervixverkürzung und/oder Muttermundseröffnung führen, oder einen vorzeitigen Blasensprung zur Folge haben (Spätling 2000).

Circa 10 % aller Schwangerschaften sind von vorzeitiger Wehentätigkeit betroffen (Ziegler und Baltzer 1997, HEPE 1999). Die vorzeitige Wehentätigkeit stellt damit ein nicht unerhebliches Krankheitsbild und zudem einen hohen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem eines Staates dar (Künzel 1995).

Mögliche pathogenetische Faktoren für die Entstehung vorzeitiger Wehentätigkeit sind:

- Infektionen
- Plazentationsstörungen
- Fetale Ursachen und fetale Pathologie
- Uteruspathologie und mütterliche Störungen bzw. Erkrankungen.

Ursache dieser pathogenetischer Faktoren sind endokrine und mediatorvermittelte Mechanismen, die im Folgenden dargestellt werden.

### *Infektionen*

Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich in den letzten Jahren mit dem Zusammenhang vaginaler und intrauteriner Infektionen und vorzeitiger Wehentätigkeit beschäftigt. Das Vorliegen einer ascendierenden Infektion im Genitalbereich ist mit Frühgeburt assoziiert (Romero et al. 1991, Hillier et al. 1995). Es konnte gezeigt werden, dass neben der vermehrt auftretenden Amnioninfektion bei Schwangeren mit vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt auch häufiger eine histologisch nachweisbare Chorionamnitis und eine klinische Endometritis postpartal auftritt (Lamont et al. 1986, Romero und Mazor 1988). Diese Beobachtungen gelten sowohl für Patientinnen, die eine Frühgeburt nach vorzeitiger Wehentätigkeit, als auch nach Blasensprung hatten (Romero und Mazor 1988).

Durch die Freisetzung bakterieller Endotoxine, wie zum Beispiel die von zahlreichen Bakterien sezernierte Phospholipase-A<sub>2</sub>, und von Makrophagen freigesetzte Entzündungsmediatoren wie das Interleukin-1 (IL-1) und der Tumornekrosefaktor (TNF), wird der Arachnidonsäuremetabolismus angeregt und die Produktion von kontraktionsauslösenden Prostaglandinen in Chorion und Dezidua stimuliert. Zusätzlich bewirkt das IL-1 und der TNF die Produktion von Interleukin-6 und von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) in den Chorion- und Deziduazellen, was positiv rückkoppelnd die deziduale Prostaglandinsynthese stimuliert (Romero und Sepulveda 1992, Everson 1993, Pollard 1993).

So wirken entzündliche Mediatoren über eine Stimulation der Prostaglandinproduktion auf die kontraktile Elemente des Myometriums mit der Folge einer Kontraktion (Lockwood und

Dudenhausen 1993, Dudenhausen und Korebrits 1995). Zusätzlich bewirken die Entzündungsmediatoren eine Stimulation verschiedener Kollagenasen in Zervix, Chorion und Dezidua, so dass es zum einen zur Erweichung der Zervix mit der Folge der Zervixdilatation, die die weitere Keimaszension begünstigt, und zum anderen zur Andauung des unteren Eipols mit der möglichen Folge eines vorzeitigen Blasensprungs kommen kann (Lockwood und Dudenhausen 1993). Interessanterweise verlaufen Infektionen, die zu vorzeitiger Wehentätigkeit bzw. zu einem vorzeitigen Blasensprung führen, häufig ohne klinische Symptomatik, wodurch das frühzeitige Erkennen der drohenden Frühgeburt erschwert wird (Winkler 1994).

Typische Infektionen, die silent verlaufen und in der Schwangerschaft aufgrund der veränderten Immunabwehr vermehrt auftreten, sind die Aminkolpitis und Bakteriurien, sowie die seltener auftretende Pyelonephritis in der Schwangerschaft. Insbesondere die asymptomatische Bakteriurie in der Schwangerschaft ist nach Auswertung verschiedener randomisierter klinischer Studien mit einem zweifach erhöhten Risiko für eine vorzeitige Wehentätigkeit und eine Frühgeburt verknüpft (Romero und Oyarzun 1989).

Für diese genannten Infektionen kommen folgende Mikroorganismen in Betracht, die bei Patientinnen mit drohender Frühgeburt vermehrt nachgewiesen werden konnten (Martius 1989, Gibbs et al. 1992):

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Streptokokken der Gruppe B*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Treponema pallidum*
- *Chlamydia trachomatis*
- *Mycoplasma hominis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Martius et al. konnten in einer Studie außerdem den Zusammenhang einer durch *Gardnerella vaginalis* verursachten Aminkolpitis mit Frühgeburtlichkeit nachweisen (Martius und Krohn 1988).

Die Bedeutung der verschiedenen Erreger hinsichtlich der Frühgeburtlichkeit wird aufgrund ihrer unterschiedlichen Fähigkeit zu aszendieren uneinheitlich diskutiert. Die vaginale Besiedlung mit B-Streptokokken, *Chlamydia trachomatis* und *Ureaplasma urealyticum* wird kontrovers mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung gebracht (Lamont et al. 1986, Martius u Krohn 1988, Romero und Mazor 1988). Lediglich Syphilis und Gonorrhoe scheinen die Frühgeburtenrate sicher zu erhöhen (Edward und Barrada 1978).

Neben den genannten urogenitalen Infektionen haben auch orale Infektionen einen Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit. So konnten Jeffcoat et al. in einer Studie mit 1313

Schwangeren den Zusammenhang zwischen schwerer Parodontitis und Frühgeburt zeigen (Jeffcoat et al. 2001). In einer anderen Studie wurde ebenfalls eine höhere Rate an Frühgeborenen und im Wachstum retardierter Kinder in der Gruppe der Schwangeren mit parodontalen Erkrankungen im Vergleich zu einem Normalkollektiv geboren (Offenbacher et al. 2001).

### *Plazentationsstörungen*

Eine Störung der plazentaren Funktion stellt eine Stresssituation für den Feten dar. Ursachen für eine solche Störung können akute Perfusionsstörungen wie eine Abruption placentae mit vaginaler Blutung, oder chronische Perfusionsstörungen durch eine Plazenta praevia, eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung oder einen Diabetes mellitus sein (Schneider et al. 1994).

Als Pathomechanismen werden entzündliche Veränderungen und Gefäßstrukturanomalien der Chorion- und Nabelschnurgefäße infolge bakterieller und viraler Infektionen, maternaler Autoimmunerkrankungen oder fetaler Alloimmunerkrankungen angenommen, (Salafia et al. 1991, Lettieri et al. 1993). Solche Gefäßveränderungen führen zu Ischämiegebieten im Stromgebiet der Plazenta, wodurch es zur Bildung von Sauerstoffradikalen mit Peroxydation von Lipiden kommt. Derartige Produkte konnten im Blut und im Fruchtwasser bei vorzeitiger Wehentätigkeit nachgewiesen werden (Ludmire und Alvarez 1993), ihre kontraktionsauslösende Wirkung ist bekannt.

Zusätzlich bewirkt eine Sauerstoffmangelsituation die Aktivierung endokriner Funktionen des Feten. So ist bekannt, dass es über die Anregung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System zur Glukokortikoidsynthese in der fetalen Nebennierenrinde kommt. Dieser Anstieg bewirkt die Produktion des Corticotropin-Releasing-Hormons (CRH) in plazentarem Gewebe. CRH stimuliert über die Synthese des adrenokortikotropen Hormons (ACTH) die plazentare Prostaglandinproduktion, andererseits stimuliert das CRH ähnlich dem Oxytozin das Myometrium (Quatero und Fry 1989, Challis und Mitchell 1994). Diese Reaktion des Feten auf eine länger dauernde intrauterine Sauerstoffmangelsituation kann als Überlebensmechanismus interpretiert werden, um durch die so induzierte Wehentätigkeit zur Geburt zu gelangen. (Challis und Mitchell 1994, Halberstadt und Born 1987).

### *Fetale Ursachen und fetale Pathologie*

Fehlbildungen wie Neuralrohrdefekte, aber auch Chromosomenanomalien, angeborene Stoffwechselstörungen und Alloimmunopathien können zu vorzeitiger Wehentätigkeit

führen. Letztere können Vaskulopathien und damit verbunden Plazentationsstörungen hervorrufen, die wie beschrieben endokrin Wehentätigkeit hervorrufen können. Diese Form der Frühgeburtlichkeit kann in jeder Gestationsphase vorkommen (Schneider et al. 1994).

Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Mutationen im prothrombotischen System des Feten, unter anderem die Faktor-V-Leiden-Mutation, zu Infarkten im plazentaren Strombett mit konsekutiver Wachstumsretardierung und Frühgeburtlichkeit führen (Göpel et al. 1999).

Bei Mehrlingsschwangerschaften oder bei einem Polyhydramnion ist die Inzidenz vorzeitiger Wehentätigkeit höher als bei normalen intrauterinen Druckverhältnissen. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist eine myometrale Überdehnung, die zu einer Anregung der uterinen Aktivität und zu Zervixveränderungen führt, die wiederum zusätzlich eine Keimaszension begünstigen kann (Berkowitz und Papiernik 1993).

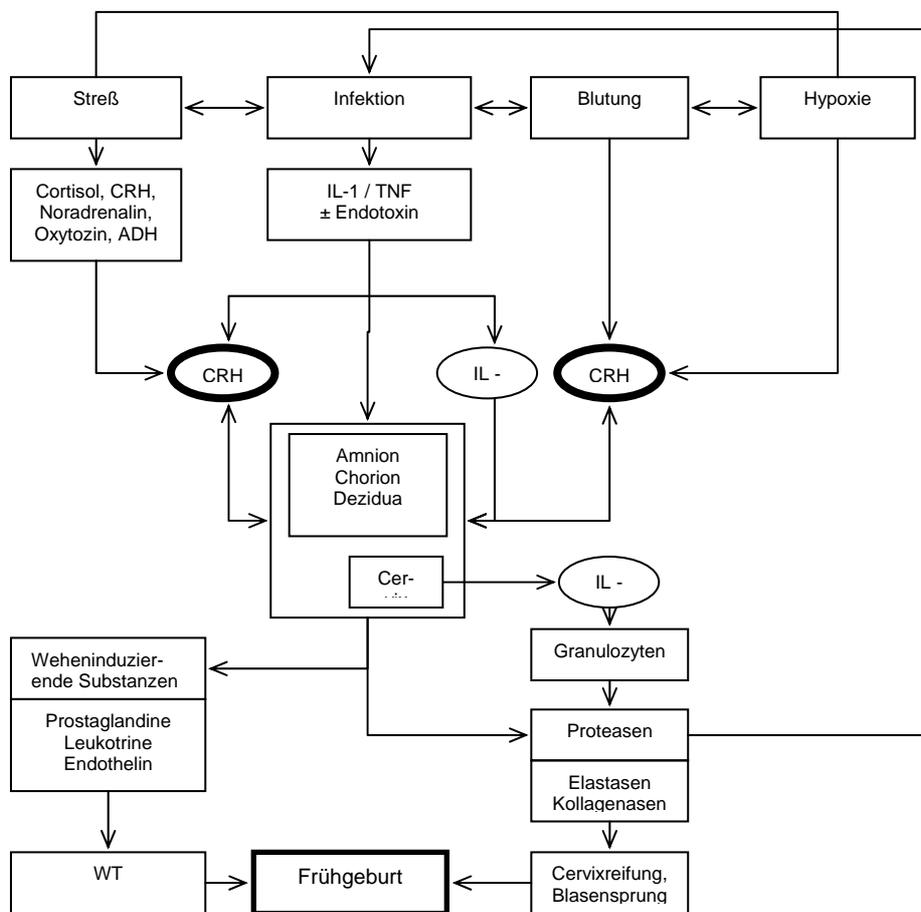
#### *Uteruspathologie und mütterliche Störungen bzw. Erkrankungen*

Uterusfehlbildungen wie Uterus bicornis und Uterus septus sind mit vorzeitiger Wehentätigkeit verknüpft. (Roberts et al. 1990). Myome können ebenfalls Kontraktionen des Myometriums infolge einer lokalen Überdehnung hervorrufen (Ziegler und Baltzer 1997). Im vorangehenden Abschnitt wurde bereits auf die arterielle Hypertonie und den Diabetes mellitus als Risikofaktoren für vorzeitige Wehentätigkeit aufgrund begleitender Gefäßveränderungen eingegangen. Ausgeprägte Anämie, Herz- und Lungenerkrankungen sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt verbunden (Kaltreider und Kohl 1980).

Eine weitere Theorie bringt eine unzureichende Synthese eines prostaglandinabbauenden Enzyms im Chorion, der Prostaglandin-Dehydrogenase (PGDH), in den Zusammenhang mit vorzeitiger Wehentätigkeit. In einer normal verlaufenden Schwangerschaft besteht ein Gleichgewicht zwischen der Menge des von Amnion und Chorion gebildeten Prostaglandin und der PGDH. Diese verhindert, dass das gebildete Prostaglandin an Dezidua und Myometrium vorzeitig Kontraktionen auslösen kann. Die eigentliche wehenauslösende Prostaglandinsynthese am Termin erfolgt in Zellen der Dezidua und lässt sich durch die PGDH nicht beeinflussen, da das Enzym die Dezidua nur in sehr geringen Mengen erreicht. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der PGDH bei Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit signifikant niedriger war. Es wird ein Zusammenhang mit einem reduzierten Progesteron-Spiegel bzw. einem Anstieg von Zytokinen z.B. im Rahmen einer Infektion vermutet (Sangha und Walton 1994). Dieses vermehrt ausgeschüttete

Prostaglandin kann dann unmetabolisiert die Dezidua und das Myometrium erreichen und seine kontraktile Wirkung entfalten. Als Ursache dieser verminderten Produktion von PGDH wird eine Störung der Transkription der PGDH-mRNA vermutet. Es ist bislang allerdings unbekannt, wie häufig eine verminderte PGDH-Synthese für eine vorzeitige Wehentätigkeit verantwortlich gemacht werden kann (Challis und Mitchell 1994).

Das folgende Schaubild soll die pathogenetischen Faktoren bei drohender Frühgeburt zusammenfassen:



**Abbildung 3.** Pathomechanismen bei der Entstehung einer Frühgeburt (nach Lockwood 1994)

#### Vorzeitiger Blasensprung

Der vorzeitige Blasensprung ist definiert als Ruptur der Eihäute vor Beginn der Wehentätigkeit. In circa 25% der Fälle findet der Blasensprung vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche statt und wird dann als früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM – preterm

premature rupture of the membranes) bezeichnet. Der Anteil eines frühen vorzeitigen Blasensprungs an allen Frühgeburten beträgt 30-40% (Künzel 1989).

Aufgrund der häufigen Kombination eines vorzeitigen Blasensprungs mit vorzeitiger Wehentätigkeit wurden mechanische Faktoren als Ursache des Blasensprungs angenommen, weil Untersuchungen eine veränderte Zusammensetzung des Amnions und damit eine reduzierte Reißfestigkeit ergeben hatten (Gazaway und Mullins 1986).

Aktuelle Studien ergeben den Hinweis auf eine infektiöse Genese. Die Häufigkeit eines Blasensprungs mit nachfolgender Frühgeburt bei Patientinnen, bei denen pathologische Keime nachgewiesen werden konnten, liegt bei 68% (Saling et al. 1991). Das Keimspektrum entspricht dem der Entstehung vorzeitiger Wehentätigkeit, pathogenetisch steht ebenfalls die bakteriell bedingte Aktivierung der Entzündungskaskade, die die Prostaglandinsynthese direkt oder über Mediatoren stimuliert, im Vordergrund. Besonders wichtig ist die Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte wie Proteasen und Kollagenasen, die zum einen zervixerweichend wirken, was bei gleichzeitig bestehender Wehentätigkeit zur Zervixdilataion und Keimaszension führen kann. Andererseits bewirken die Kollagenasen und Proteasen eine Lyse des unteren Eipols mit der möglichen Folge des Blasensprungs (Hirsch 1989).

Eine Infektion kann also durch Auslösung von Wehentätigkeit, eines vorzeitigem Blasensprungs oder einer Kombination von Beidem eine Frühgeburt verursachen.

### 1.1.2 Epidemiologie der Frühgeburlichkeit

#### Sozioökonomische Faktoren

Zahlreiche Studien haben die Bedeutung psychosozialer Einflüsse und sozioökonomischer Faktoren untersucht. So zählt die Herkunft aus einer niedrigen Sozialstufe (Mc Lean et al. 1993, Berkowitz 1981), der Status als allein stehende Mutter (Künzel 1995), nur unzureichend wahrgenommene Schwangerenvorsorge (Wulf 1992), sowie ein niedriges Ausgangsgewicht und eine nur geringe Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (Luke 1993, Papiernik 1984) zu den Risikofaktoren für vorzeitige Wehentätigkeit.

#### Schwangerschaftsanamnese

Aborte, abhängig von Anzahl und Zeitpunkt des Abortgeschehens (Berkowitz und Papiernik 1993), und Frühgeburten in der Anamnese gelten als Risikofaktoren für die Inzidenz vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburt.

Die Häufigkeit für vorzeitige Wehen nach einer Frühgeburt liegt bei 56%, das Wiederholungsrisiko für eine Frühgeburt mit einer solchen Anamnese wird mit 30% angegeben (Roberts et al. 1990).

#### Berufstätigkeit

Berufstätigkeit im Allgemeinen ist nicht vermehrt mit Frühgeburtlichkeit assoziiert, jedoch ist zu vermuten, dass starke körperliche Belastung während der Schwangerschaft die Wahrscheinlichkeit vorzeitiger Wehentätigkeit erhöht und deshalb vermieden werden sollte (Künzel 1995). Hier spielen vor allem Tätigkeiten eine Rolle, die überwiegend stehend ausgeübt werden (Launer et al. 1990).

#### Einflussnahme durch Stressfaktoren

Der Einfluss von sozialem und psychologischem Stress der Mutter auf die Häufigkeit von Frühgeburten ist durch verschiedene Studien belegt. So ist das relative Risiko für eine Frühgeburt bei moderatem Stress auf das 1,22-fache erhöht, während eine Risikoerhöhung auf das 1,75-fache für Patientinnen mit hohem Stress evaluiert werden konnte, beides im Vergleich mit der Gruppe mit niedrigem Stress (Hedegaar et al. 1993). Dabei spielen sowohl akute als auch chronische Stresssituationen eine Rolle, denen zum Beispiel allein stehende Frauen ausgesetzt sind. Von Bedeutung scheinen auch schwangerschaftsbezogene Ängste als Ursache für Wehentätigkeit zu sein (Wadhwa et al. 1993).

Als Ursache gilt der Anstieg des Katecholaminspiegels im mütterlichen Blut als Antwort des vegetativen Nervensystems bei akuten Stressereignissen (Katz et al. 1991). Chronische Stressereignisse und Belastungen bewirken v.a. eine Aktivierung der Hormone der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Es konnte experimentell ein Anstieg der ACTH- und Kortisolsekretion bei dauerhaften Belastungssituationen nachgewiesen werden (Erdmann und Voigt 1994). Dies führt zu einer Senkung der lokalen und systemischen Immunabwehr mit nachfolgender Zunahme von Infektionen im Genitaltrakt.

#### Mütterliches Alter

Die Untersuchung eines großen Patientinnenkollektivs erbrachte eine auf das 3,4 fach erhöhte Inzidenz der Frühgeburt bei Schwangeren im Alter von 10-13 Jahren (Du Plessis et al. 1997). Cnattingius et al. zeigten an einem Patientinnenkollektiv in Schweden, dass Frauen in der Altersgruppe 20 bis 24 Jahre ein deutlich geringeres Risiko im Vergleich zu Frauen in der Altersgruppe über 35 Jahre haben (Cnattingius et al. 1993).

## Ethnische Faktoren

Beobachtungen in den angloamerikanischen Ländern ergaben Unterschiede in der Inzidenz vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit in verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen. Nach einer Analyse von Berkowitz et al. ist das Risiko für eine Frühgeburt für Schwarzafrikanerinnen 2,1 fach im Vergleich mit der weißen Bevölkerung erhöht, für die hispanische Bevölkerung liegt das relative Risiko bei 1,9 (Berkowitz et al 1998). Diese Tatsache wird mit einem allgemein niedrigeren Sozialstatus der schwarzen Bevölkerung, verbunden mit schlechteren Bedingungen für den Verlauf einer normalen Schwangerschaft, zum Beispiel schlechtere medizinische Betreuung bzw. Inanspruchnahme der Vorsorgeuntersuchungen, sowie mit stärkerer Arbeitsbelastung erklärt (Berkowitz und Papiernik 1993).

Eine Untersuchung von Wulf et al. zur Wahrnehmung der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen ergab einen Anteil von 39,7% unter Standard versorgter Ausländerinnen versus 23,2% unter Standard versorgter deutscher Patientinnen (Wulf 1992).

## Genussmittel- und Drogenkonsum

Eine von Roberts et al. durchgeführte Studie ergab, dass der Konsum von Nikotin in der Schwangerschaft die Häufigkeit der Frühgeburt nicht beeinflusst, jedoch das Geburtsgewicht erniedrigt (Roberts et al. 1990). Andere Autoren hingegen bewerten Nikotin abhängig vom Ausmaß des Zigarettenkonsums als einen die Frühgeburt mäßig erhöhenden Risikofaktor (Wen et al. 1990). Vermutlich ist bei Raucherinnen die erhöhte Rate vorzeitiger Wehentätigkeit durch häufiger auftretende Blutungen, vorzeitige Plazentalösung, Plazenta praevia und vorzeitigen Blasensprung verursacht (Meyer und Tonascia 1977).

Unbestritten ist der Einfluss auf das Risiko für eine Frühgeburt durch den Konsum von Drogen wie zum Beispiel Kokain (Ney et al 1990), während die Bedeutung von Alkohol uneinheitlich diskutiert wird.

### 1.1.3 Folgen der Frühgeburt

Nach Erhebungen von Copper et al. machen Frühgeburten circa 80% der neonatalen Sterblichkeit aus. Davon fallen circa 66% auf die vor Abschluss der 29. Schwangerschaftswoche geborenen Kinder (Copper et al. 1993).

Die Rate der neonatalen Mortalität und Morbidität wird zu einem hohen Anteil durch Frühgeburten verursacht.

Typische mit Frühgeburt assoziierte langfristige Erkrankungen sind intrakranielle Blutungen mit vom Ausprägungsgrad abhängigen Zerebralpareesen und nachfolgender geistiger Retardierung, chronische Erkrankungen der Atemwege, Blindheit durch die retrolentale Fibroplasie und Taubheit (Behrman 1985, McCormick 1985). Als so genannte minimale zerebrale Dysfunktionen, die mit Frühgeburtlichkeit in Verbindung stehen, werden Störungen der Sprachentwicklung, Lernbehinderungen, Hyperaktivität und Verhaltensstörungen zusammengefasst (Allen und Jones 1986).

Obwohl eine Langzeitbeobachtung der sehr kleinen Frühgeborenen bislang nicht in Studien erfolgt ist bzw. uneinheitliche Ergebnisse hinsichtlich der körperlichen Entwicklung bestehen (Ross et al. 1990), gilt die Frühgeburt insbesondere vor der 29. Schwangerschaftswoche als potentieller Risikofaktor für neurologische Behinderungen und Wachstumsstörungen (Veen et al. 1991).

Dennoch sind etwa 75% der Kinder, die mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g geboren werden, frei von schwerwiegenden geistigen und neurologischen Behinderungen. Allerdings besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung der minimalen zerebralen Dysfunktionen (Allen und Jones 1986).

Frühgeborene mit und ohne Erkrankungen stellen alle eine erhöhte Anforderung an Eltern, Erziehungseinrichtungen und an die medizinische Versorgung, was unter anderem mit sehr hohen Kosten für die betroffene Familie und für das Gesundheits- und Sozialsystem eines Staates verbunden ist.

#### 1.1.4 Prävention der Frühgeburt

Die Prävention stellt neben der Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit eine Säule der Vermeidung einer Frühgeburt dar. Im Nachfolgenden wird zunächst auf die präventiven Ansätze und anschließend auf die Pathophysiologie und Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit eingegangen.

Aus dem Wissen über Epidemiologie und Ätiologie vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit lassen sich verschiedene Ansätze zur Prävention ableiten.

Es muss zwischen einer primären Prävention im Sinne einer Problemvermeidung und einer sekundären Prävention durch Frühdiagnostik mittels Risikoeinschätzung und Screening-Untersuchungen unterschieden werden (Spätling 2000).

Als wichtigster Punkt der primären Prävention gilt die Aufklärung der Schwangeren über physiologische und pathologische Veränderungen in der Schwangerschaft, die die Aufklärung über die Frühwarnsymptome einer drohenden Frühgeburt einschließen sollte.

Beratungsinhalt sollte auch eine der Schwangerschaft angepasste Lebensführung sein, gegebenenfalls eine Ernährungsberatung, Beratung über das Ausmaß körperlicher Belastung und den Verzicht auf Genussmittel. Als Grundvoraussetzung gilt die Einhaltung des Mutterschutzgesetzes am Arbeitsplatz und ggf. Beratung bei psychosozialen Problemkonstellationen.

Saling entwickelte 1972 das sog. Prämaturitäts-Dysmaturiäts-Präventionsprogramm, welches eine Risikoeinschätzung für eine drohende Frühgeburt ermöglichen sollte (Saling 1972). Papiernik hat ein Score-System mit gleicher Zielsetzung veröffentlicht, welches Alter, Familienstand, sozioökonomischen Status, Anzahl der Aborte/Frühgeburten in der Anamnese, Genussmittelkonsum, Arbeitsbelastung, Gewicht und Gewichtszunahme, Infektionen und Schwangerschaftskomplikationen und die gynäkologische Anamnese zur Risikoeinstufung berücksichtigte. Durch Anwendung dieses Scores verbunden mit einer intensivierten Aufklärung der Schwangeren konnte die Frühgeburtenrate in Frankreich deutlich gesenkt werden (Papiernik 1984).

Ziel dieser Scores ist die Identifikation von Schwangeren mit einem erhöhten Risiko, um diese einer intensivierten Schwangerschaftsvorsorge zuführen zu können.

Im Vergleich verschiedener Präventionsprogramme in einer kontrollierten Studie bezüglich ihres positiven und negativen Vorhersagewertes für das Eintreten oder Ausbleiben einer Frühgeburt zeigte sich, dass der Vorhersagewert bis 30% reicht, d.h. die Anzahl der falsch positiven Fälle hoch ist (McLean et al. 1993). Diese Schwangeren werden so eventuell prophylaktisch Maßnahmen unterworfen, die überflüssig und eventuell mit Risiken für die Patientin verbunden sind (Keirse et al. 1989), zudem kommt es dabei zu einer unnötigen Belastung der Schwangeren mit Ängsten vor einer Frühgeburt.

Zur Differenzierung einer Risikoschwangerschaft in der täglichen Praxis erscheint eine vereinfachte Risikozuordnung sinnvoll, die Schneider und König 1990 vorgelegt haben. Zur Risikoabschätzung muss berücksichtigt werden, dass das Risiko der Klassen A, B und C bei mütterlichem Alter älter als 37 Jahren bzw. jünger als 18 Jahren, ungünstigem sozioökonomischen Status und Genussmittelkonsum ansteigt:

---

| <b>Risikoklasse</b> | <b>Kriterien</b>  |
|---------------------|---|
| <b>Klasse A</b>     | Multipara bis 4 Schwangerschaften mit unbelasteter Anamnese |
| <b>Klasse B</b>     | Primigravida mit unbelasteter Anamnese                      |
| <b>Klasse C</b>     | Multigravida mit ungünstiger geburtshilflicher Anamnese     |

---

|                 |  |
|-----------------|--|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiederholte Aborte, Frühgeburt, Totgeburt, Wachstumsretardierung, Fehlbildung</li> </ul>  |
| <b>Klasse D</b> | Primigravida mit ungünstiger allgemeinmedizinischer Anamnese <ul style="list-style-type: none"> <li>Herzvitium, Diabetes mellitus, schwere Hypertonie, chronische Nierenerkrankung, Lupus erythematodes</li> </ul> |
| <b>Klasse E</b> | Wie Klasse D mit zusätzlicher <ul style="list-style-type: none"> <li>Frühgeburt, Wachstumsretardierung, Totgeburt</li> </ul>   |

**Tabelle 1.** Risikoklassifizierung von Schwangeren im Hinblick auf eine Frühgeburt (nach Schneider und König 1990)

Die Schwangerenvorsorge einer besonders gefährdeten Patientin sollte folgende Punkte beinhalten:

- Regelmäßige vaginale Untersuchung mit Erhebung des Bishop-Scores (Bishop 1964), durchgeführt im Abstand von 2 Wochen bis zur 28. Schwangerschaftswoche, sowie in wöchentlichen Abständen ab der 29. Schwangerschaftswoche (Saling 1972).
- Durchführung einer Vaginalsonographie zur Messung der Zervixlänge und Beurteilung des inneren Muttermundes. Zervixlängen unter 3 cm sind mit einem steigenden Risiko für eine Frühgeburt verbunden (Spätling 2000).
- Engmaschige Kontrolle des vaginalen pH-Wertes als frühzeitiger Hinweis auf eine vaginale Keimbesiedlung, (Saling et al. 1991), Urinuntersuchungen auf asymptomatische Bakteriurie und deren antibiotische Therapie, Nativabstrichentnahme, ggf. mikrobiologischer Abstrich (Spätling 2000).

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Prävention und Behandlung einer drohenden Frühgeburt hat Saling 1992 zusammengestellt (Saling 1992):

|          | <b>Risikofaktoren</b>  | <b>Therapiemaßnahme</b>                              |
|----------|--|--|
| <b>1</b> | ≥ 2 Aborte oder Frühgeburten in der Anamnese                                 | Früher totaler MM-Verschluss                         |
| <b>2</b> | Vaginaler pH-Wert ≥ 4,4  | Lokaltherapie mit Lactobacillus-Präparaten           |
| <b>3</b> | Nachweis von Mikroorganismen im CK-Abstrich                                  | Lokale oder systemische Antibiotikatherapie          |
| <b>4</b> | Zervixveränderungen und/oder Wehen mit CRP-Erhöhung ohne ersichtlichen Grund | Systemische Antibiotikatherapie mit breitem Spektrum |

|          | <b>Risikofaktoren</b>                             | <b>Therapiemaßnahme</b> |
|----------|---|-------------------------|
| <b>5</b> | Wehentätigkeit                                    | Tokolyse                |
| <b>6</b> | Fetale oder maternale medizinische Komplikationen | Lungenreifeinduktion    |

**Tabelle 2.** Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit und Therapiemaßnahmen (Saling 1992)

Dieses Therapieschema ist Teil eines Frühgeburten-Vermeidungs-Programms, das neben der Erhebung einer geburtshilflichen und allgemeinmedizinischen Anamnese den vaginalen pH-Wert, die palpatorische Zervixuntersuchung, die sonografische Zervixlängenmessung, die Registrierung vorzeitiger Wehentätigkeit palpatorisch und tokographisch, bakteriologische Befunde von Vagina, Zervix und Eipol, Harnwegsinfekte, Chlamydieninfektion und Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) berücksichtigt.

Dieses Programm wurde zwischen 1989 und 1990 angewendet und ausgewertet und zeigt einen statistisch signifikanten Rückgang der Häufigkeit der Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner 1500g um 30% im Vergleich zu den Jahren 1987 und 1988 (Saling et al. 1991).

Der prophylaktisch durchgeführte frühe totale Muttermundverschluss als Barriere für aufsteigende Infektionen zusätzlich zur antibiotischen Therapie zeigte sich bei Anwendung in einem Hochrisikokollektiv erfolgreich (Künzel et al. 1987), eine prospektive Untersuchung liegt jedoch nicht vor.

Die vaginale Anwendung von Laktobacillus-Präparaten bewirkt nachweislich eine pH-Wert-Senkung, die zu einer Verbesserung der lokalen Immunabwehr und einer geringeren Infektionsrate führt (Kreutzmann et al. 1990).

## **1.2 Wehentätigkeit**

### **1.2.1 Physiologie der Wehentätigkeit**

Die Kontraktion glatter Muskulatur am Beispiel einer Myometriummuskelzelle

Die Besonderheit glatter Muskelzellen besteht in einer myogen ausgelösten Kontraktion durch spontane Erregungen in so genannten Schrittmacherzellen. Sie unterscheiden sich

von den übrigen glatten Muskelzellen in den elektrophysiologischen Eigenschaften. Hier wird zuerst das Schwellenpotential zur Auslösung eines Aktionspotentials erreicht. Es kommt zur Öffnung potentialabhängiger Kalziumkanäle und zum Einstrom von Kalzium-Ionen in die Muskelzelle. Ein anderer Mechanismus zur Erhöhung des intrazellulären Kalzium-Angebotes ist die Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR), das einen intrazellulären Speicher darstellt (Husslein 1990).

Durch die Erhöhung des intrazellulären Kalzium-Spiegels kommt es zur Aktivierung der kontraktile Strukturen Aktin und Myosin. Unter Mitwirkung von Calmodulin bewirken die Kalzium-Ionen eine Aktivierung einer Myosinkinase (Myosin-light-chain-Kinase [MLCKinase]), die eine Phosphorylierung des Myosins bewirkt. Diese Phosphatgruppe entstammt dem ATP und ermöglicht die Querbrückenbildung zwischen Aktin und Myosin, die die Voraussetzung für die Kontraktion darstellt. (Janis et al. 1981).

Am Uterus liegen diese Schrittmacherzellen im Bereich des Fundus (Ziegler und Baltzer 1997). Die Ausbreitung der Erregung erfolgt über Zellbindungsstellen, so genannten Gap-Junctions, auf die übrigen Zellen des Uterus im Sinne einer interzellulären Erregungsleitung (Husslein 1990).

Die Myometriummzelle und die Entstehung von Wehentätigkeit

Der Kontraktionszustand des Myometriums ist abhängig der Stimulation zellmembranständiger Oxytozin-, Endothelin- und Progstaglandinrezeptoren, sowie  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren. Bei Stimulation durch die entsprechenden Agonisten kommt es zu dem erwähnten Kalzium-Einstrom und Aktivierung der kontraktile Elemente (Ziegler und Baltzer 1997). Eine Besonderheit der Uterusmuskulatur ist, dass sie sich im nicht-graviden Zustand sowie während der längsten Phase der Schwangerschaft nicht oder nur geringfügig kontrahiert.

Zum Ende der Schwangerschaft muss sich die Fähigkeit zur Kontraktion des Uterus folglich massiv vergrößern, damit es zur Ausbildung von Wehentätigkeit kommen kann. Diese Zunahme der Kontraktionsfähigkeit kommt durch mehrere Faktoren zustande:

Zum einen kommt es zum Zeitpunkt der Geburt unter dem Einfluss einer erhöhten Östrogenproduktion (MacKenzie und Garfield 1985) zur starken Vermehrung der Gap-junctions (Garfield und Hyashi 1981).

Zum anderen nimmt im Verlauf der Schwangerschaft die Empfindlichkeit der Myometriummzellen für Oxytozin infolge einer verstärkten Expression von Oxytozin-Rezeptoren in

der Zellmembran zu (Fuchs et al. 1984). Diese vermehrte Ausbildung unterliegt ebenfalls dem Einfluss von Östrogenen (Fuchs et al. 1983).

Oxytozin wird hauptsächlich aus dem Hypophysenhinterlappen der Mutter freigesetzt. Die Abgabe erfolgt pulsatil und nimmt gegen Ende der Schwangerschaft zu. Oxytozin stellt den hauptsächlichsten physiologischen Reiz für die Auslösung von Wehentätigkeit dar (Soloff 1988).

Darüber hinaus bewirkt Oxytozin die Prostaglandinsynthese in der Dezidua (Fuchs et al. 1982). Vermutlich spielen neben dem Östrogen auch die Prostaglandine eine Rolle bei der Bildung von Oxytozinrezeptoren im Myometrium (MacKenzie und Garfield 1985).

### 1.2.2 Diagnose der Wehentätigkeit

Die Diagnostik einer drohenden Frühgeburt bzw. vorzeitiger Wehentätigkeit besteht aus drei Komponenten:

- Die Erfassung von Schwangeren mit dem Risiko für vorzeitige Wehen
- Die Beachtung früher Warnsymptome
- Die Diagnose bereits vorhandener Wehentätigkeit.

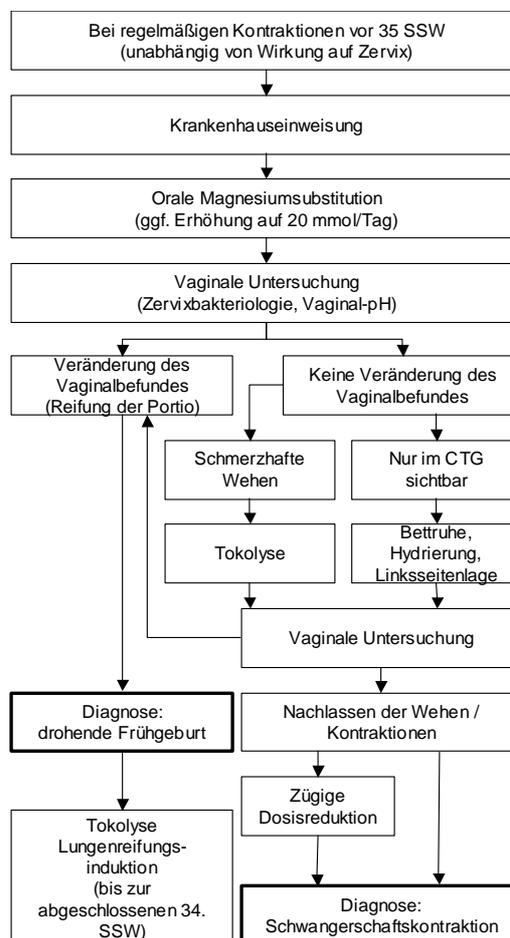
Die Erfassung der Risikopatientinnen kann wie bereits beschrieben mit Hilfe von Score-Systemen erfolgen. Die Selbstbeobachtung der Patientin mit Registrierung früher Warnsymptome, wie menstruationsartige Krämpfe, dumpfe Rückenschmerzen, Druckgefühl im kleinen Becken, abdominale Krämpfe mit und ohne Diarrhö, Veränderung des vaginalen Fluors und regelmäßige Uteruskontraktionen, soll durch wiederkehrende Aufklärung durch den betreuenden Gynäkologen respektive die betreuende Hebamme gefördert werden (Katz et al. 1990). Die genannten Signale treten bei ca. 75% der Schwangeren einige Tage bis Wochen vor Beginn der regelmäßigen vorzeitigen Wehentätigkeit auf, werden aber häufig missachtet oder fehl gedeutet (Kragt und Keirse 1990). Bei Auftreten eines oder mehrerer Symptome sollte eine Kontaktaufnahme zum betreuenden Gynäkologen erfolgen. Eine Beratung über Verhaltensmaßnahmen, eine engmaschige Überwachung, ggf. eine stationäre Beobachtung und Diagnostik kann somit zu einem frühen Zeitpunkt erfolgen.

Bei bereits vorhandener Wehentätigkeit muss zwischen zervixwirksamen und nicht-zervixwirksamen Wehen unterschieden werden, um die Indikation für eine wehenhemmende Therapie zu stellen. Hierzu sollte die vaginale Untersuchung mit Erhebung des Bishop-Scores (Bishop 1964) und eine ergänzende Vaginalsonographie zur Messung der Zervixlänge erfolgen (Spätling 2000).

Merkmale pathologischer Wehentätigkeit sind nach Spätling:

- zwischen 2 (25+0 SSW) bis 5 Kontraktionen pro Stunde (37+0 SSW)
- regelmäßige und schmerzhafte Wehen und/oder
- zervixwirksame Wehen.

Um eine möglichst genaue Indikationsstellung für eine wehenhemmende Therapie zu erreichen, bietet sich die Nutzung des folgenden Schemas an (Spätling und Schneider 1997):



**Abbildung 4.** Diagnoseschema bei vorzeitigen Wehen (modifiziert nach Spätling und Schneider, 1997)

### 1.3 Wehenhemmung – Tokolyse

Der Sinn der Wehenhemmung ist umstritten, da durch den Einsatz wehenhemmender Medikamente die Frühgeburtlichkeit nicht gesenkt werden konnte (Schneider et al. 1994, Künzel 1995). Alle bekannten Pharmaka stellen symptomatische Therapieformen dar, eine kausale Therapie ist nur bei Nachweis einer Infektion als Auslöser für vorzeitige Wehentätigkeit durch den Einsatz von Antibiotika möglich.

Solange diese Situation besteht, ist die kritische Überprüfung der bekannten Medikamente durch Anwendung in kontrollierten Studien zur Optimierung der Therapie notwendig. Der Vergleich vorliegender Studien bezüglich der Wirksamkeit bekannter tokolytischer Medikamente ist schwierig, da die Studien bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien und Dosierungsschemata nicht homogen sind.

Schneider et al. zeigten, dass nur ca. 50-60 % der Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit tatsächlich für eine Tokolyse geeignet sind, die übrigen Patientinnen müssen aufgrund fetaler oder mütterlicher Indikationen vorzeitig entbunden werden (Schneider et al. 1994).

#### 1.3.1 Pharmakologische Möglichkeiten der Tokolyse

Neben den erwähnten Rezeptoren im Myometrium, deren Aktivierung eine Muskelkontraktion hervorruft, verfügen glatte Muskelzellen über  $\beta$ -Rezeptoren, die bei Stimulation eine Muskelrelaxation bewirken. Dieser Mechanismus wird in der tokolytischen Therapie mit Betasympathomimetika genutzt. Am Uterus liegen vorrangig  $\beta_2$ -Rezeptoren vor. Die Relaxation der glatten Muskelzelle durch Aktivierung von  $\beta_2$ -Rezeptoren erklärt man sich entsprechend umgekehrt den Mechanismen, die bei der Kontraktion stattfinden.

Mit dem Wissen über die Pathomechanismen der Entstehung vorzeitiger Wehentätigkeit sind verschiedene Ansätze zur pharmakologischen Wehenhemmung denkbar:

1. Wirkung am Myometrium
  - Verhinderung der Aktivierung der kontraktile Elemente Aktin und Myosin durch Ca-Antagonisten, Magnesium-Ionen oder Betasympathomimetika infolge einer Senkung des intrazellulären Kalzium-Spiegels.
  - Blockade der Oxytozinrezeptoren im Myometrium oder Verhinderung der Freisetzung des Oxytozins aus den Zellen der Hypophyse.
2. Wirkung an Amnion-Chorion-Dezidua
  - Prostaglandinsynthesehemmung durch Zyklooxygenasehemmstoffe.

### 3. Progesteronsubstitution.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Wirkmechanismen und pharmakologischen Eigenschaften von Magnesiumsulfat und Betasympathomimetika am Beispiel des Fenoterol näher beschrieben werden. Die übrigen Pharmaka werden genannt, um einen Überblick über das mögliche therapeutische Spektrum zu geben.

Betasympathomimetika am Beispiel des Fenoterol

#### *Wirkmechanismus*

Die relaxierende Wirkung der Betasympathomimetika besteht in einer Aktivierung der  $\beta$ -Rezeptoren im Myometrium. Diese führt zu einer Aktivierung einer Adenylatzyklase, die die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) bewirkt (Huszar 1989). Dieser cAMP-Konzentrationsanstieg bewirkt auf dreifache Weise eine Kontraktionshemmung durch:

- eine Phosphorylierung der MLCKinase. Infolgedessen ist die MLCKinase inaktiviert, eine Phosphorylierung des Myosins kann nicht erfolgen (Huszar 1989).
- eine vermehrte Aufnahme von Kalzium in das sarkoplasmatische Retikulum, wodurch der intrazelluläre Kalzium-Gehalt sinkt (Nishikori und Maeno 1979).
- eine Verminderung der Leitfähigkeit der Gap-junctions, die ebenfalls von dem Phosphorylierungsgrad abhängig ist (Cole und Garfield 1986).

Am Uterus gibt es überwiegend  $\beta_2$ -Rezeptoren. Das Betasympathomimetikum Fenoterol wirkt vor allem auf die  $\beta_2$ -Rezeptoren an der glatten Uterusmuskulatur, glatter Gefäß- und Bronchialmuskulatur, aber auch auf  $\beta_1$ -Rezeptoren in Epithelien von Herz- und Fettgewebe und der glatten Muskulatur des Darms (Lands et al. 1967). So lassen sich die zahlreichen Nebenwirkungen der Betasympathomimetika erklären und Kontraindikationen für ihren Einsatz ableiten.

#### *Nebenwirkungen bei der Mutter*

Am häufigsten kommt es zur Beeinflussung des kardiovaskulären Systems. Durch Aktivierung der  $\beta_1$ -adrenergen Rezeptoren des Myokards kommt es zur Tachykardie und gelegentlich zur Arrhythmie, durch gleichzeitige Wirkung an der glatten Gefäßmuskulatur

entsteht eine Gefäßdilatation mit diastolischer Hypotension (Schwarz und Retzke 1983). Es entsteht eine reflektorische Tachykardie, das Herzminutenvolumen und der systolische Blutdruck steigen an (Grospietsch 1993). Durch den niedrigen diastolischen Druck und die Tachykardie reduziert sich die diastolische Füllungszeit und die Koronarperfusion, eine Myokardischämie kann die Folge sein. Bei Patientinnen mit Herzerkrankung sollte auf die Therapie mit Betasympathomimetika daher verzichtet werden (Besinger und Niebyl 1990).

Eine sehr selten beschriebene, lebensbedrohliche Nebenwirkung ist das Lungenödem, die Inzidenz wird mit 0,3% bis 3% angegeben (Besinger 1994). Der Mechanismus zur Entstehung eines Lungenödems wird kontrovers diskutiert. Denkbar ist eine direkte Dekompensation des kardialen Systems durch übermäßige Aktivierung. Eine Wirkung auf das Kapillarendothel könnte einen Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen ermöglichen (Besinger und Niebyl 1990). Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung der  $\beta$ -Rezeptoren in der Niere mit der Folge eines ansteigenden Reninspiegels und einer sekundären Flüssigkeitsretention (Ziegler und Baltzer 1997). Da Fenoterol stark verdünnt infundiert wird, besteht eine zusätzliche therapeutisch bedingte Flüssigkeitsaufnahme. Die Summe dieser Faktoren kann im ungünstigen Falle die Entstehung eines Lungenödems zur Folge haben. Während der Therapie sollte die Flüssigkeitsaufnahme 2 Liter pro Tag nicht überschreiten (Ziegler und Baltzer 1997, Roberts 1984).

Durch die Rezeptorstimulierung im Fett-, Pankreas- und Lebergewebe kommt es zu metabolischen Veränderungen. Eine Hyperglykämie bis zu 50% über dem Normalwert infolge einer gesteigerten Glukagon-Ausschüttung und Glykogenolyse in der Leber kann entstehen. Zwischenprodukte des Fettstoffwechselmetabolismus können zu einer Azidose führen. Aus diesem Grund gilt ein Diabetes mellitus als relative Kontraindikation (Grospietsch 1991) und erfordert engmaschige Kontrolle und ggf. Erhöhung der Insulingabe (Besinger und Niebyl 1990).

Infolge der Hyperglykämie kommt es durch Verschiebung von Kaliumionen aus dem Extrazellulärraum in den Intrazellulärraum zu einer passageren Hypokaliämie (Hancock et al. 1985).

Bei nahezu allen Patienten entsteht ein ausgeprägter Tremor, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Erfahrungsgemäß treten die schweren Nebenwirkungen in den ersten drei Therapietagen auf und erfordert eine intensive Überwachung der Patientinnen. Vor Therapiebeginn sollte eine genaue Anamnese erhoben und eine allgemeine klinische Untersuchung inklusive Durchführung eines Elektrokardiogramms und eines Laborstatus durchgeführt werden,

um ein erhöhtes Tokolyserisiko oder sogar Kontraindikationen auszuschließen (Benedetti 1983, Grospietsch 1991).

#### *Nebenwirkungen auf den Feten*

Der Übertritt der Betasympathomimetika auf den Feten gilt als gesichert. In Versuchen konnten ca. 50% des Wirkspiegels der Mutter im kindlichen Blut nachgewiesen werden (Grospietsch 1991). Die Nebenwirkungen beinhalten eine fetale Tachykardie und Hyperglykämie. Aufgrund der präpartalen Hyperinsulinämie wurden häufiger postpartale Hypoglykämien beobachtet (Hancock et al. 1985). Es werden bei einer lang dauernden Therapie reversible Herzmuskelveränderungen diskutiert. Insgesamt konnten bislang keine Langzeitfolgen nachgewiesen werden, die auf die Tokolyse mit Betasympathomimetika zurückzuführen wären (Grospietsch 1991, Karlsson et al. 1980). In einer retrospektiven Untersuchung konnte ein Zusammenhang mit Hirnventrikelblutung gezeigt werden (Groome et al. 1992).

Alle genannten Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Aus diesem Grund sollte die Tokolyse so kurz und so niedrig dosiert wie möglich durchgeführt werden (Spätling 2000).

#### *Kontraindikationen für Betasympathomimetika*

Generell muss zwischen allgemeinen Kontraindikationen für eine Tokolyse und präparat-spezifischen Kontraindikationen unterschieden werden. Nach den Empfehlungen des American College of Gynecology sollten bei akuter kindlicher Notsituation (außer intrauterine Reanimation), bei Chorionamniitis, Eklampsie oder schwerer Präeklampsie sowie bei fetalen Fehlbildungen keine Tokolyse durchgeführt werden (ACOG 1998).

Spezifische Kontraindikationen für die Tokolyse mit Betasympathomimetika sind mütterliche Herzrhythmusstörungen oder andere Herzerkrankungen, schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Thyreotoxikose und Bluthochdruck.

#### *Effektivität*

Die Wirksamkeit von Betasympathomimetika als Tokolytikum ist in zahlreichen Studien überprüft worden (Grospietsch 1991, Ziegler und Baltzer 1997). Die Anzahl der Frühgeburten und die perinatale Mortalität konnte nicht gesenkt werden, doch lässt sich durch den Einsatz von Betasympathomimetika eine Verzögerung der Geburt um 24 – 48 Stunden zur Erreichung der Lungenreife erzielen (King et al. 1988). Auf diese Weise steigt die Überlebenschance der Neugeborenen.

Bei dem Vergleich von 16 kontrollierten Studien konnte Grospietsch durch Metaanalysen zeigen, dass durch den Einsatz von Betasympathomimetika die Tragzeit verlängert werden konnte (Grospietsch 1991).

Bei einer längerfristigen Tokolyse beobachtet man häufig eine nachlassende Wirkung. Dies lässt sich auf eine Desensibilisierung der Adenylatzyklase und der  $\beta$ -Rezeptoren im Sinne einer Down-Regulation erklären (Ziegler und Baltzer 1997, Engelhardt et al. 1997). Neben der Reduzierung der Nebenwirkungen sollte man aufgrund dieser Tachyphylaxie die Dosierung schnellstmöglich reduzieren und die Therapiedauer so kurz wie möglich halten (Spätling 2000).

Magnesiumsulfat

### *Wirkmechanismus*

Die relaxierende Wirkung von Magnesiumsulfat auf glatte Muskulatur ist schon seit langem bekannt. Erstmals beschrieben Hall et al. 1959 die wehenhemmende Wirkung des Präparates bei Patientinnen, die zur Behandlung einer Präeklampsie mit Magnesiumsulfat therapiert wurden (Hall et al. 1959). Diese Beobachtungen konnten klinisch und experimentell bestätigt werden (Hutchinson et al. 1964, Harbert et al. 1969, Lechner et al. 1990).

Der genaue Wirkmechanismus ist bislang noch unklar. Es wird angenommen, dass Magnesium-Ionen mit Kalzium-Ionen in den glatten Muskelzellen konkurrieren, die Kalzium-Bindung reduziert wird und auf diese Weise die ATP-vermittelte Aktin-Myosin-Interaktion unterbleibt (Caritis et al. 1983, Elliot 1983). Zusätzlich wird durch hohe Magnesiumspiegel die Freisetzung von Azetylcholin an der neuromuskulären Endplatte reduziert (Caritis et al. 1983).

Diese Mechanismen werden verstärkt, indem die hohen Magnesiumkonzentrationen durch Unterdrückung der Parathormon-Sekretion aus der Nebenschilddrüse und aufgrund einer erhöhten renalen Kalziumausscheidung zu einer Hypokalzämie führen (Holcomb et al. 1991).

Um eine Wehenhemmung zu erzielen, gelten Plasmakonzentrationen von 2-3 mmol/l als erforderlich. Diese Konzentration wird durch eine Aufsättigung mit 4-6 g intravenös über 30 Minuten und einer anschließenden Gabe von 2-4 g/Stunde intravenös erreicht (Elliot 1985). Magnesiumsulfat wird renal reabsorbiert und eliminiert. Hieraus leiten sich Kontraindikationen für die Anwendung ab.

### *Nebenwirkungen bei der Mutter*

Alle Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Bei der genannten Dosierung und Plasmakonzentration treten bei einer gesunden Nierenfunktion keine toxischen Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Therapie führen müssen (Besinger und Niebyl 1990).

Durch die Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur kommt es zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall, Wärmegefühl und Hautrötungen insbesondere im Gesicht. Eine reflektorische Herzfrequenzveränderung oder ein Anstieg des Herzminutenvolumens konnte nicht beobachtet werden (Elliot 1983). Es wurden ebenfalls Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Obstipationsneigung und eine leichtgradige Kurzatmigkeit beschrieben (Dudley et al. 1989). Diese Nebenwirkungen traten vorwiegend während der Bolusgabe auf (Elliot 1983).

Unter einer intravenösen Therapie mit Magnesiumsulfat kann es zu einer Hypokalzämie durch eine verstärkte renale Ausscheidung und eine verminderte Sekretion von Parathormon kommen. Klinische Symptome entstehen dadurch nicht (Dudley et al. 1989, Besinger und Niebyl 1990).

Ab einem Serumspiegel von mehr als 3,5 mmol/l kann es zu toxischen Nebenwirkungen mit Verlust von Reflextätigkeit und Bradykardie kommen, bei einem höheren Serumspiegel ist eine Atemdepression bis zum Koma möglich. In diesem Fall ist eine sofortige Therapieunterbrechung und Kalziumgabe intravenös als Antidot notwendig (Gordon und Iams 1995).

Es wurden ebenfalls Fälle von Lungenödemen bei gleichzeitiger Anwendung von Glukokortikoiden zur Lungenreifeinduktion mit einer Häufigkeit von 1 bis 2% beschrieben (Gordon und Iams 1995, Yeast et al. 1993). Dies kann auf eine Volumenüberlastung und eine erhöhte Kapillarpermeabilität zurückgeführt werden, die Auswirkung auf die Herzleistung bei höheren Serumspiegeln kann zusätzlich eine Rolle spielen (Gordon und Iams 1995).

Aufgrund der genannten Gefahren bei einer intravenösen Magnesiumtherapie sollten neben der Einhaltung der Dosisgrenzen und Serumkontrollen die Patellarsehnenreflexe und die Atemfrequenz kontrolliert werden, eine Volumenbilanz durch Urinmessung oder tägliche Gewichtskontrolle durchgeführt werden und Kalziumglukonat 10% als intravenöses Antidot bereitgehalten werden (Elliot 1983, Classen und Helbig 1984, Gordon und Iams 1995):

### *Nebenwirkungen bei dem Feten*

Ein diaplazentarer Übergang von Magnesiumsulfat wurde mehrfach bestätigt, die fetalen Serumspiegel entsprechen bei intravenöser Therapie den maternalen Serumwerten (Hallak et al. 1993). Bei Überprüfung des sog. Biophysikalischen fetalen Profils und Untersuchungen der fetalen Herzfrequenz als Parameter für das fetale Wohlbefinden konnten bis auf eine vorübergehende Herzfrequenzsenkung keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden (Wright et al. 1996, Gray et al. 1994, Carlan und O'Brien 1991, Lin et al. 1988). Veränderungen dopplersonographischer Messungen der Ae. uterinae und der A. umbilicalis waren nicht nachweisbar (Besinger und Niebyl 1990).

Green beobachtete bei den Neugeborenen nach intrauteriner Magnesiumexposition eine vorübergehende Hypotonie sowie einen herabgesetzten Muskeltonus (Green et al. 1983). Ein früherer Fallbericht beschreibt bei zwei Neugeborenen einen Mekoniumileus mit Hypermagnesiämie (Königsberger et al. 1972). Andere konnten bei Frühgeborenen keinen Effekt auf eine Verzögerung der Mekonientleerung zeigen (Kumar und Dhani-reddy 1995). Ebenfalls wurden Veränderungen der Knochendichte der langen Röhrenknochen von Neugeborenen beschrieben, die sich jedoch im Laufe der ersten Lebensmonate normalisierten (Matsuda et al. 1997).

Einige Studien haben einen positiven Effekt einer Magnesiumsulfattherapie auf die Durchblutung von Uterus und Plazenta festgestellt (Thiagarajah et al. 1985). Außerdem erscheint das Risiko für die Inzidenz von Zerebralpareesen und intrakranieller Hirnblutung bei sehr kleinen Frühgeborenen kleiner zu sein, wenn präpartal eine Hochdosis-Magnesiumsulfattherapie durchgeführt wurde (Nelson und Grether 1995). Diesen Berichten liegen Langzeitbeobachtungen der ehemals Frühgeborenen bis zu 7 Jahren zu Grunde. Aus diesen Beobachtungen lässt sich ein positiver Effekt einer Magnesiumtherapie für die sehr kleinen Frühgeborenen ableiten, auch wenn die tokolytische Wirkung versagt hat (Gordon und Iams 1995). Eine generelle Empfehlung zur Prävention von Zerebralpareesen kann gegenwärtig nach Vergleich von 3 Studien jedoch nicht ausgegeben werden (Dammann et al. 1997).

Grether et al. verglichen verschiedene Studien zum Zusammenhang zwischen präpartaler Magnesiumtherapie und der Inzidenz perinataler Mortalität und Morbidität. Dabei konnten sie feststellen, dass die Magnesiumtokolyse die perinatale Mortalität der Frühgeborenen nicht erhöht (Grether et al. 1998).

### *Kontraindikationen*

Es gelten die allgemeinen Kontraindikationen für eine Tokolyse nach ACOG. Spezifische Kontraindikationen sind eine Hypokalzämie bzw. die Einnahme von Kalziumantagonisten, da Magnesium kalziumantagonistisch wirkt. Aus gleichem Grund gilt die Myasthenia gravis als Kontraindikation (ACOG 1998). Bei einem AV-Block I–III Grades sollte wegen einer Verlängerung der Überleitungszeit keine Magnesiumgabe erfolgen (Fachinformation Cassella-med 1996), ebenso wenig bei Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen, da es zu einer Akkumulation von Magnesiumsulfat kommen kann (Elliot 1985, Dudley et al. 1989).

### *Effektivität*

Zahlreiche Studien haben Magnesiumsulfat allein oder gegen Betasympathomimetika zur Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit verglichen, jedoch variierten das Studiendesign bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien, Dosierungen und Erfolgskriterien, so dass Vergleiche untereinander schwierig sind.

Spisso et al. verglichen die Wirksamkeit von Magnesium bei Wehentätigkeit mit bzw. ohne Blasensprung. Bei intakter Fruchtblase konnte eine Verzögerung um 48 Stunden in 96% erreicht werden, die Maximaldosis war auf 4,8 g/Stunde begrenzt (Spisso et al. 1982). Elliot erreichte bei einer Muttermundsweite  $\leq 2$  cm eine Verzögerung um 48 Stunden in 87% bei einer Maximaldosis von 2-4 g/ Stunde (Elliot 1983). Cotton et al. verglichen Magnesium gegen Terbutalin und Plazebo. Sie erzielten eine vergleichbare Effektivität in allen Kollektiven mit einer Verzögerung um 48 Stunden in 21 bis 26%, die Maximaldosierung für Magnesiumsulfat war jedoch auf 2 g/h begrenzt (Cotton et al. 1984). Cox et al. untersuchten Magnesiumsulfat versus Plazebo. Dabei konnte ebenfalls eine vergleichbare Effektivität bei einem erhöhten Nebenwirkungsspektrum für Magnesium gezeigt werden, ähnliche Ergebnisse konnten Macones et al. zeigen (Macones et al. 1997). Bei der gewählten Maximaldosis für Magnesiumsulfat von 3 g/Stunde bewerteten Cox et al. Magnesiumsulfat als nicht empfehlenswert, da es keinen Vorteil gegenüber Plazebo gezeigt hat (Cox et al. 1990). In anderen Studien konnte im Vergleich mit Betasympathomimetika eine vergleichbare Verzögerung der Geburt um 48 bis 72 Stunden in 70 bis 90% bei weniger ernsthaften Nebenwirkungen im Magnesiumkollektiv gezeigt werden. Die Dosierung des Magnesiums reichte bis 5 g/Stunde (Macones et al. 1997, Hollander et al. 1987, Miller et al. 1982, Wilkins et al. 1988). Auch für die Langzeitanwendung von Magnesiumsulfat zeigten Dudley et al. eine erfolgreiche Verzögerung der Geburt, im Mittel betrug die Therapiedauer 7 Tage, ernsthafte Nebenwirkungen traten nicht auf. Diese

Studie verglich Magnesium versus Kombinationstherapien mit Betasympathomimetika, die Maximaldosierung war auf 4 g/Stunde beschränkt (Dudley 1989).

Kritische Äußerungen bezüglich des Einsatzes von Magnesium äußerten Higby et al. anhand der Studienergebnisse von Hollander et al. und Miller et al. Ein dem Betasympathomimetikum vergleichbarer Effekt trat erst bei einer Magnesium-Dosierung bis 5 g/h ein. In den jeweiligen Studienkollektiven kam es nicht zu ernsthaften Nebenwirkungen unter dieser Dosierung, jedoch bezeichnet Higby diese Dosierung als unsicher und rät daher von einem Einsatz von Magnesium als Tokolytikum ab (Higby et al. 1993).

Vergleichende Studien mit Fenoterol, dem in Deutschland bevorzugt eingesetzten Betasympathomimetikum, wurden bislang nicht durchgeführt.

#### Sonstige tokolytisch wirksame Medikamente

Kalzium-Antagonisten können durch die Hemmung des Kalziueinstroms in glatte Muskelzellen als Tokolytikum eingesetzt werden (Forman et al. 1981). Als Nebenwirkungen sind Blutdruckabfall, reaktive Tachykardie und Kopfschmerzen bekannt (Roberts 1984). Negative fetale oder neonatale Nebenwirkungen waren nicht nachweisbar (Ulmsten et al. 1984). Lebererkrankungen sind aufgrund des Eliminationsweges kontraindiziert (ACOG 1995). Die tokolytische Wirkung wurde im Vergleich mit Betasympathomimetika als ähnlich bei besserer Verträglichkeit untersucht (Read und Wellby 1986, Murray et al. 1992), ein Vergleich mit Magnesium zeigte eine ähnliche Wirksamkeit (Glock et al. 1993).

Durch den Einsatz von Oxytozinantagonisten (Atosiban) oder eine Blockade der Oxytozinfreisetzung kann ebenfalls eine Relaxation glatter Muskelzellen erzielt werden. Oxytozin ist der physiologische Auslöser für Wehentätigkeit (Ziegler und Baltzer 1997). Bei Rezeptorantagonisierung unterbleibt die Bildung des second messengers Inositoltriphosphat ( $IP_3$ ), der die Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum ermöglicht (Thornton et al. 1993.). Zusätzlich entfällt die positive Rückkopplung von Oxytozin auf die Prostaglandinsynthese in der Dezidua (Chan et al. 1982, Fuchs et al. 1982). Durch eine erhöhte intravenöse Wasserbelastung (Infusion) und durch Ethanol kann ebenfalls die Freisetzung von Oxytozin aus dem Hypophysenhinterlappen reduziert und so ein wehenhemmender Effekt erzielt werden (Fuchs und Wagner 1963, Gibbens und Chard 1976).

Bekannte Nebenwirkungen des Atosiban sind Übelkeit, Kopfschmerzen und Schwindel, gelegentlich auch Tachykardie, Dyspnoe und Palpitationen. Fetale Nebenwirkungen sind nicht beschrieben worden (Moutquin et al. 2000). Im Vergleich mit Ritodrin zeigt Atosiban

bei gleicher Wirkung eine bessere Verträglichkeit (Moutquin et al. 2000). Ähnliches zeigten Romero et al. im Vergleich mit einer Placebokontrollgruppe an 501 Patientinnen (Romero et al. 2000). Ergebnisse einer vergleichenden Studie Atosiban versus Fenoterol liegen im Moment nicht vor.

Für Ethanol konnte Abel keine größere Effektivität als für eine Placebokontrolle zeigen. Vor dem Hintergrund der Nebenwirkungen auf Mutter und Kind sollte auf den Einsatz von Ethanol grundsätzlich verzichtet werden (Abel 1981).

Prostaglandinantagonisten (Indometazin) wirken ebenfalls durch Hemmung der Zyklooxygenase im Syntheszyklus der Prostaglandine (Gordon und Samuels 1995). Nebenwirkungen sind Übelkeit Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (Spätling 2000). Aufgrund der Zyklooxygenasehemmung entsteht eine Thrombozytopenie und eine verlängerte Blutungszeit (Lunt et al. 1994), bei Überdosierung können Ulzera und renale Funktionsstörungen entstehen (Clive und Stoff 1984). Beim Feten sind ein Verschluss des Ductus arteriosus, renale und mesenteriale Durchblutungsstörungen und Ventrikelblutungen bekannt geworden (Moise 1993). Im Vergleich mit Magnesium und Ritodrine konnte eine ähnliche Wirkung bei besserer Verträglichkeit gezeigt werden (Morales et al. 1989, Morales et al. 1993). In einer Metaanalyse wurde Indomethazin als etwas effektiver bei geringeren mütterlichen, jedoch erhöhten fetalen Nebenwirkungen beschrieben (Panther et al. 1996). Daher sollte die Therapiedauer auf maximal 48–72 Stunden begrenzt sein und nach der 32. Schwangerschaftswoche nicht mehr zur Anwendung kommen (Gordon und Samuels 1995).

### 1.3.2 Weitere Therapieansätze

Bei vorzeitiger Wehentätigkeit muss eine vaginale Infektion oder ein Harnwegsinfekt ausgeschlossen werden bzw. bestehende Infektionen antibiotisch behandelt werden. Bis zum Wirkungseintritt des Antibiotikums ist eine tokolytische Therapie sinnvoll (Ziegler und Baltzer 1997).

Die medikamentöse Wehenhemmung sollte nie isoliert erfolgen, sondern durch allgemeine Therapiemaßnahmen ergänzt werden (Spätling 2000). Bettruhe und intravenöse Hydrierung bewirken eine Steigerung der uteroplazentaren Durchblutung bzw. Hemmung der Oxytozinausschüttung (s.o.) und damit eine Senkung der uterinen Aktivität. Bei nicht eindeutiger Diagnose sollten unter kardiotokeographischer Kontrolle zunächst 500 ml einer Elektrolytlösung oder NaCl-Lösung über eine Stunde infundiert werden (Besinger und Niebyl 1990, Spätling 2000). In einer Studie sprachen 55% der Patientinnen auf eine vorangehende Therapie mit Bettruhe, Hydratation und Sedierung an, die übrigen 45%

benötigten eine herkömmliche Tokolyse (Valenzuela et al. 1983). Zusätzlich trägt die Hospitalisierung durch Abschirmung von häuslichen Stressfaktoren häufig zur Reduzierung der Wehentätigkeit bei.

#### **1.4 Ziele der Wehenhemmung**

Primäres Ziel der wehenhemmenden Therapie ist die Verzögerung der Geburt um 48 Stunden zur Lungenreifungsinduktion durch Glukokortikoidgabe, sowie zur Verlegung der Patientin in ein perinatales Zentrum zur optimalen Versorgung des Kindes im Falle einer Frühgeburt (Crowley 1990, Grospietsch 1991, Harbert 1994). Die Gabe von Kortikoiden zur Lungenreifung reduziert die perinatale Mortalität und Morbidität (NIH Consensus Statement 1994). Bei Anwendung einer Antibiose zur kausalen Therapie einer Infektion dient die Tokolyse der Zeitüberbrückung bis zum Wirkungseintritt.

Idealerweise soll durch eine wehenhemmende Therapie mindestens die 32. Schwangerschaftswoche erreicht werden. Die Überlebensrate steigt von 51% in der 26. Schwangerschaftswoche auf 95% in der 32. Schwangerschaftswoche an (ACOG 1989). Untersuchungen haben ergeben, dass jenseits der 32. Schwangerschaftswoche die Inzidenz neonataler Morbidität, der Bedarf an künstlicher Atemhilfe und die Dauer des Krankenhausaufenthalts des Frühgeborenen signifikant abnehmen (Robertson et al. 1992). Eine Untersuchung von Copper hat gezeigt, dass insbesondere zwischen der 25. und 26. Schwangerschaftswoche das Risiko der neonatalen Sterblichkeit von ca. 55% auf 15,5% sinkt (Copper et al. 1993). Eine schwedische Studie zeigt, dass zwischen der 23. und der 27. Schwangerschaftswoche die Überlebenswahrscheinlichkeit linear um circa 3% pro Tag steigt, die Inzidenz für Behinderungen sinkt von 31% in der 23. Schwangerschaftswoche auf 7% in der 27. Schwangerschaftswoche (Finnstrom et al. 1997). Die Ergebnisse der Perinatalstatistik Hessens aus dem Jahr 2000 konnten eine Mortalität von ca. 24% bei einer Frühgeburt vor der 26. Schwangerschaftswoche zeigen, die nach der 31. Schwangerschaftswoche auf 0,9% absinkt (Hessische Perinatalerhebung 2000).

## 2 Fragestellung

In Deutschland ist die Tokolyse mit Betasympathomimetika als kontinuierliche intravenöse Therapie oder als Bolustokolyse nach wie vor die Therapie der ersten Wahl (Grospietsch und Schneider DGGG 1999). Es wird vorwiegend Fenoterol eingesetzt, während in den angloamerikanischen Ländern Terbutalin, Ritodrin und Salbutamol zur Anwendung kommen. Alternative Substanzen mit vergleichbarer oder besserer Wirksamkeit und besserer Verträglichkeit haben sich in Deutschland bislang nicht etabliert, da keine ausreichenden Studienergebnisse vorliegen, die eine Grundlage für neue Therapieschemata sein könnten.

Als Alternative zur Tokolyse mit Betasympathomimetika wird in den USA Magnesiumsulfat als intravenöse Hochdosistherapie verwendet. Diese Therapie wird in Deutschland selten gewählt, da bislang nur wenige Studienergebnisse aus deutschen Kliniken vorliegen (Zygmunt et al. 2003). Daher wurde bislang keine entsprechende Empfehlung von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ausgegeben (Grospietsch und Schneider DGGG 1999).

Mit der vorgestellten Studie sollte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Magnesium und Fenoterol im Vergleich zu Placebo untersucht werden. Die Arbeitshypothesen lauteten:

- 0-Hypothese: Magnesiumsulfat und Fenoterol sind in Wirkung und Verträglichkeit mit Placebo vergleichbar.
- 1-Hypothese: Magnesiumsulfat und Fenoterol sind in Wirkung und Verträglichkeit besser als Placebo.

Um die Verblindung der Therapie bei der Applikation erhalten zu können, wurde als viertes Kollektiv eine Gruppe mit einem Viertel der gängigen Fenoterol-Dosis (Fenoterol/4) gebildet und mit den übrigen Kollektiven verglichen.

Als Hauptkriterien für die Beurteilung der Wirksamkeit der Studientherapie wurden die Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden (Abschluss der Lungenreifung), um 7 Tage und bis zum Erreichen der abgeschlossenen 32. bzw. 37. Schwangerschaftswoche untersucht. Ebenso wurde die Anzahl der Therapieversager, die Anzahl der Frühgeborenen und die Häufigkeit und der Schweregrad von Nebenwirkungen als Hauptkriterien definiert.

Zusätzlich wurde der postpartale Zustand der Neugeborenen und die neonatale Morbidität untersucht.

Mit den Ergebnissen der Studie soll ein Beitrag zu der Frage geleistet werden, ob der Einsatz wehenhemmender Substanzen sinnvoll ist und welche Medikamente nebenwirkungsarm eingesetzt werden können.

Damit soll die Möglichkeit einer sicheren und verträglichen Therapie für Mutter und Kind bei drohender Frühgeburt geschaffen werden.

### **3 Patientengut und Methodik**

#### **3.1 Studienbeschreibung**

In einer prospektiven Studie sollte die Wirksamkeit der intravenösen Tokolyse mit Magnesiumsulfat und Fenoterol versus Plazebo untersucht werden. Die Studie wurde als Doppelblindversuch geführt, weder die Patientin noch der behandelnde Arzt wußten, welchem Therapiearm die Patientin zugeteilt war. Diese Information war im Notfall einem versiegelten Umschlag zu entnehmen, der jedem Therapieset beigelegt war. Die Tokolyse erfolgte durch Applikation eines Bolus und anschließender kontinuierlicher Infusion der Tokolyselösung.

#### Patientengut und Einschlusskriterien

In die Studie wurden Schwangere mit vorzeitiger Wehentätigkeit aufgenommen, die von Januar 1996 bis Juni 1998 in die Frauenklinik der Justus-Liebig-Universität Giessen eingewiesen wurden und die Einschlusskriterien erfüllten.

Zu den Einschlusskriterien zählte die vorzeitige Wehentätigkeit in der 25. bis 35. Schwangerschaftswoche (24+1 bis 33+6), wobei mindestens eines der u. g. Kriterien erfüllt werden mußte:

- das Vorhandensein von mindestens 2 Wehen in 30 min in der CTG-Aufzeichnung oder
- durch die Registrierung von mindestens 15 Wehen in 24 Stunden durch die Patientin und/oder
- die Veränderung des Zervixbefundes im Vergleich zur Voruntersuchung.

#### Ausschlusskriterien und Kontraindikationen

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten:

- Mehrlingsschwangerschaft
- Zervixdilatation > 2 cm
- Plazenta praevia
- Präeklampsie

- starke vaginale Blutung
- vorzeitiger Blasensprung
- Kontraindikationen für eine Therapie mit Fenoterol bzw. mit Magnesiumsulfat.

Die Kontraindikationen für Fenoterol ergeben sich aus seiner systemischen Wirkung auf die adrenergen Rezeptoren. Dazu zählen:

- kardiale Erkrankungen (akuter oder früherer Herzinfarkt)
- Myokarditis
- tachykarde Arrhythmie
- Mitralvitien
- WPW-Syndrom
- obstruktive Kardiomyopathie
- schwere Leber- oder Nierenschädigung
- Hypokaliämie
- pulmonaler Hypertonus
- Lungenödem in der Anamnese.

Die Kontraindikationen für die Anwendung von Magnesium ergeben sich aus seiner membranstabilisierenden Wirkung mit vermindertem Kalziumeinstrom in die Zelle, wodurch kardiale Erregungsleitungsstörungen wie der AV-Block und eine Myasthenia gravis verstärkt werden können. Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es zur Akkumulation des Magnesiums kommen. Die Wirkung regelmäßig eingenommener Sedativa kann verstärkt werden.

Magnesium wirkt in hoher Dosierung atemdepressiv. Daher sollte die Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute nicht unterschritten werden. Ausserdem sollten die Patellarsehnenreflexe auslösbar bleiben und die Urinausscheidung mehr als 25 ml/Stunde betragen. Für den Fall der Überdosierung sollte eine sofortige Dosisreduktion erfolgen und eine Ampulle (10ml) 10%ige Kalziumlösung langsam intravenös gespritzt werden.

#### Aufnahmeuntersuchung

Bei der Aufnahme einer Patientin wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die gynäkologische Untersuchung beinhaltete die palpatorische Untersuchung mit Bestimmung des Bishop-Scores, die Messung des vaginalen pH-Wertes, die sonografische Messung der Zervixlänge sowie die Entnahme eines mikrobiologischen

Abstrichs aus dem Zervikalkanal. Ausserdem wurde über 30 Minuten ein Kardiotokogramm abgeleitet. Waren die Einschlusskriterien erfüllt, erfolgte die Aufklärung der Patientin über die Studie und ihren Ablauf und die schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme. Sie wurde informiert, dass die Studie auf Wunsch vorzeitig beendet werden konnte.

Vor Beginn der Studientokolyse wurde eine Blutentnahme zur Messung von Leukozyten, C-reaktivem Protein, Magnesium, Kalzium- und Kaliumserumspiegel, Transaminasen sowie die Lipase und Amylase durchgeführt.

Die Normwerte des Labors der Universitätsklinik Giessen betragen für:

- CRP bis 5,0 mg/l
- Leukozyten  $4-11 \times 10^9 / l$
- Magnesium 0,7 – 1,05 mmol/l
- Kalium 3,5 – 5,0 mmol/l
- Kalzium 2,0 – 2,6 mmol/l.

#### Studienablauf und begleitende Maßnahmen

Die Therapie begann mit der Verabreichung des Bolus mittels Perfusor über 30 Minuten. Zur Wahrung der Verblindung erhielten alle Patientinnen einen Bolus, wobei der Bolus der Magnesium-Gruppe 5g/30 Minuten erhielt, um eine Aufsättigung zu erreichen. Der Bolus der übrigen Gruppen enthielt die gleiche Dosis wie die kontinuierliche Infusionslösung. Nach Ende der Bolusgabe wurde eine zweite Blutentnahme zur Kontrolle der Magnesium- und Kalziumspiegel durchgeführt.

Die Therapie wurde mit einer kontinuierlichen Infusion einer Infusionsmenge von 42ml/Stunde mittels Infusomat fortgeführt. Diese Dosierung sollte über einen Zeitraum von 72 Stunden oder bis zur Induktion der Lungenreife beibehalten werden. Die Therapie wurde durch CTG-Kontrollen zweimal täglich überwacht.

Nach Ausschluss von Kontraindikationen wurde der Patientin Kortison zur Lungenreifeinduktion appliziert. Die Kortisongabe wurde alle 10 Tage wiederholt.

Alle Patientinnen erhielten nach Ausschluß von Kontraindikationen eine intravenöse antibiotische Kombinationstherapie bestehend aus Cefotiam und Metronidazol vom Tag der Aufnahme bis zum Eintreffen eines sicher negativen mikrobiologischen Abstrichs. Ausserdem wurde eine Lokalthherapie mit einem Laktobazillus-Präparat durchgeführt. Eine

sedierende Medikation mit Baldrianpräparaten oder Diazepam, lokale Antibiotika sowie orale Magnesiumsubstitution waren nicht zugelassen.

### Therapieschema

Es wurden vier Therapiearme gebildet. Die Zuteilung der Patientinnen erfolgte nach einer Randomisierungsliste. Ein Therapiearm stellte die Magnesiumsulfat-Gruppe dar, ein Arm wurde mit Fenoterol in der Standarddosierung von 6mg/24h gebildet, eine Gruppe wurde mit einer Vierteldosis Fenoterol (Fenoterol/4-Dosis) behandelt (1,5 mg/24h). Der vierte Therapiearm stellte eine Plazebo-Gruppe (NaCl-0,9%-Lösung) dar.

#### *Tokolyse mit Magnesiumsulfat*

Die Therapie wurde mit einer Bolusgabe von 5g Magnesiumsulfat über 30 Minuten mittels Perfusor begonnen. Bei Verträglichkeit wurde die Infusion mit 2 g/Stunde fortgesetzt. Die Infusionslösung wurde mit 10 Ampullen 50%igen Magnesiumsulfats in 900 ml NaCl-Lösung hergestellt. Die Dosis von 2g/Stunde entspricht einer Menge von 42ml/h.

Bei sistierender Wehentätigkeit wurde die Infusion in dieser Dosierung mindestens über 72 Stunden, bis zum Abschluss der Lungenreifeinduktion oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen fortgesetzt.

Anschließend sollte die Infusionsmenge täglich schrittweise nach dem folgenden Plan reduziert werden:

| <b>Medikament</b> | <b>Infusionsmenge</b> | <b>Dosierung</b>     |
|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Magnesium         | 42 ml/h               | 2 g/h = 48 g/24h     |
|                   | 33 ml/h               | 1,6 g/h = 38,4 g/24h |
|                   | 28 ml/h               | 1,33 g/h = 32 g/24h  |
|                   | 22 ml/h               | 1,05 g/h = 25 g/24h  |

#### *Tokolyse mit Fenoterol*

Die Infusion beginnt mit der Verabreichung des Bolus mit 50 ml 0,9% NaCl über 30 Minuten. Anschliessend wird eine kontinuierliche Infusion mit einer Dosierung von 0,25 mg/Stunde angeschlossen. Dies entspricht einer Menge von 6mg/24h. Die Infusionslösung wurde mit 12 Ampullen Fenoterol 0,5 mg in 880 ml NaCl-Lösung hergestellt. Die o.g Dosis entspricht einer Infusionsmenge von 4.2 µg/min bzw. 42 ml/h.

Diese Dosierung entspricht der Maximaldosis, die im Falle der persistierenden Wehentätigkeit nicht weiter gesteigert werden darf.

Bei sistierender Wehentätigkeit wird die Infusion in dieser Dosierung mindestens über 72 Stunden, bis zum Abschluss der Lungenreifeinduktion oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen fortgesetzt.

Anschließend sollte die Infusionsmenge täglich schrittweise nach dem folgenden Plan reduziert werden:

| Medikament | Infusionsmenge | Dosierung              |
|------------|----------------|------------------------|
| Fenoterol  | 42 ml/h        | 0,25 mg/h = 6 mg/24h   |
|            | 33 ml/h        | 0,2 mg/h = 4,8 mg/24h  |
|            | 28 ml/h        | 0,16 mg/h = 3,8 mg/24h |
|            | 22 ml/h        | 0,13 mg/h = 3,1 mg/24h |

#### *Tokolyse mit Fenoterol/4*

Die Infusion beginnt mit der Verabreichung des Bolus mit 50 ml 0,9% NaCl über 30 Minuten. Anschliessen wird eine Fenoterolinfusion mit einer Dosierung von 62,5 µg/Stunde angeschlossen. Dies entspricht einer Menge von 1,5 mg/24h. Die Infusionslösung wurde mit 3 Ampullen Fenoterol 0,5 mg in 970 ml NaCl-Lösung hergestellt. Die o.g Dosis entspricht einer Infusionsmenge von 1,05 µg/min oder 42 ml/h.

Bei sistierender Wehentätigkeit wird die Infusion in dieser Dosierung mindestens über 72 Stunden, bis zum Abschluss der Lungenreifeinduktion oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen fortgesetzt.

Anschließend sollte die Infusionsmenge täglich schrittweise nach dem folgenden Plan reduziert werden:

| Medikament             | Infusionsmenge | Dosierung               |
|------------------------|----------------|-------------------------|
| Fenoterol-Vierteldosis | 42 ml/h        | 62,5 µg/h = 1,5 mg/24h  |
|                        | 33 ml/h        | 50 µg/h = 1,2 mg/24h    |
|                        | 28 ml/h        | 40 µg/h = 0,96 mg/24h   |
|                        | 22 ml/h        | 32,5 µg/h = 0,78 mg/24h |

### Tokolyse mit Plazebo

Die Infusion beginnt mit der Verabreichung des Bolus mit 50 ml 0,9% NaCl über 30 Minuten. Anschließend wird die 0,9%ige NaCl-Lösung mit 42ml/h angeschlossen.

Bei sistierender Wehentätigkeit wird die Infusion in dieser Dosierung mindestens über 72 Stunden, bis zum Abschluss der Lungenreifeinduktion oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen fortgesetzt. Anschließend wurde die Infusionsmenge schrittweise nach dem bekannten Plan reduziert.

### Überwachung der Patientin

Das folgende Diagramm zeigt die klinischen Überwachungsparameter während der Studie:

| Studientage   | 0         |            | 1    | 3    | 7    | Alle 7 Tage | Abschlussuntersuchung 6) |
|---|-----------|------------|------|------|------|-------------|--------------------------|
|   | vor Bolus | nach Bolus |      |      |      |             |                          |
| Anamnese und Begleiterkrankungen  | ×         |            |      |      |      |             |                          |
| Gynäkologische 7) Untersuchung  | ×         |            | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| CTG (2 × täglich)   | ×         | ×          | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| Abstrich Zervix   | ×         |            | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| pH-Wert Vagina  | ×         |            | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| Blutdruck, Puls   | ×         | × 3)       | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| Atemfrequenz  |           | × 3)       | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| periphere Reflexe   |           |            | × 4) | × 4) | × 4) | × 4)        | × 4)                     |
| Blutentnahme 5)   | ×         | × 1)       | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| Gesamtbefinden  |           |            |      | × 2) |      |             |                          |
| Verträglichkeit klinisch  |           | ×          | ×    | ×    | ×    | ×           | ×                        |
| 1. nach Bolus: Kontrolle von Magnesium und Kalzium im Serum   |           |            |      |      |      |             |                          |
| 2. Fragebogen zur Erfassung subjektiver Nebenwirkungen am 3. Therapietag  |           |            |      |      |      |             |                          |
| 3. Parameter sollen 30 min. nach Bolus-Injektion erhoben werden. Tägliche Messung   |           |            |      |      |      |             |                          |
| 4. peripheres Reflexverhalten. Tägliche Messung   |           |            |      |      |      |             |                          |
| 5. Blutentnahme vor/nach Bolus, nach 24h, 72h, 7.Tag, alle 7 Tage, nach Th-Ende; Bestimmung von Mg, Kalium, Kalzium, Leukozyten, CRP, Transaminasen, Lipase, Amylase; |           |            |      |      |      |             |                          |
| 6. Abschlussuntersuchung am letzten Therapietag, spätestens 24 h nach Infusionsende.  |           |            |      |      |      |             |                          |
| 7. Gynäkologische Untersuchung beinhaltet: sonografische Zervixlänge, Bishop-Score;   |           |            |      |      |      |             |                          |

**Abbildung 5.** Flußdiagramm zur klinischen Patientenüberwachung

Bei nachgewiesener Verkürzung der Zervixlänge oder Erhöhung des Bishop-Scores sowie Kontraktionsnachweis im CTG wurde die Fortführung der Therapie überdacht.

### Erfassung von Nebenwirkungen

Zur Erfassung der subjektiven Nebenwirkungen erhielt die Patientin am 3. Therapietag einen Fragebogen. Im Falle des Therapieabbruchs vor Ablauf dieser drei Tage wurde auf die Erhebung dieser Daten verzichtet und lediglich der Grund für den Abbruch dokumentiert.

Objektive Nebenwirkungen wurden anhand der Vitalparameter gemäß des Überwachungsschemas dokumentiert.

### Dauer der Studientherapie

Nach Ablauf von 72 Stunden bzw. nach erreichter Induktion der Lungenreife sollte ein Versuch der Therapiereduktion unternommen werden. Je nach klinischem Bild und CTG-Befunden wurde eine schrittweise die Dosierung nach vorliegendem Plan reduziert. Im Anschluß an die intravenöse Tokolyse wurde eine orale Magnesiumsubstitution durchgeführt.

### Abbruch der Studie

Bei Unverträglichkeit der Studientherapie wurde die Dosierung reduziert bzw. die Studie abgebrochen, wenn die Dosisreduktion nicht zu einer Besserung der Symptomatik führte. Kam es unter der Therapie zu einer Progredienz der Zervixinsuffizienz, Muttermundsveränderungen, Persistenz der Wehentätigkeit über 24 Stunden bzw. therapieresistenter Wehentätigkeit oder zu einem Blasensprung, wurde zunächst die Dosis wieder erhöht. Wenn die Dosiserhöhung nicht den gewünschten Effekt brachte oder die maximale Dosierung von 42 ml/h erreicht war, wurde die Studie abgebrochen. Diese Fälle wurden als Versager gewertet.

In den Studienunterlagen jeder Patientin befand sich ein mit der Randomisierungsnummer beschrifteter Notfallumschlag, in dem die Therapiegruppe genannt sowie die Therapiealternative angegeben war. Diese war wie folgt festgelegt:

- Fentoterol sollte durch Magnesiumsulfat ersetzt werden
- Magnesiumsulfat sollte durch Fenoterol ersetzt werden

- Kochsalz sollte gemäß der Randomisierung alternierend durch Magnesiumsulfat oder Fenoterol ersetzt werden.

Unverträglichkeit und Nichtansprechen auf die Therapie wurden als Therapieversager definiert. Dabei wurde eine Differenzierung nach dem Zeitpunkt des Therapieabbruchs nach Studienbeginn vorgenommen:

- Abbruch nach  $\leq 48$  Stunden
- Abbruch nach  $\geq 48$  Stunden.

Weitere Abbruchgründe waren der Patientenwunsch zur vorzeitigen Therapiebeendigung sowie als geburtshilfliche Komplikationen zusammengefasste Ereignisse wie pathologische CTG-Veränderungen und unter Therapie auftretende vaginale Blutungen. Beide wurden nicht als Therapieversager eingestuft.

### Studienprotokoll

Im Studienprotokoll wurden neben den Studienverlaufsdaten die Daten der Schwangeren dokumentiert:

- Alter der Patientin
- Gravidität und Parität
- Datum der letzten Periode
- der errechnete Entbindungstermin
- das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie
- die Angabe über die Diagnose der drohenden Frühgeburt:
  - objektiv diagnostizierte Wehentätigkeit (CTG-Befund)
  - subjektiv empfundene Wehentätigkeit
  - Zervixinsuffizienz.

Ausserdem wurden der Entbindungstermin, das Schwangerschaftsalter bei Entbindung (SST E) und die gewonne Zeit in utero (SST E-SST A) seit Beginn der Therapie, der Geburtsmodus, das Geburtsgewicht, der APGAR-Score und der pH-Wert des Nabelschnurblutes in die Dokumentation aufgenommen.

Zur erweiterten Beurteilung des fetalen Zustandes wurden die kindliche Mortalität und die Verlegung in die Kinderklinik dokumentiert. Zur Erhebung der Morbidität wurde der perinatalogische Erhebungsbogens der hessischen Perinatalerhebung genutzt. Zur Auswertung kam die Inzidenz der Asphyxie, des Atemnotsyndroms, der kardiopulmonalen

Krankheit (persistierender Ductus arteriosus, bronchopulmonale Dysplasie), intrakranieller Blutungen, gastrointestinaler Störungen, generalisierter und umschriebener Infektionen, Stoffwechselstörungen und sonstiger Erkrankungen, die direkt postpartal diagnostiziert wurden oder im Verlauf der Behandlung in der Universitätskinderklinik der Justus-Liebig-Universität Giessen auftraten. Hierzu wurden die Untersuchungsergebnisse und Abschlussberichte der Kinderklinik herangezogen, die im Verlauf des direkt an die Geburt anschließenden Aufenthaltes erstellt wurden. Weitere Verlaufsbeobachtungen waren nicht Ziel dieser Studie.

### Herstellung der Studienmedikation

Die Tokolyse-Lösungen wurden durch die Apotheke des Klinikums gemäß der Randomisierungsliste, die vor Beginn der Studie durch den statistischen Berater des Hochschulrechenzentrums erstellt worden war, hergestellt und der Frauenklinik geliefert. Die Lösungen wurden als Set, bestehend aus einer Bolus-Pefusor-Spritze, drei Infusionsbeuteln mit je 1000 ml Inhalt (Infusionsmenge für 72 Stunden bei der vorgesehenen Infusionsgeschwindigkeit von 42 ml/Stunde) und dem oben genannten Notfallbriefumschlag ausgeliefert. Alle Teile waren mit dem Aufdruck „Studientokolyse“ sowie der entsprechenden Randomisierungsnummer versehen.

Es wurde Fenoterol als Infusionslösungskonzentrat der Firma Boehringer Ingelheim, erhältlich unter dem Markennamen Partusisten®, verwendet. Für die Magnesiumsulfatlösungen wurde Mg-Sulfat 50%-Infusionslösungskonzentrat der Firma Cassella-med/ Köln verwendet. Als Trägerlösung diente eine Ringer-Laktat-Lösung. Die Applikation der Bolusgabe erfolgte mit Perfusoren der Firma Braun/Melsungen, die Infusion wurde mit Infusionspumpen der Fresenius-AG/Bad Homburg verabreicht.

Die Durchführung dieser Studie wurde durch die Ethikkommission am Fachbereich Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen bewilligt.

### **3.2 Fallzahlkalkulation**

Im Rahmen der Studienplanung wurden vier Therapiegruppen gebildet, für die eine Fallzahl von je 50 Fällen vorgesehen war. Die Randomisierung wurde vor Beginn der Studie für  $4 \times 50 = 200$  Patientinnen vorgenommen.

Diese Arbeit beruht auf einer Zwischenauswertung mit n=103 Fällen, die aus studientechnischen Gründen vorgenommen wurde, und die sich wie folgt auf die Therapiegruppen verteilt:

|                 |      |             |       |
|-----------------|------|-------------|-------|
| Plazebo         | n=29 | Fenoterol   | n=32  |
| Magnesiumsulfat | n=23 | Fenoterol/4 | n=19. |

### **3.3 Statistik**

#### 3.3.1 Datenverarbeitung

Die Daten der rekrutierten Patientinnen wurden mit EXCEL für Windows 97 erfasst und mit SPSS für Windows Version 6.1.3 der Firma Microsoft statistisch ausgewertet (Institut für Medizinische Informatik, Leitung Professor Dr. J. Dudeck).

Die gezeigten Grafiken wurden ebenfalls mit EXCEL für Windows 97 sowie SPSS für Windows Version 6.1.3 erstellt.

Die Patientinnen wurden darüber informiert, dass ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert wurden.

#### 3.3.2 Statistische Verfahren

Die qualitativen Daten wurden mit Hilfe von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben, Zusammenhänge mit Hilfe von Kreuztabellen dargestellt und mit dem Chi-quadrat-Test beurteilt.

Quantitative Daten wurden mit Hilfe von Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum deskriptiv dargestellt und mit Hilfe einfacher Varianzanalysen bzw. Kruskal-Wallis-Test (bei nicht normal verteilten Größen) auf Unterschiede bezüglich diverser Unterscheidungskriterien getestet.

Die Therapiedauer getrennt nach Behandlungsgruppen als wesentliches Entscheidungskriterium wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mit dem Log-Rank-Test auf Unterschiede getestet.

Dabei ist darauf hinzuweisen, dass die vorliegende Datenanalyse explorativen Charakter hat. Kriterien für die Ablehnung bzw. Beibehaltung der jeweils getesteten Nullhypothese ist die berechnete Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ , die im Ergebnisteil jeweils angegeben wird.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenzahl

In die Studiauswertung gingen die Daten von insgesamt 103 Patientinnen ein. Davon wurden 23 Patientinnen mit Magnesiumsulfat behandelt, 32 Patientinnen erhielten Fenoterol, 29 Patientinnen wurden in die Plazebokontrollgruppe randomisiert und 19 Patientinnen erhielten Fenoterol in der Vierteldosierung.

### 4.2 Struktur des Patientinnenkollektivs

#### 4.2.1 Patientinnenbezogene Parameter

Diese vier Kollektive wurden zunächst bezüglich ihrer Homogenität verglichen, um zu überprüfen, ob die Grundvoraussetzungen für die Vergleichbarkeit der Therapiegruppen gegeben waren. Hierzu wurde das mütterliche Alter, Parität und Gravidität untersucht. Die Ergebnisse wurden in der Tabelle 3 zusammengestellt:

| Kriterium                  | Plazebo<br>(n = 29) | Magnesium<br>(n = 23) | Fenoterol<br>(n = 32) | Fenoterol/4<br>(n = 19) | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|----------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------------|
| Alter (Jahre)<br>(MW ± SD) | 29,6 ± 5,2          | 26,1 ± 5,6            | 27,0 ± 5,5            | 26,1 ± 5,0              | 0,13                       |
| Gravidität                 |                     |                       |                       |                         | 0,8                        |
| I                          | 14 48,3 (%)         | 13 56,5 (%)           | 18 56,3 (%)           | 8 42,1 (%)              |                            |
| II                         | 8 27,6 (%)          | 6 26,1 (%)            | 11 34,4 (%)           | 7 36,8 (%)              |                            |
| III                        | 3 10,3 (%)          | 3 13,0 (%)            | 2 6,3 (%)             | 3 15,8 (%)              |                            |
| IV                         | 4 13,8 (%)          | 1 4,3 (%)             | 1 3,1 (%)             | 1 5,3 (%)               |                            |
| Parität                    |                     |                       |                       |                         | 0,65                       |
| I                          | 18 62,1 (%)         | 17 73,9 (%)           | 24 75,1 (%)           | 12 63,1 (%)             |                            |
| II                         | 7 24,1 (%)          | 5 21,7 (%)            | 7 21,9 (%)            | 5 26,3 (%)              |                            |
| III                        | 2 6,9 (%)           | 1 4,3 (%)             | 1 3,1 (%)             | 1 5,3 (%)               |                            |
| IV                         | 2 6,9 (%)           |                       |                       | 1 5,3 (%)               |                            |

**Tabelle 3.** Es besteht kein Unterschied bezüglich Alter, Gravidität und Parität im Patientenkollektiv (n = 103).

Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen in Bezug auf das maternale Alter, Gravidität und Parität. Die Kollektive waren diesbezüglich homogen, eine Vergleichbarkeit somit gegeben.

#### 4.2.2 Schwangerschaftsbezogene Parameter

Zur Beurteilung der Vergleichbarkeit der vier Patientinnenkollektive wurden schwangerschaftsbezogene Daten bei Studienbeginn miteinander verglichen. Hierzu wurden das Gestationsalter, Muttermundsbefunde anhand des Bishop-Scores und die sonografische Zervixlänge untersucht, sowie das Ergebnis des mikrobiologischen Abstrichs vom Zervikalkanal bei Aufnahme ausgewertet. Außerdem wurden Entzündungsparameter vom Aufnahmetag verglichen. Bei keinem der genannten Parameter konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen festgestellt werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 4 zusammengestellt:

| Kriterium                         | Plazebo<br>n = 29 | Magnesium<br>n = 23 | Fenoterol<br>n = 32 | Fenoterol/4<br>n = 19 | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|
|                                   | MW (SD)           | MW (SD)             | MW (SD)             | MW (SD)               |                            |
| Gestationsalter (Tage)            | 209 (19,6)        | 211 (19,2)          | 214 (19,3)          | 203 (25,6)            | 0,32                       |
| Zervixlänge (cm)                  | 2,78 (1,05)       | 3,0 (1,01)          | 3,0 (0,88)          | 3,21 (0,7)            | 0,48                       |
| Bishop-Score(Punkte)              | 1,15 (1,8)        | 2,08 (2,04)         | 1,32 (1,4)          | 2,22 (2,1)            | 0,13                       |
| Leukozyten ( $\times 10^{-9}$ /l) | 12 (5)            | 11,1 (3,9)          | 11,4 (2,9)          | 11,7 (3,7)            | 0,87                       |
| CRP (mg/l)                        | 9,0 (10)          | 6,0 (3,9)           | 8,3 (13,1)          | 5,2 (3,1)             | 0,44                       |

**Tabelle 4** . In Bezug auf schwangerschaftsbezogene Untersuchungsparameter (Gestationsalter, Zervixlänge, Bishop-Score, Entzündungsparameter) lassen sich keine Unterschiede im Studienkollektiv feststellen (n = 103).

### 4.2.3 Aufnahmediagnose

Es wurde untersucht, ob die Aufnahmediagnose für die drohende Frühgeburt im Patientenkollektiv gleichmäßig verteilt war.

| Kriterium               | Plazebo<br>(n = 29) |        | Magnesium<br>(n = 23) |        | Fenoterol<br>(n = 32) |        | Fenoterol/4<br>(n = 19) |        | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|-------------------------|---------------------|--------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|-------------------------|--------|----------------------------|
| <b>Aufnahmediagnose</b> |                     |        |                       |        |                       |        |                         |        |                            |
| Wehen subjektiv         | 21                  | 73 (%) | 17                    | 74 (%) | 22                    | 69 (%) | 15                      | 79 (%) | 0,88                       |
| Wehen objektiv          | 28                  | 97 (%) | 20                    | 87 (%) | 28                    | 88 (%) | 11                      | 58 (%) | 0,003                      |
| Zervixinsuffizienz      | 10                  | 35 (%) | 6                     | 26 (%) | 13                    | 41 (%) | 7                       | 37 (%) | 0,73                       |
| vorz. Blasensprung      | 1                   | 3 (%)  | 2                     | 9 (%)  | 1                     | 3 (%)  | 3                       | 16 (%) | 0,29                       |
| CK-Abstrich positiv     | 11                  | 38 (%) | 9                     | 39 (%) | 6                     | 19 (%) | 4                       | 21 (%) | 0,21                       |

**Tabelle 5.** Objektiv registrierte Wehentätigkeit fand sich signifikant seltener im Fenoterol/4-Kollektiv (n = 103; Mehrfachnennungen möglich).

Bei Betrachtung der erhobenen Untersuchungsergebnisse ergibt sich ein homogenes Patientengut. Es liegen lediglich für die objektive Registrierung von Wehentätigkeit mittels Kardiotokogramm signifikante Unterschiede in der Verteilung auf die vier Gruppen vor, in der Fenoterol/4-Gruppe wurde signifikant seltener kardiotokographisch nachweisbare Wehentätigkeit als Aufnahmekriterium in die Studie registriert ( $p = 0,003$ ). Bei den übrigen Kriterien können keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden, die Streuung liegt im Zufallsbereich und verteilt sich gleichmäßig auf die vier Kollektive. Es liegen somit gleiche Ausgangsbedingungen für die Auswertung der Studienergebnisse vor.

## 4.3 Erfolgskriterien

### 4.3.1 Verlängerung der Schwangerschaft

Primäres Ziel der Therapie bei drohender Frühgeburt ist die Verlängerung der Schwangerschaft bis zur 37. Schwangerschaftswoche. Als Kriterien für den Erfolg der Studie wurden daher das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt und die erreichte Verlängerung der Schwangerschaft nach Therapiebeginn für alle Patientinnen vergleichend untersucht:

| Kriterium                          | Plazebo<br>n = 29 |      | Magnesium<br>n = 23 |      | Fenoterol<br>n = 32 |      | Fenoterol/4<br>n = 19 |      | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|------------------------------------|-------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-----------------------|------|----------------------------|
|                                    | MW                | (SD) | MW                  | (SD) | MW                  | (SD) | MW                    | (SD) |                            |
| Gestationsalter bei der Geburt (d) | 258               | (26) | 264                 | (20) | 259                 | (22) | 262                   | (33) | 0,55                       |
| time gained in utero (d)           | 48                | (30) | 54                  | (33) | 44                  | (28) | 59                    | (41) | 0,53                       |

**Tabelle 6.** Gestationsalter bei Geburt und time gained in utero in Tagen unterscheiden sich nicht (n = 103).

Dabei zeigten sich keine Unterschiede im Vergleich der Kollektive, d.h. alle Therapiegruppen erreichten ein vergleichbares Gestationsalter bei der Geburt. Der Zeitpunkt der Geburt konnte um einen ähnlichen Zeitraum verzögert werden.

Als weiteres Therapieziel wurde die Verzögerung der Geburt um mindestens 48 Stunden bis zum Abschluss der Lungenreifung definiert.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der Untersuchung über den Zeitgewinn nach Beginn der Studientherapie zusammen.

| Kriterium                  | Plazebo<br>n = 29 |        | Magnesium<br>n = 23 |        | Fenoterol<br>n = 32 |        | Fenoterol/4<br>n = 19 |        | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|----------------------------|-------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|-----------------------|--------|----------------------------|
| Geburt nach Therapiebeginn |                   |        |                     |        |                     |        |                       |        |                            |
| ≤ 24 h                     |                   |        |                     |        | 2                   | 6 (%)  |                       |        |                            |
| 25 h bis 48 h              | 2                 | 7 (%)  |                     |        |                     |        | 1                     | 5 (%)  |                            |
| 49 h bis 7 d               |                   |        | 2                   | 8 (%)  | 2                   | 6 (%)  | 3                     | 16 (%) |                            |
| 8 d bis 259 d              | 10                | 34 (%) | 6                   | 26 (%) | 9                   | 28 (%) | 2                     | 11 (%) |                            |
| 260 d bis ET               | 11                | 38 (%) | 9                   | 39 (%) | 14                  | 44 (%) | 8                     | 42 (%) |                            |
| ≥ ET                       | 6                 | 21 (%) | 6                   | 26 (%) | 6                   | 16 (%) | 5                     | 26 (%) |                            |

**Tabelle 7.** Anzahl der Patientinnen mit Entbindung innerhalb definierter Zeiträume nach Studienbeginn (n = 103).

Dabei zeigte sich, dass nur zwei Patientinnen aus der Fenoterol-Gruppe nach weniger als 24 Stunden entbunden wurden und insgesamt nur drei weitere Patientinnen nach weniger als 72 Stunden nach Therapiebeginn geboren haben. Die Fälle verteilen sich dabei gleichmäßig auf die Kollektive, es zeigt sich keine Häufung in einer der vier Therapiegruppen.

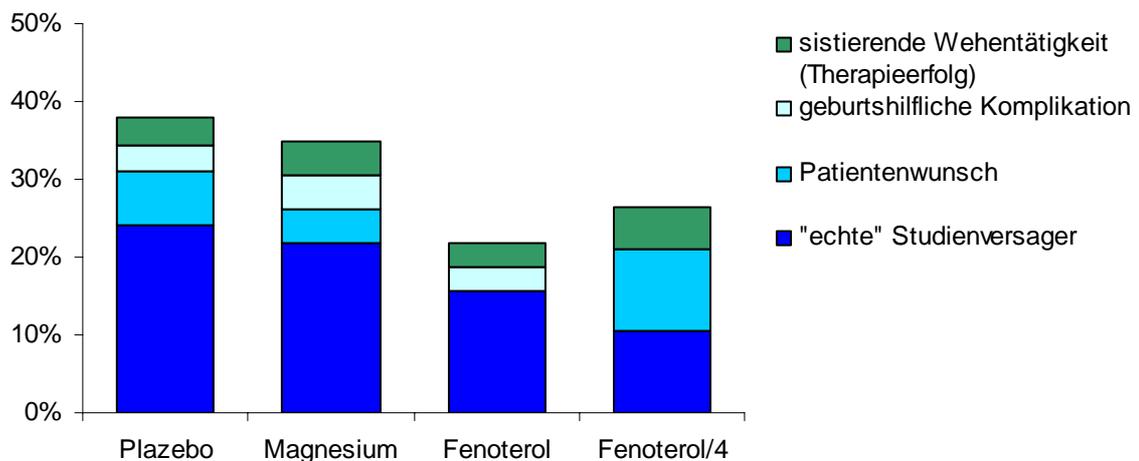
Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Studientherapie vor Ablauf von 24 oder 48 Stunden „versagt“ haben kann, durch Umstellung der Therapie, die aus ethischen Gründen erfolgte (siehe Methoden), jedoch die Geburt noch verzögert werden konnte.

Im nachfolgenden Absatz wurde deshalb der Schwangerschaftsverlauf der so genannten „Therapieversager“ in den einzelnen Gruppen untersucht.

#### 4.3.2 Therapieerfolge und Therapieversager

Als „echte“ Therapieversager sind im Studienprotokoll Fälle mit persistierender Wehentätigkeit oder Unverträglichkeit innerhalb der ersten 48 Stunden definiert.

Die Abbildung zeigt den Anteil der Patientinnen am Gesamtkollektiv, die nur bis 48 Stunden im Rahmen der Studie behandelt wurden, sowie den Grund für das Ende der Studientherapie bis 48 Stunden:



**Abbildung 6.** Die Gründe für die Beendigung der Studientherapie bis 48 Stunden ist in allen vier Gruppen gleich (Placebo n=11/29, Magnesium n=8/23, Fenoterol n=7/32, Fenoterol/4 n=4/19; p=0,32).

Beim Vergleich dieser Werte ergibt sich für alle genannten Gründe eine gleichmäßige Verteilung auf die vier Kollektive.

An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass bereits nach weniger als 48 Stunden bei je einer Patientin je Kollektiv wegen sistierender Wehentätigkeit die Studientherapie

unterbrochen wurde, obwohl das Studienprotokoll eine Therapiedauer von mindestens 72 Stunden vorschreibt.

Interessant war die Frage nach dem Grund für das „echte“ Therapieversagen während der ersten 48 Stunden. Kriterien für ein Therapieversagen waren persistierende Wehentätigkeit, Muttermundseröffnung, progressive Zervixinsuffizienz und Nebenwirkungen. Es zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit der Gründe für ein Therapieversagen ( $p = 0,52$ , Chi-Quadrat-Test). Im Plazebo-Kollektiv war die Wehenpersistenz in 85,7% aller Versager dieses Kollektivs Ursache für den Studienabbruch, im Magnesium-Kollektiv betrug dieser Anteil 40%, im Fenoterol-Kollektiv ebenfalls 40% und im Fenoterol/4-Kollektiv 100%. Wegen Muttermundseröffnung wurde nur eine Patientin von fünf Therapieversagern (20 %) aus dem Magnesium-Kollektiv aus der Studie ausgeschlossen und als Versager definiert. Eine progressive Zervixinsuffizienz kam nur einmal im Plazebo-Kollektiv vor (14,3%), während Nebenwirkungen zu 40% im Magnesium-Kollektiv und zu 60% im Fenoterol-Kollektiv die Ursache für ein Therapieversagen nach weniger als 48 Stunden darstellten.

Um zu erfahren, wie lange die Therapieversager durchschnittlich in der Studie behandelt wurden, wurde folgende Auswertung vorgenommen:

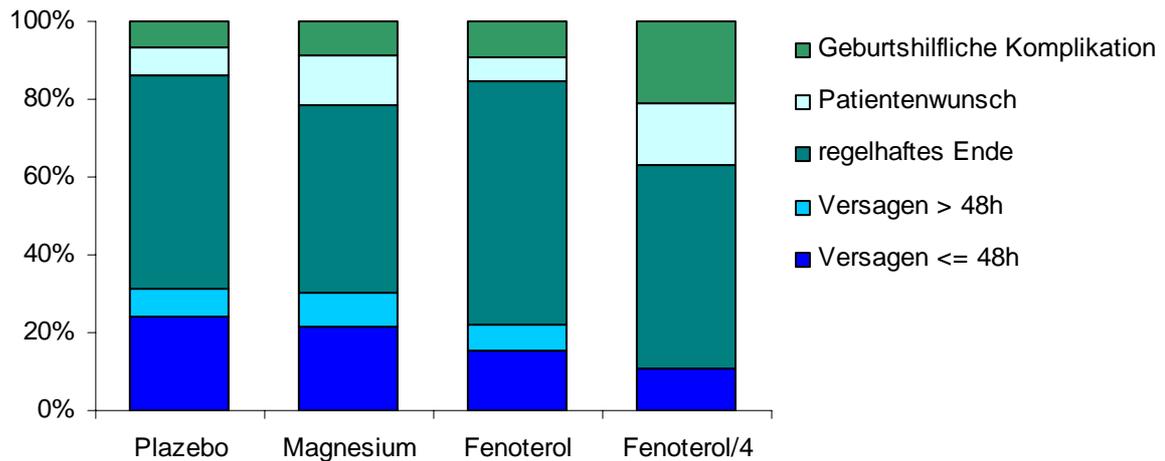
| Kriterium         | Plazebo<br>(n = 7) | Magnesium<br>(n = 5) | Fenoterol<br>(n = 5) | Fenoterol/4<br>(n = 2) | Signifikanz-<br>niveau<br>(p) |
|-------------------|--------------------|----------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------|
|                   | Med [Min; Max]     | Med [Min; Max]       | Med [Min; Max]       | Med [Min; Max]         |                               |
| Therapiedauer (h) | 2 [0,5; 5]         | 4 [1,5; 26]          | 18 [0,2; 26]         | 24 [20; 28]            | 0,13                          |

**Tabelle 8.** Die Therapiedauer bis zum Studienversagen bis 48 Stunden ist vergleichbar.

Dabei konnte kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Therapiedauer bis zum Versagen festgestellt werden ( $p = 0,13$ ), bei allerdings geringen Fallzahlen.

#### 4.3.3 Grund für das Studienende

Um einen Überblick über die Verteilung der Gründe für das Ende der Studientherapie zu erhalten, zeigt die folgende Abbildung alle 103 Patientinnen:



**Abbildung 7.** Die Gründe für das Therapieende sind in allen Gruppen vergleichbar (Placebo n=29, Magnesium n=23, Fenoterol n=32, Fenoterol/4 n=19; p=0,78).

Als geburtshilfliche Komplikationen wurden vaginale Blutungen und pathologische fetale Herztöne definiert, die gemäß dem Studienprotokoll Grund für den Abbruch der Studientherapie waren, jedoch nicht als Studienversager gewertet wurden.

Da klinische Erfahrungen gezeigt haben, dass die Frühgeburtenquote durch Einsatz der Tokolytika nicht gesenkt werden konnte, wurde als Therapieziel eine Verzögerung der Geburt um mindestens 48 Stunden bis zum Abschluss der Lungenreife nach Lungenreifeinduktion definiert.

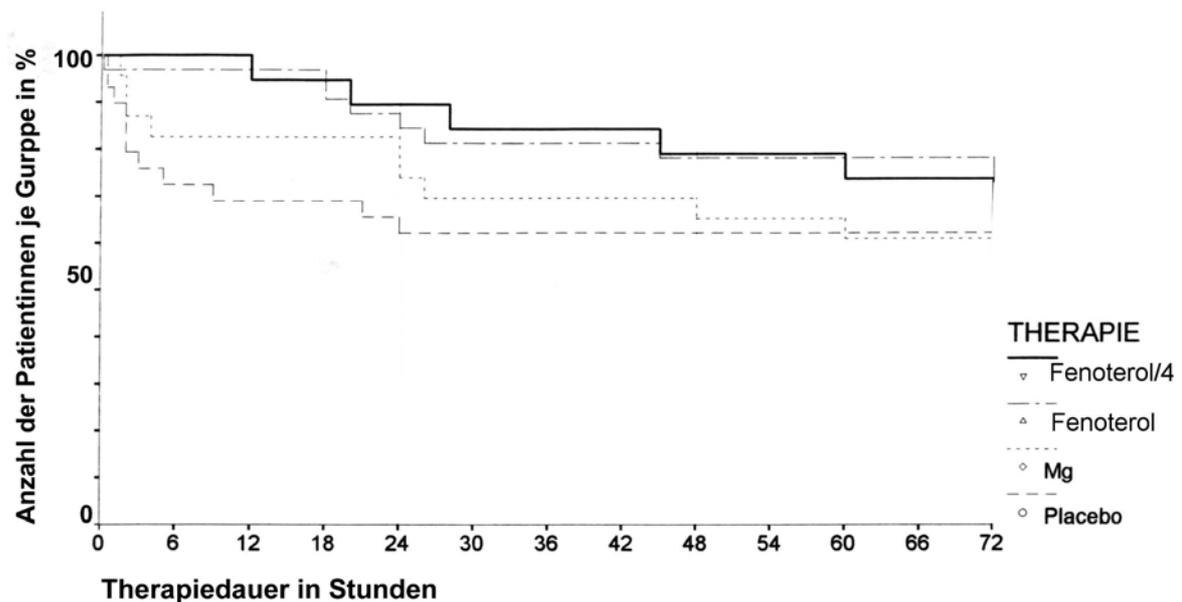
Dieser Zeitpunkt wurde für die vorliegende Studie als Kriterium für Erfolg oder Versagen der Therapie festgesetzt. In der folgenden Tabelle werden Zeiträume bis zum Studienabbruch gebildet, um zunächst unabhängig von dem Grund für das Therapieende zu untersuchen, zu welchem Zeitpunkt und wie viele Patientinnen aus der Studie ausschieden.

#### 4.3.4 Dauer der Studientherapie

Der Zeitpunkt für die Beendigung der Studienmedikation, die nicht mit der Beendigung der Schwangerschaft gleichzusetzen ist, verteilt sich wie folgt auf die gewählten Zeiträume:

| Kriterium          | Plazebo<br>(n = 29) |        | Magnesium<br>(n = 23) |         | Fenoterol<br>(n = 32) |        | Fenoterol/4<br>(n = 19) |          | Signifikanzniveau (p) |
|--------------------|---------------------|--------|-----------------------|---------|-----------------------|--------|-------------------------|----------|-----------------------|
| <b>Studienende</b> | 0,31                |        |                       |         |                       |        |                         |          |                       |
| ≤ 24 h             | 11                  | 38 (%) | 6                     | 26 (%)  | 5                     | 16 (%) | 2                       | 10,5 (%) |                       |
| nach 25 bis 48 h   | -                   | -      | 2                     | 8,7 (%) | 2                     | 6 (%)  | 2                       | 10,5 (%) |                       |
| nach 49 bis 71 h   | -                   | -      | 1                     | 4,3 (%) | -                     | -      | 1                       | 5 (%)    |                       |
| nach mind. 72 h    | 18                  | 62 (%) | 14                    | 61 (%)  | 25                    | 78 (%) | 14                      | 74 (%)   |                       |

**Tabelle 9.** Im Plazebo-Kollektiv wurden die meisten Patientinnen nach weniger als 24 Stunden von der Studie ausgeschlossen, die Anzahl der Patientinnen, die mindestens 72 Stunden im Rahmen der Studie behandelt wurden, ist vergleichbar (n = 103).



**Abbildung 8.** Darstellung der Zeitpunkte des Studienendes (n = 103)

Demnach wurden bis zum Ablauf von 48 Stunden die Studie bei 38% der Patientinnen aus der Plazebo-Gruppe, 34,7% der Patientinnen aus der Magnesiumgruppe, 22% der Patientinnen aus der Fenoterol-Gruppe und 21% der Patientinnen aus der Fenoterol/4-Gruppe abgebrochen, die Gründe für diese Entscheidung sind Abbildung 6 zu entnehmen. Diese Zahlen sind jedoch nicht gleichzusetzen mit echten Therapieversagern, da

auch andere Gründe für den Therapieabbruch bis zum Ablauf von 48 Stunden hier einfließen, wie Abbildung 6 zeigt.

Nach Ablauf von 72 Stunden sollte die Dosierung schrittweise reduziert und bei erfolgreicher Dosisreduktion die Therapie beendet werden.

Es wurde untersucht, ob dies für alle Therapieformen gleichermaßen möglich war, oder ob ein Medikament früher abgesetzt werden konnte als ein anderes:

| Kriterium             | Plazebo<br>(n = 29) | Magnesium<br>(n = 23) | Fenoterol<br>(n = 32) | Fenoterol/4<br>(n = 19) | Signifikanz-<br>niveau<br>(p) |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                       | Med [Min; Max]      | Med [Min; Max]        | Med [Min; Max]        | Med [Min; Max]          |                               |
| Studien-<br>dauer (d) | 6 [0; 24]           | 4,5 [0; 18]           | 6,5 [0; 48]           | 5,5 [0; 29]             | 0,42                          |

**Tabelle 10.** Die Gesamttherapiedauer in Tagen ist vergleichbar (n = 103).

Es zeigt sich, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Therapiedauer zwischen den vier Therapiegruppen besteht. Wie die Ergebnisse aus Abbildung 7 zeigen, sind die Gründe für das Therapieende gleichmäßig verteilt, insbesondere kommt es vergleichbar häufig zu einem erfolgreichen Therapieende nach vergleichbarer Therapiedauer, wie oben gezeigte Werte zeigen.

Es wurde untersucht, wie häufig die Studientherapie bis zum 7. Tag nach Therapiebeginn abgeschlossen werden konnte. Zur genaueren Beurteilung wurde untersucht, wie die Therapie innerhalb dieser Zeit beendet werden konnte. Diese Daten wurden mit Hilfe einer Survival-Analyse nach Kaplan-Meier erstellt und sind rein deskriptiv.

Nach dieser Auswertung beträgt die Gesamtzahl der Patientinnen, die bis maximal 7 Tage nach Studienbeginn behandelt wurden, im Plazebo-Kollektiv 19 Patientinnen (65,5% von 29), im Magnesium-Kollektiv 16 Patientinnen (70% von 23), im Fenoterol-Kollektiv 17 Patientinnen (53% von 32) und im Fenoterol/4-Kollektiv 14 Patientinnen (74% von 19).

Demzufolge sind während der ersten 7 Therapietage neben den schon erwähnten Therapieversagern in der Magnesium-Gruppe 26% versus 15,6% der Patientinnen im Fenoterol-Kollektiv erfolgreich therapiert worden. Im Fenoterol/4-Kollektiv macht dieser

Anteil 31,6%, im Plazebo-Kollektiv 20,7% aus. Die Quoten für ein Therapieende aufgrund einer geburtshilflichen Komplikation bzw. Patientenwunsch sind in allen vier Gruppen etwa vergleichbar hoch. Ein Therapieversagen nach Ablauf von 48 Stunden zeigt in allen Gruppen zwischen 3,1% und 6,7% mit Ausnahme der Magnesium-Gruppe, hier gibt es keinen Therapieversager nach Ablauf von 48 Stunden. Nach Ablauf von 7 Tagen wurde in der Plazebo-Gruppe sowie in der Fenoterol-Gruppe bei allen Patientinnen die Therapie erfolgreich beendet. In der Magnesium-Gruppe wurde einmal auf Wunsch der Patientin und einmal wegen erneuter Wehentätigkeit die Therapie abgebrochen, in den übrigen Fällen mit Erfolg die Therapie beendet, während in der Fenoterol/4-Gruppe einmal auf Wunsch der Patientin die Studie abgebrochen und ansonsten die Therapie ebenfalls erfolgreich zu Ende geführt werden konnte.

#### 4.4 Frühgeburten und neonatales Behandlungsergebnis

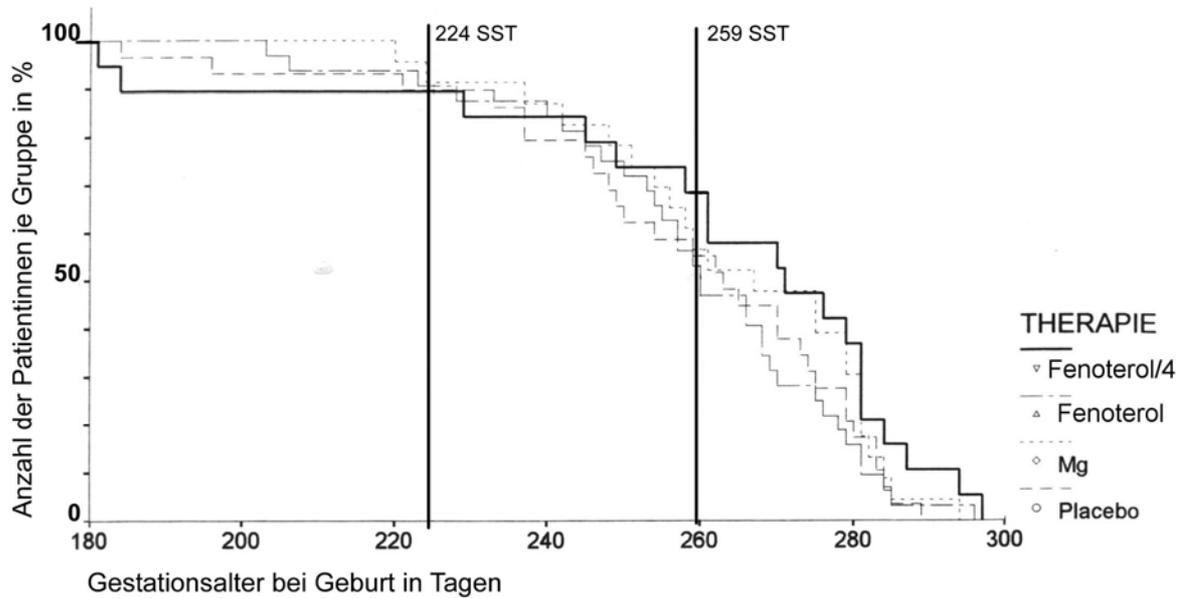
Als weiteres Erfolgskriterium wurde die Zahl der Frühgeburten untersucht. Es wurde zwischen einer Gruppe der sehr kleinen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter  $\leq 224$  Tagen, entsprechend der abgeschlossenen 32. Schwangerschaftswoche, und einer Gruppe der mäßig kleinen Frühgeborenen  $\leq 259$  Tagen, entsprechend der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche unterschieden. Hierzu die folgende Übersicht:

| Kriterium                      | Plazebo<br>(n = 29) | Magnesium<br>(n = 23) | Fenoterol<br>(n = 32) | Fenoterol/4<br>(n = 19) | Signifikanzniveau (p) |
|--------------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| Gestationsalter bei Geburt (d) |                     |                       |                       |                         | 0,33                  |
| $\leq 224$ d                   | 3 10,3 (%)          | 2 8,8 (%)             | 3 9,4 (%)             | 2 10,5 (%)              |                       |
| 225 – 259 d                    | 10 34,5 (%)         | 8 34,8 (%)            | 12 37,5 (%)           | 4 21 (%)                |                       |
| 260 – 280 d                    | 11 38 (%)           | 6 26 (%)              | 12 37,5 (%)           | 6 31,6 (%)              |                       |
| > ET                           | 5 17,2 (%)          | 7 30,4 (%)            | 5 15,6 (%)            | 7 36,9 (%)              |                       |
| $\Sigma$ Frühgeborene          | 13 44,8 (%)         | 10 43,5 (%)           | 15 46,9 (%)           | 6 31,5 (%)              |                       |

**Tabelle 11.** Die Anzahl der Frühgeborenen und Reifgeborenen ist in allen Therapiegruppen vergleichbar (n = 103).

Anhand dieser Zahlen zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Anzahl Frühgeborener vor der 32. Schwangerschaftswoche bzw. vor der 37. Schwangerschaftswoche und der Anzahl reif geborener Kinder; sowie der Anzahl der Kinder, die nach dem errechneten Entbindungstermin (ET) geboren wurden ( $p=0,33$ ). Es lässt sich kein Zusammenhang

zwischen der Therapie und dem Gestationsalter bei der Geburt beobachten, die Frühgeborenenquote ist in allen vier Therapiegruppen vergleichbar.



**Abbildung 9.** Darstellung des Gestationsalters bei Geburt in Tagen

#### 4.4.1 Anzahl der Frühgeborenen unter den Therapieversagern

Die Zahlen der Tabelle 11 beziehen sich auf alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen. Das bedeutet, dass auch Patientinnen mit Therapieversagen einbezogen wurden und die Ergebnisse daher teilweise auf eine andere als die Studientherapie zurückzuführen sind. Zwar ist die Anzahl der Therapieversager ebenfalls gleich verteilt, doch erscheint eine gesonderte Untersuchung zur Frühgeborenenrate unter den Therapieversagern interessant, die eine Beurteilung über den Schwangerschaftsverlauf nach Therapieabbruch und Umstellung auf eine andere Therapie ermöglicht. Hierzu folgende Ergebnisse:

| Kriterium                      | Plazebo<br>n = 7 | Magnesium<br>n = 5 | Fenoterol<br>n = 5 | Fenoterol/4<br>n = 2 | Signifikanzniveau (p) |
|--------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Gestationsalter bei Geburt (d) |                  |                    |                    |                      | 0,17                  |
| ≤ 224 d                        | 2 28,6 (%)       |                    | 1 20 (%)           |                      |                       |
| 225 – 259 d                    | 2 28,6 (%)       | 2 40 (%)           | 2 40 (%)           | 1 50 (%)             |                       |

| Kriterium      | Plazebo<br>n = 7 | Magnesium<br>n = 5 | Fenoterol<br>n = 5 | Fenoterol/4<br>n = 2 | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|----------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|
| 260 – 280 d    | 2 28,6 (%)       | 2 40 (%)           | 2 40 (%)           |                      |                            |
| > ET           | 1 14,3 (%)       | 1 20 (%)           |                    | 1 50 (%)             |                            |
| Σ Frühgeborene | 4 57,1 (%)       | 2 40 (%)           | 3 60 (%)           | 1 50 (%)             |                            |

**Tabelle 12.** Das Gestationsalter bei Geburt und die Frühgeborenenquote der Therapieversager bis 48 Stunden ist vergleichbar.

Die Ergebnisse zeigen eine vergleichbare Anzahl Frühgeborener und Reifgeborener unter den Studienversagern in allen vier Kollektiven ( $p = 0,17$ ).

Die Quote der Therapieversager, die trotz Umstellung auf eine andere Therapie vor der abgeschlossenen 32. SSW entbunden wurden, betrug im Plazebo-Kollektiv 28,6% der Versager und weitere 28,6% bis zur abgeschlossenen 37. SSW, was eine Gesamtquote für Frühgeburtslichkeit von 57,1% unter den Studienversagern ausmacht.

Im Fenoterol-Kollektiv wurden 20% der Versager vor der 32. SSW entbunden, weitere 40% vor der abgeschlossenen 37. SSW, was eine Frühgeburtsquote von 60% ergibt, während im Magnesium-Kollektiv insgesamt nur 40% der Studienversager von einer Frühgeburt entbunden wurden und Patientinnen des Fenoterol/4-Kollektivs zu 50%. Die Anzahl reif geborener Kinder der Studienversager reicht von 28,6 % bis 50%.

#### 4.4.2 Verlauf der Schwangerschaft in Abhängigkeit vom Schwangerschaftsalter bei Aufnahme

Interessant erschien die Differenzierung der Schwangerschaftsverläufe von Patientinnen, die vor bzw. nach der 32. Schwangerschaftswoche mit vorzeitiger Wehentätigkeit in die Studie aufgenommen wurden. Die Verzögerung der Geburt dieser sehr kleinen Kinder ist wegen der erhöhten Morbiditätsrate von besonderem Interesse.

Der Anteil Patientinnen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurden, betrug 66% im Fenoterol-Kollektiv, 69% im Plazebo-Kollektiv, 78% im Magnesium- und 79% im Fenoterol/4-Kollektiv und war gleichmäßig verteilt ( $p=0,65$ ).

Dabei wurde betrachtet, ob ein Unterschied im Gestationsalter bei der Geburt in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme in die Studie besteht:

| Kriterium | Plazebo<br>n = 29 | Magnesium<br>n = 23 | Fenoterol<br>n = 32 | Fenoterol/4<br>n = 19 | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|-----------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|
|           | MW (SD)           | MW (SD)             | MW (SD)             | MW (SD)               |                            |

|  |     |       |     |       |     |       |     |       |        |
|--|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|--------|
| Gestationsalter (d)<br>bei Geburt, wenn<br>Studienbeginn |     |       |     |       |     |       |     |       |        |
| ≤ 224 d  | 255 | (6,4) | 263 | (4,9) | 255 | (5)   | 260 | (9,3) | (0,22) |
| > 225 d  | 262 | (6,5) | 268 | (9)   | 266 | (5,4) | 267 | (8,7) | (0,86) |

**Tabelle 13.** Das Gestationsalter der Kinder bei Geburt, deren Mütter vor und nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar.

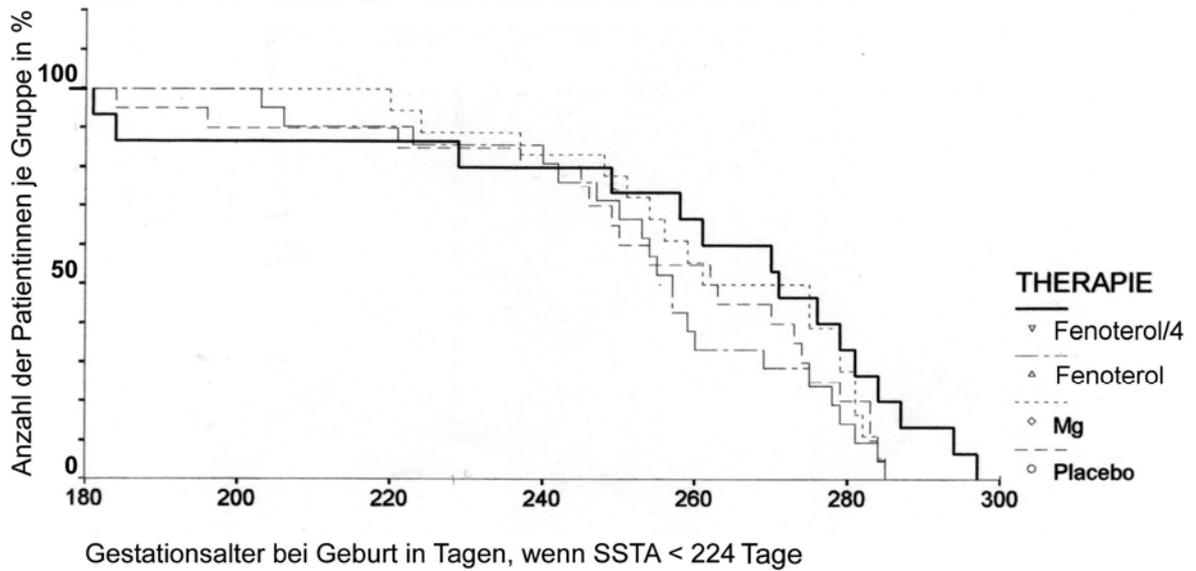
Es zeigt sich, dass das Gestationsalter bei der Geburt zwischen den Therapiegruppen vergleichbar ist, sowohl bei den Patientinnen, die vor als auch nach der 32. Schwangerschaftswoche in die Studie aufgenommen worden waren. Der Zeitpunkt der Geburt ist unabhängig von dem Schwangerschaftsalter bei Feststellung vorzeitiger Wehentätigkeit und Beginn einer wehenhemmenden Therapie, d.h. deren Erfolg ist bei niedrigem Schwangerschaftsalter dem Erfolg bei höherem Schwangerschaftsalter vergleichbar.

Um den Verlauf dieser Schwangerschaften weiter beurteilen zu können, wird in der folgenden Tabelle gezeigt, wie viele dieser Patientinnen ihr Kind vor der 32. bzw. 37. Schwangerschaftswoche im Sinne einer Frühgeburt geboren haben:

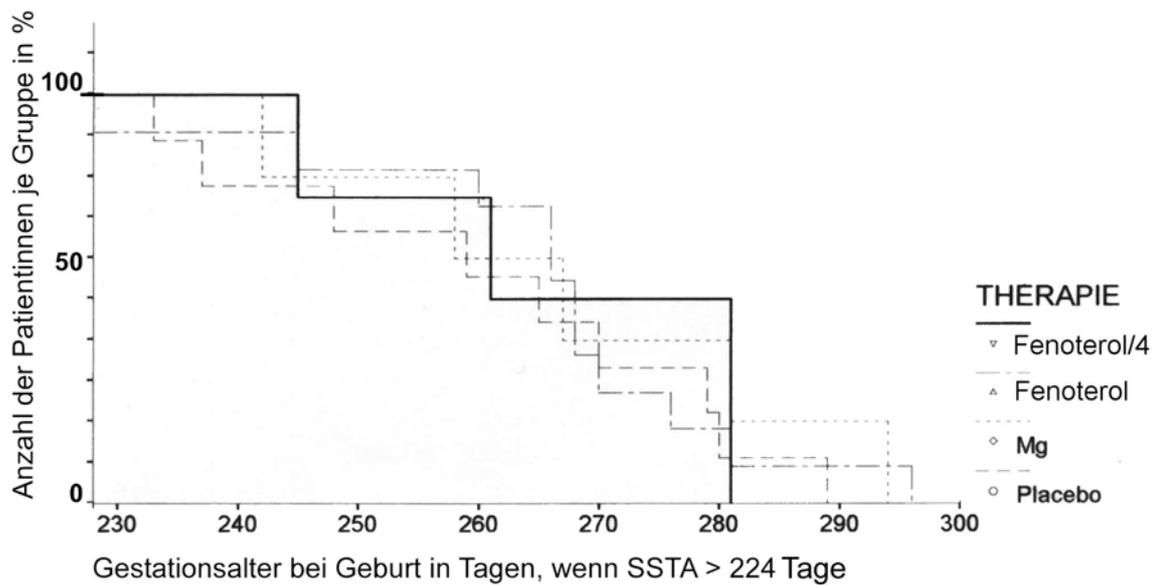
| Studienkollektiv<br>n = 103      |                                  |                       |                                  |                       |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <b>Fenoterol</b><br>n = 32       |                                  |                       |                                  |                       |
| Aufnahme<br>< 32 SSW             |                                  |                       | Aufnahme<br>> 32 SSW             |                       |
| Frühgeburt<br>< 32 SSW<br>9,4 %  | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>31,2 % | reifes Kind<br>25 %   | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>6,3 %  | reifes Kind<br>28,1 % |
| <b>Magnesium</b><br>n = 23       |                                  |                       |                                  |                       |
| Aufnahme<br>< 32 SSW             |                                  |                       | Aufnahme<br>> 32 SSW             |                       |
| Frühgeburt<br>< 32 SSW<br>8,7 %  | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>26 %   | reifes Kind<br>43,4 % | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>8,7 %  | reifes Kind<br>13 %   |
| <b>Plazebo</b><br>n = 29         |                                  |                       |                                  |                       |
| Aufnahme<br>< 32 SSW             |                                  |                       | Aufnahme<br>> 32 SSW             |                       |
| Frühgeburt<br>< 32 SSW<br>10,3 % | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>20,7 % | reifes Kind<br>38 %   | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>13,8 % | reifes Kind<br>17,2 % |
| <b>Fenoterol / 4</b><br>n = 19   |                                  |                       |                                  |                       |
| Aufnahme<br>< 32 SSW             |                                  |                       | Aufnahme<br>> 32 SSW             |                       |
| Frühgeburt<br>< 32 SSW<br>10,5 % | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>15,8 % | reifes Kind<br>52,6 % | Frühgeburt<br>> 32 SSW<br>5,2 %  | reifes Kind<br>15,8 % |

**Abbildung 10.** Anzahl der Früh- und Reifgeborenen der Patientinnen mit Gestationsalter  $\leq 32$ . SSW = 224 Tage ( $p = 0,19$ ) bzw.  $> 32$ . SSW bei Aufnahme ( $p = 0,68$ ).

Diese Aufstellung kann mit Hilfe einer Survival-Analyse nach Kaplan-Meier erfolgen und grafisch dargestellt werden:



**Abbildung 11.** Darstellung des Gestationsalters bei Geburt der Patientinnen, die *vor* der 32. SSW in die Studie aufgenommen wurden



**Abbildung 12.** Darstellung des Gestationsalters bei Geburt der Patientinnen, die *nach* der 32. SSW in die Studie aufgenommen wurden.

Zur genaueren Untersuchung wurde die in utero gewonnene Zeit bei diesen beiden Patientengruppen bestimmt und miteinander verglichen:

| Kriterium  | Plazebo<br>n = 29 |      | Magnesium<br>n = 23 |      | Fenoterol<br>n = 32 |      | Fenoterol/4<br>n = 19 |      | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|--|-------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|-----------------------|------|----------------------------|
|  | MW                | (SD) | MW                  | (SD) | MW                  | (SD) | MW                    | (SD) |                            |
| time gained in utero<br>(d), wenn Studien-<br>beginn |                   |      |                     |      |                     |      |                       |      |                            |
| ≤ 224 d  | 56                | (31) | 58                  | (34) | 50                  | (31) | 66                    | (42) | 0,61                       |
| > 225 d  | 32                | (20) | 38                  | (25) | 35                  | (17) | 31                    | (20) | 0,98                       |

**Tabelle14.** Die in utero gewonnene Zeit der Patientinnen, die vor bzw. nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar (n=103).

Dabei konnte kein Unterschied zwischen den vier Therapiegruppen bezüglich der Schwangerschaftsverzögerung gezeigt werden, weder für die Patientinnen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche in die Studie aufgenommen wurden, noch für die, die danach aufgenommen wurden (p = 0,61 bzw. 0,98, Kruskal-Wallis-Test).

Bei der vergleichenden Untersuchung der Therapiedauer dieser beiden Gruppen stellte sich ebenfalls eine gleichmäßige Verteilung dar:

| Kriterium                                | Plazebo<br>n = 29 |  | Magnesium<br>n = 23 |  | Fenoterol<br>n = 32 |  | Fenoterol/4<br>n = 19 |  | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|--|-------------------|--|---------------------|--|---------------------|--|-----------------------|--|----------------------------|
|  | Median            |  | Median              |  | Median              |  | Median                |  |                            |
| Therapiedauer (d),<br>wenn Studienbeginn |                   |  |                     |  |                     |  |                       |  |                            |
| ≤ 224 d                                  | 6                 |  | 3,25                |  | 10                  |  | 6                     |  | 0,12                       |
| > 225 d                                  | 5                 |  | 6                   |  | 4,5                 |  | 4                     |  | 0,69                       |

**Tabelle 15.** Die Therapiedauer der Patientinnen, die vor bzw. nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar (n=103).

Es wurde ergänzend untersucht, ob sich die Gründe für die Beendigung der Therapie bei den beiden Gruppen unterschieden:

| Kriterium  | Plazebo<br>n = 29 | Magnesium<br>n = 23 | Fenoterol<br>n = 32 | Fenoterol/4<br>n = 19 | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|--|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|
| Grund für das Therapieende der Pat ≤ 224 d bei Studienbeginn | n = 20            | n = 18              | n = 21              | n = 15                | 0,29                       |
| Versager   | 7 35 (%)          | 6 33 (%)            | 5 24 (%)            | 2 13 (%)              |                            |
| regelhaftes Ende   | 12 60 (%)         | 8 44 (%)            | 15 71 (%)           | 8 54 (%)              |                            |
| Patientenwunsch  | 1 5 (%)           | 2 11 (%)            |                     | 2 13 (%)              |                            |
| geburtshilfliche Komplikation                                |                   | 2 11 (%)            | 1 5 (%)             | 3 20 (%)              |                            |
| Grund für das Therapieende der Pat > 225 d bei Studienbeginn | n = 9             | n = 5               | n = 11              | n = 4                 | 0,95                       |
| Versager   | 2 22 (%)          | 1 20 (%)            | 3 27 (%)            |                       |                            |
| regelhaftes Ende   | 4 44 (%)          | 3 60 (%)            | 5 46 (%)            | 2 50 (%)              |                            |
| Patientenwunsch  | 1 11 (%)          | 1 20 (%)            | 2 18 (%)            | 1 25 (%)              |                            |
| geburtshilfliche Komplikation                                | 2 22 (%)          |                     | 1 9 (%)             | 1 25 (%)              |                            |

**Tabelle 16.** Der Grund für das Therapieende der Patientinnen, die vor bzw. nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar. (n=103).

Dabei zeigte sich kein Unterschied für die Häufigkeit der Gründe für das Therapieende bei den Patientinnen mit einem Gestationsalter von weniger bzw. mehr als 32. Schwangerschaftswochen.

Bei dieser Auswertung wurde nicht der Zeitpunkt des Therapieversagens unterschieden (≤ 48 bzw. > 48 Stunden).

#### 4.4.3 Neonatales Behandlungsergebnis

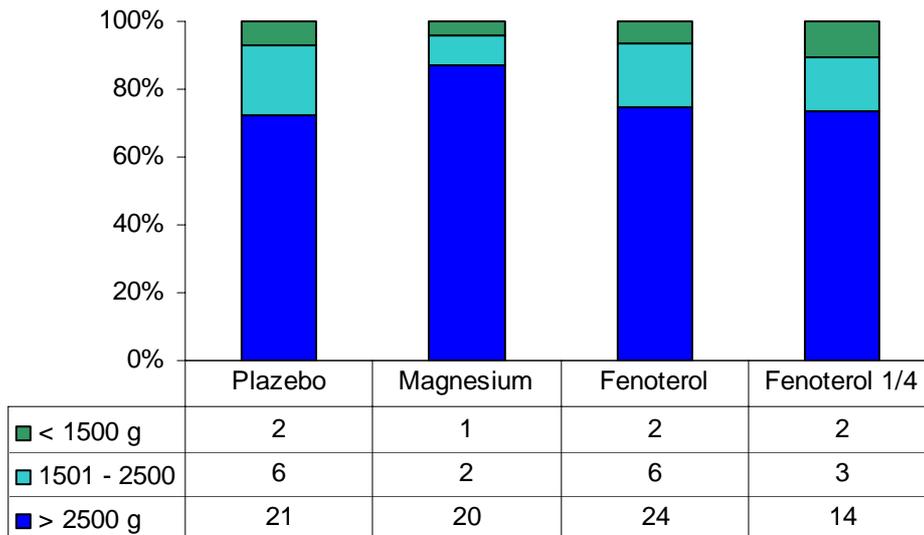
Zur Bewertung des Therapieerfolges wurden geburtsbezogene und kindliche Daten analysiert. Hierzu wurden vergleichend der Entbindungsmodus, das Geburtsgewicht, der pH-Wert des arteriellen Nabelschnurblutes und die APGAR-Werte untersucht.

Dabei ließen sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Patientengruppen feststellen, die Werte verteilten sich gleichmäßig:

| Kriterium                               | Plazebo<br>n = 29 | Magnesium<br>n = 23 | Fenoterol<br>n = 32 | Fenoterol/4<br>n = 19 | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|---|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|----------------------------|
| <b>GEBURTSMODUS</b>                     |                   |                     |                     |                       | 0,43                       |
| Spontanpartus                           | 16                | 15                  | 22                  | 7                     |                            |
| Vaginal operative Geb.                  | 3                 | 1                   | 2                   | 4                     |                            |
| primäre Sektio                          | 7                 | 6                   | 4                   | 5                     |                            |
| sekundäre Sektio                        | 3                 | 1                   | 4                   | 3                     |                            |
| <b>GEWICHT (g) MW</b>                   | 2867              | 3032                | 2872                | 2850                  | 0,84                       |
| [SD]                                    | [811]             | [709]               | [703]               | [939]                 |                            |
| <b>APGAR (MW ± SD)</b>                  |                   |                     |                     |                       |                            |
| 1 min                                   | 8,4 ± 1,0         | 8,4 ± 1,4           | 8,1 ± 1,4           | 8,3 ± 1,3             |                            |
| 5 min                                   | 9,6 ± 0,8         | 9,6 ± 1,0           | 9,4 ± 1,0           | 9,3 ± 1,1             |                            |
| 10 min                                  | 9,8 ± 0,6         | 9,9 ± 0,5           | 9,7 ± 0,7           | 9,6 ± 0,7             |                            |
| <b>Arterieller pH-Wert</b><br>(MW ± SD) | 7,31 ± 0,08       | 7,29 ± 0,06         | 7,29 ± 0,06         | 7,27 ± 0,07           | 0,3                        |

**Tabelle17.** Der Geburtsmodus und die Vitalitätsparameter postpartal zeigen keinen Unterschied (n = 103).

Zur weiteren Differenzierung des Reifegrades wurde eine Gruppierung der Geburtsgewichte vorgenommen. Dabei zeigte sich beim Vergleich der Kollektive kein Unterschied in der Anzahl der Neugeborenen je Gewichtsklasse (p = 0,32).



**Abbildung 13.** Anzahl der Neugeborenen je Gewichtsklasse (n=103).

#### 4.4.4 Kindliche Morbidität und Mortalität

Neben den Parametern Gestationsalter bei Geburt bzw. Frühgeborenenquote sowie den geburtsbezogenen Parametern sind die Ergebnisse der Untersuchungen zur kindlichen Morbidität und Mortalität zur Beurteilung der Therapie von Bedeutung.

Keines der Kinder aus dem Studienkollektiv ist neonatal verstorben. Wie Tabelle 11 zu entnehmen ist, beträgt die Frühgeborenenquote für alle Studienpatientinnen 44 von 103 Kindern entsprechend 42,7 %. Der Anteil in den jeweiligen Therapiegruppen unterscheidet sich dabei nicht signifikant.

In der folgenden Tabelle werden die Zahl der Kinder mit Erkrankungen und der Anteil postpartaler Verlegungen in die Kinderklinik in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt miteinander verglichen:

| Kriterium             | Plazebo<br>n = 29 | Magnesium<br>n = 23 | Fenoterol<br>n = 32 | Fenoterol/4<br>n = 19 | Summe<br>n = 103 |
|-----------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| Kinder mit Erkrankung | 7 24 (%)          | 4 17 (%)            | 7 22 (%)            | 7 37 (%)              | 25 24 (%)        |
| davon ≤ 37. SSW       | 4 57 (%)          | 4 100 (%)           | 4 57 (%)            | 4 57 (%)              | 16 64 (%)        |
| davon > 37. SSW       | 3 43 (%)          |                     | 3 43 (%)            | 3 43 (%)              | 9 36 (%)         |
| davon Verlegung       | 4 57 (%)          | 3 75 (%)            | 7 100 (%)           | 6 86 (%)              | 20 80 (%)        |

**Tabelle 18.** Perinatale Morbidität im Studienkollektiv, Früh- und Reifgeborene und Verlegungsquote der kranken Neugeborenen (n=103).

Diese Auflistung erfolgte rein deskriptiv. Insgesamt sind 24% der Kinder aller 103 Patientinnen mit einer oder mehreren Erkrankungen postpartal aufgefallen. Davon sind 64% der Kinder Frühgeborene vor der 37. Schwangerschaftswoche. Betrachtet man die Ergebnisse aus Tabelle 11, so liegt der Anteil der erkrankten Kinder an den 44 Kindern, die vor der 37. Woche geboren wurden, bei 36%, d.h. die übrigen Frühgeborenen waren gesund. Insgesamt sind 9 der 25 kranken Kinder reif geboren worden (36%), es ist hierbei also nicht von frühgeburtsspezifischen Erkrankungen auszugehen.

80% aller kranken Kinder sind zur weiteren Versorgung in die Universitätskinderklinik verlegt worden. Die Verlegungsquote beträgt 57% im Plazebo-Kollektiv, 75% im Magnesium-Kollektiv, 86% im Fenoterol/4-Kollektiv und 100% im Fenoterol-Kollektiv.

Eines der Kinder aus der Frühgeborenengruppe war erkrankt, wurde jedoch nicht verlegt, da es mit einem Gestationsalter von 254 Tagen geboren wurde und die Erkrankung eine Verlegung nicht erforderte. Die übrigen Frühgeborenen sind in die Kinderklinik zur weiteren Behandlung und Aufzucht verlegt worden.

Die Zahl der verlegten Kinder verteilt sich dabei zufällig auf die 4 Therapiegruppen, es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ( $p = 0,33$ , Kruskal-Wallis-Test).

Im Folgenden wird die Häufigkeit der einzelnen Morbiditäten in den vier Therapiegruppen untersucht und miteinander verglichen. Die Daten wurden den Akten der Universitätskinderklinik Giessen entnommen. Dabei wurden nur Krankenakten des ersten postpartalen stationären Aufenthaltes verwertet. Eine Langzeitbeobachtung wurde nicht vorgenommen.

| Häufigkeit der Erkrankung | Plazebo<br>n = 29 | Magnesium<br>n = 23 | Fenoterol<br>n = 32 | Fenoterol/4<br>n = 19 | Signifikanzniveau (p) |
|---------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
|                           |                   |                     |                     |                       |                       |

|                              |   |        |   |       |   |                    |   |        |      |
|------------------------------|---|--------|---|-------|---|--------------------|---|--------|------|
| RDS                          | 4 | 14 (%) | 2 | 9 (%) | 2 | 6 (%)              | 1 | 5 (%)  | 0,87 |
| Asphyxie                     | 1 | 3 (%)  |   |       |   |                    |   |        | 0,46 |
| Intrakranielle Blutung       |   |        | 1 | 4 (%) | 1 | 3 (%)              |   |        | 0,6  |
| NEC                          | 1 | 3 (%)  |   |       |   |                    |   |        | 0,15 |
| Hypoglykämie                 |   |        | 1 | 4 (%) |   |                    |   |        | 0,21 |
| Anämie                       | 2 | 7 (%)  |   |       | 1 | 3 (%)              | 1 | 5 (%)  | 0,36 |
| Retinopathie                 | 1 | 3 (%)  |   |       |   |                    | 1 | 5 (%)  |      |
| Diabetische Fetopathie       |   |        | 1 | 4 (%) |   |                    |   |        |      |
| Kardiopulmonale Erkrankungen | 2 | 7 (%)  | 2 | 9 (%) |   |                    | 3 | 16 (%) | 0,23 |
| generalisierte Infektion     | 3 | 10 (%) |   |       | 3 | 9 (%)              | 2 | 11 (%) | 0,25 |
| abdominale Fehlbildung       |   |        |   |       |   |                    | 1 | 5 (%)  |      |
| renale Fehlbildungen         | 1 | 3 (%)  |   |       | 1 | 3 (%) <sup>c</sup> |   |        |      |

**Tabelle 19.** Die Häufigkeit perinataler Erkrankungen ist in allen vier Gruppen vergleichbar (n = 103).

Beim Vergleich der Häufigkeit der Morbiditäten ergibt sich eine zufällige Verteilung zwischen den vier Therapiegruppen ( $p \leq 0,05$ ).

Ein Kind aus dem Plazebo-Kollektiv litt postpartal an einer leichtgradigen Form des Respiratory Distress Syndrom (RDS). Die übrigen aufgeführten Fälle mit RDS waren III–IV. Grades und beatmungs- bzw. surfaktantpflichtig. Zu kardiopulmonalen Erkrankungen wurden die bronchopulmonale Dysplasie, ein persistierender Ductus arteriosus sowie das Bradykardie-Apnoe-Syndrom gezählt. Die beiden beschriebenen Fälle mit intrakranieller Blutung gehörten den Stadien I-II an. Zu den generalisierten Infektionen wurden Pneumonien bzw. Sepsis gezählt. Das Kind mit Hypoglykämie und diabetischer Fetopathie wurde von einer Patientin mit Diabetes mellitus Typ I geboren. Die Anämie wurde als solche definiert, wenn sie transfusionspflichtig wurde. Zu den renalen Fehlbildungen zählten Reflux, Doppel- bzw. Einzelniere und ein Harnstau II – III. Grades. Ein Fall mit abdominaler Fehlbildung wurde durch ein Kind mit Omphalozele repräsentiert.

Erkrankungen, die als frühgeburtsspezifisch bekannt sind, wurden außerdem in Korrelation zum Gestationsalter bei der Geburt gesetzt. Ein Vergleich zwischen den Therapiegruppen war hier aufgrund der geringen Fallzahlen nicht möglich. Zudem hat der Vergleich der Häufigkeiten aller untersuchten Erkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiegruppen ergeben (siehe Tabelle 19). Dies lässt sich auf die folgenden Auswertungen übertragen:

| Kriterium  | MW  | SD | Anzahl | Signifikanzniveau |
|--|-----|----|--------|-------------------|
| <b>Gestationsalter bei Geburt (d) der Kinder</b> |     |    |        |                   |
| Kinder mit RDS                                   | 213 | 21 | 8      | p = 0,001         |
| Kinder ohne RDS                                  | 264 | 21 | 95     |                   |
| Kinder mit Kardiopulmonaler Krankheit            | 211 | 32 | 7      | p = 0,001         |
| Kinder ohne Kardiopulmonale Krankheit            | 264 | 20 | 96     |                   |
| Kinder mit Infektion                             | 218 | 26 | 8      | p = 0,001         |
| Kinder ohne Infektion                            | 264 | 21 | 95     |                   |
| Kinder mit Anämie                                | 192 | 9  | 4      | p = 0,001         |
| Kinder ohne Anämie                               | 263 | 21 | 99     |                   |

**Tabelle 20.** Es besteht eine Korrelation zwischen der Morbidität und dem Gestationsalter bei der Geburt, Neugeborene mit den genannten Erkrankungen sind signifikant jüngeren Gestationsalters (n = 103).

Es zeigt sich, dass signifikant häufiger die o.g. Erkrankungen bei den frühgeborenen Kindern auftraten. Das Auftreten eines Respiratory Distress Syndrom kommt insgesamt bei acht Kindern vor, die im Mittel ein Gestationsalter bei Geburt von 213 Tagen versus 264 Tagen der nicht betroffenen Kindern hatten. Eine kardiopulmonale Erkrankung, d.h. ein persistierender Ductus arteriosus, ein Bradykardie-Apnoe-Syndrom oder eine bronchopulmonale Dysplasie, wurde signifikant häufiger bei unreifen Kindern mit einem mittleren Schwangerschaftsalter von 211 versus 264 Tagen der gesunden Kinder diagnostiziert. Infektionen sind ebenfalls häufiger bei Frühgeborenen nachgewiesen worden, ebenso eine Anämie. Diese Ergebnisse bestätigen die Kenntnisse über frühgeburtsspezifische Erkrankungen.

#### 4.5 Nebenwirkungen

Teil der Fragestellung bei Durchführung dieser Studie war der Vergleich der maternalen Verträglichkeit und der Inzidenz von Nebenwirkungen zwischen den vier Therapiegrup-

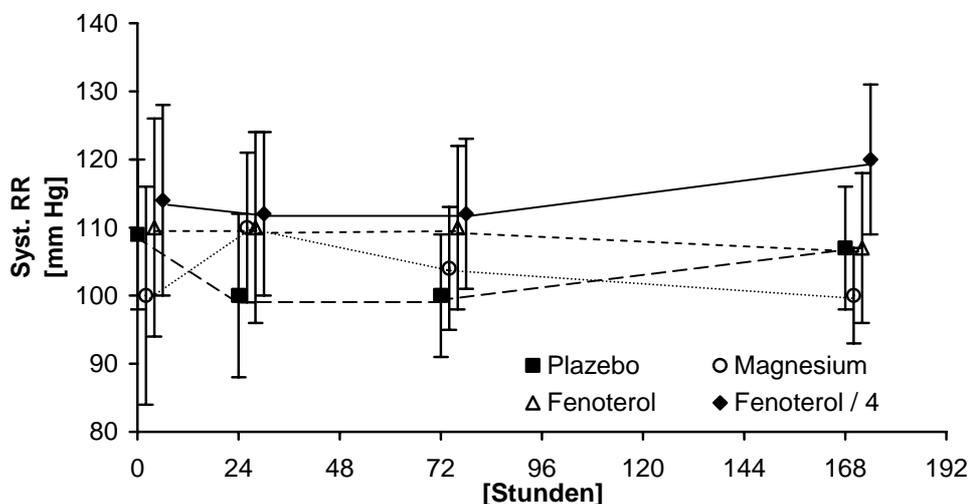
pen. Die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen, wie unter 1.3.1 im Einzelnen aufgeführt, wurden im Rahmen dieser Studie untersucht. Dabei wurden objektive Parameter erhoben, wie Blutdruckveränderungen und Pulsfrequenz sowie Ergebnisse von Laboruntersuchungen. Hier interessieren in erster Linie die Magnesium-, Kalzium- und Kaliumspiegel. Diese werden unter 4.7.2 aufgeführt.

Die rein subjektiv erfassbaren Nebenwirkungen wurden mit Hilfe eines Fragebogens, der am 3. Therapietag an die Patientinnen ausgegeben wurde, erhoben. Patientinnen, die vorher aus der Studie ausschieden, wurden nicht befragt. Hier gingen nur die objektiv messbaren Veränderungen in die Auswertung mit ein.

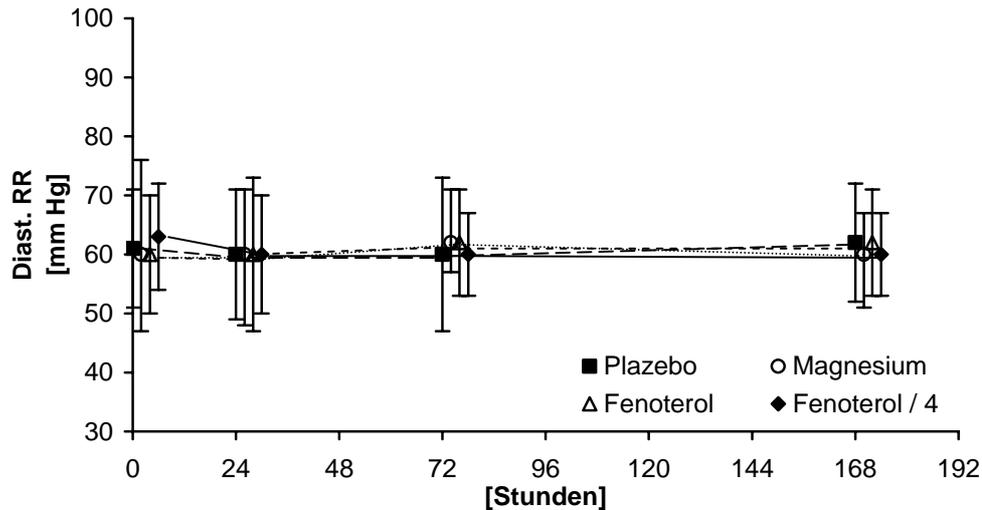
Die Untersuchung fetaler Nebenwirkung beschränkt sich auf die Beschreibung des Zustands der Neugeborenen unter 4.5. Präpartale Veränderungen wie fetale Herzfrequenzveränderungen oder Bewegungsmuster wurden nicht in die Beobachtung eingeschlossen.

#### 4.5.1 Messbare Nebenwirkungen – Registrierung von Vitalparametern

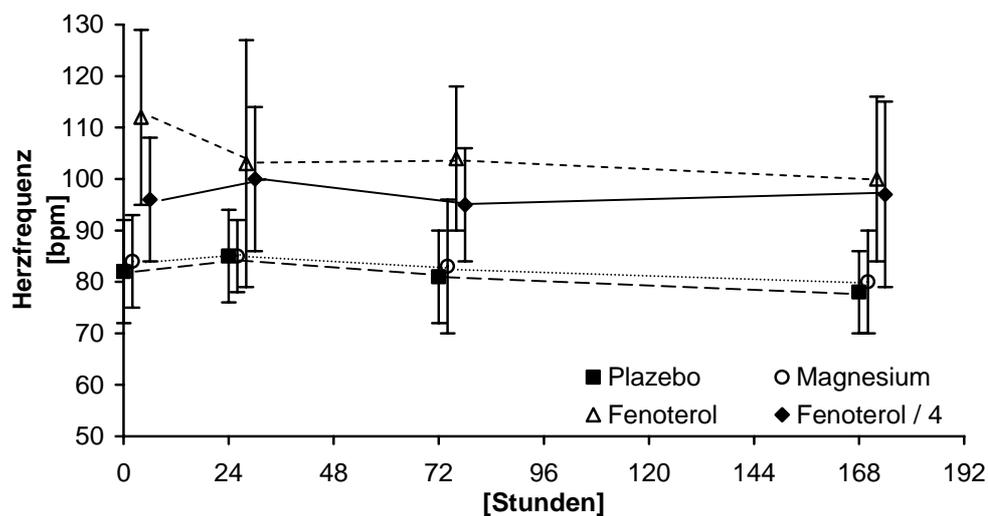
In den folgenden Abbildungen werden die Ergebnisse der vergleichenden Untersuchung zur Häufigkeit von Blutdruck- und Pulsfrequenzveränderungen im Studienverlauf gezeigt:



**Abbildung 14.** Systolischer Blutdruck im Therapieverlauf (n = 103)



**Abbildung 15 .** Diastolischer Blutdruck im Therapieverlauf (n = 103)



**Abbildung 16 .** Herzfrequenz im Therapieverlauf (n = 103)

Die Werte bei Aufnahme in die Studie wurden nach der Gabe des Bolus erhoben, d.h. sie stehen bereits unter Medikamenteneinfluss. Wie unter 1.3.1.1 erklärt, führt die Gabe von Betasympathomimetika zu einer Tachykardie und einer Gefäßdilatation. Diese führt zu einer diastolischen Hypotension und indirekt über eine Reflexreaktion zu einer systolischen Hypertension. Unter diesem Aspekt sollte insbesondere die Fenoterol-Gruppe überprüft werden. Veränderungen der Blutdruckwerte in der Fenoterol-Gruppe wie auch in den anderen Therapiegruppen konnten in unserem Patientenkollektiv nicht gezeigt werden. Die Untersuchung der Herzfrequenz unter der Therapie ergab eine Tachykardie

im Fenoterol-Kollektiv bei Aufnahme im Vergleich zum Magnesium- und Plazebo-Kollektiv, die aufgrund der Dosisabhängigkeit erwartungsgemäß in der Fenoterol-Gruppe stärker als in der Fenoterol/4-Gruppe ausfiel. Das Ausmaß der Tachykardie reduzierte sich jedoch im Therapieverlauf.

#### 4.5.2 Subjektive Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die subjektiven Veränderungen während der Therapie dargestellt. Wie schon erwähnt, wurden die Fragebögen erst am 3. Therapietag an die Patientinnen ausgegeben. Insgesamt kamen 81 Fragebögen zur Auswertung, bei den übrigen Patientinnen wurde die Studie entweder vorher beendet oder die Beantwortung der Fragen war wegen Verständigungsschwierigkeiten nicht möglich. Die Anzahl der Fragebögen je Kollektiv ist der ersten Tabellenzeile zu entnehmen. Die Prozentangaben bei den Nebenwirkungen beziehen sich auf die Zahl der vorhandenen Fragebögen je Gruppe:

| Kriterium                  | Plazebo<br>(n = 29) |        | Magnesium<br>(n = 23) |          | Fenoterol<br>(n = 32) |        | Fenoterol/4<br>(n = 19) |          | Signifikanz-<br>niveau (p) |
|----------------------------|---------------------|--------|-----------------------|----------|-----------------------|--------|-------------------------|----------|----------------------------|
| Zahl der Fragebögen, davon | 21                  | 72 (%) | 17                    | 74 (%)   | 27                    | 84 (%) | 16                      | 84 (%)   | S = *                      |
| Keine NW                   | 6                   | 28 (%) |                       |          | 1                     | 4 (%)  | 4                       | 25 (%)   | 0,07                       |
| Wärmegefühl                | 8                   | 38 (%) | 17                    | 100 (%)  | 22                    | 82 (%) | 11                      | 68 (%)   | 0,01 *                     |
| Hautrötung                 | 3                   | 14 (%) | 10                    | 59 (%)   | 7                     | 26 (%) | 2                       | 13 (%)   | 0,01 *                     |
| Schwitzen                  | 12                  | 57 (%) | 8                     | 47 (%)   | 23                    | 85 (%) | 9                       | 56 (%)   | 0,05 *                     |
| Übelkeit                   | 2                   | 10 (%) | 10                    | 59 (%)   | 17                    | 63 (%) | 3                       | 19 (%)   | 0,01 *                     |
| Erbrechen                  | 1                   | 5 (%)  | 5                     | 29 (%)   | 12                    | 44 (%) |                         |          | 0,01 *                     |
| Kopfschmerzen              | 3                   | 14 (%) | 8                     | 47 (%)   | 23                    | 85 (%) | 4                       | 25 (%)   | 0,01 *                     |
| Schwindel                  | 3                   | 14 (%) | 10                    | 59 (%)   | 13                    | 48 (%) | 6                       | 37,5 (%) | 0,04 *                     |
| Mundtrockenheit            | 6                   | 28 (%) | 11                    | 64 (%)   | 24                    | 89 (%) | 6                       | 37,5 (%) | 0,01 *                     |
| Herzrasen                  |                     |        | 6                     | 35 (%)   | 25                    | 93 (%) | 7                       | 44 (%)   | 0,01 *                     |
| Unruhe                     | 4                   | 20 (%) | 9                     | 53 (%)   | 22                    | 81 (%) | 9                       | 56 (%)   | 0,01 *                     |
| Dyspnoe                    |                     |        | 6                     | 35 (%)   | 6                     | 22 (%) | 4                       | 25 (%)   | 0,05 *                     |
| Herzbeschwerden            |                     |        | 2                     | 12 (%)   | 12                    | 44 (%) | 2                       | 13 (%)   | 0,01 *                     |
| Obstipation                | 2                   | 10 (%) | 3                     | 17,5 (%) | 2                     | 7 (%)  | 4                       | 25 (%)   | 0,36                       |
| Müdigkeit                  | 6                   | 28 (%) | 12                    | 70 (%)   | 17                    | 63 (%) | 7                       | 44 (%)   | 0,07                       |
| Phlebitis                  |                     |        | 1                     | 6 (%)    |                       |        |                         |          | 0,07                       |

**Tabelle 21.** Es bestehen signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der untersuchten Nebenwirkungen (n = 81).

Die Auswertung der Ergebnisse ergibt signifikante Unterschiede bezüglich der Nebenwirkungen im Gruppenvergleich. Insbesondere die für Fenoterol bekannten Nebenwirkungen treten signifikant häufiger auf. Dazu zählen Herzrasen und Herzbeschwerden (Druck/Schmerz), Unruhezustände, Mundtrockenheit, Schwindel und Kopfschmerzen, Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen.

Die für Magnesium wie für Fenoterol bekannte Nebenwirkung Wärmegefühl trat bei 100% der Patientinnen der Magnesium-Gruppe und bei 82% der Fenoterol-Gruppe auf. Hautrötungen kamen häufiger in der Magnesium-Gruppe vor.

Die Anzahl der Patientinnen mit Dyspnoe unterschied sich im Gruppenvergleich signifikant, der prozentuale Anteil lag in der Magnesiumsulfat-Gruppe über dem Anteil der Fenoterol-Gruppe. Keine der Studienpatientinnen erlitt ein Lungenödem oder Muskelhypotension infolge der Fenoterol- bzw. Magnesiumgabe.

Die für Magnesium typische Obstipation kam nicht signifikant häufiger in diesem Kollektiv vor.

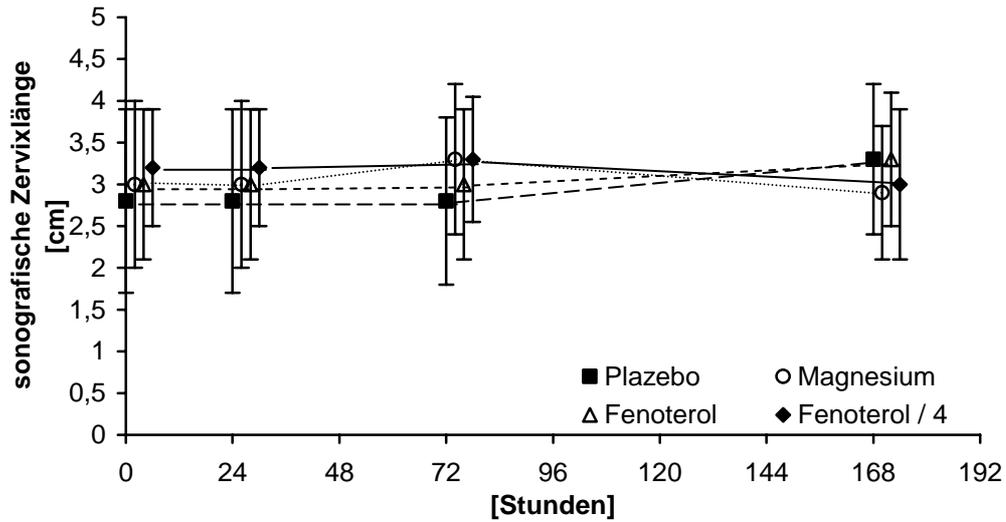
#### **4.6 Studienverlaufparameter**

Wie im Studienprotokoll beschrieben, wurden die Patientinnen nach Beginn der Studientherapie regelmäßig zur Verlaufkontrolle untersucht. Diese Untersuchung schloss sowohl geburtshilfliche Untersuchungen als auch Laboruntersuchungen ein. Im Folgenden werden diese Untersuchungsparameter im Verlauf aufgelistet. Da die geburtshilflichen Untersuchungsparameter in die Entscheidung über Fortführung, Reduzierung oder Absetzen der Tokolyse miteinbezogen wurden, können sie als Beurteilungskriterien für den Erfolg der Therapie genutzt werden.

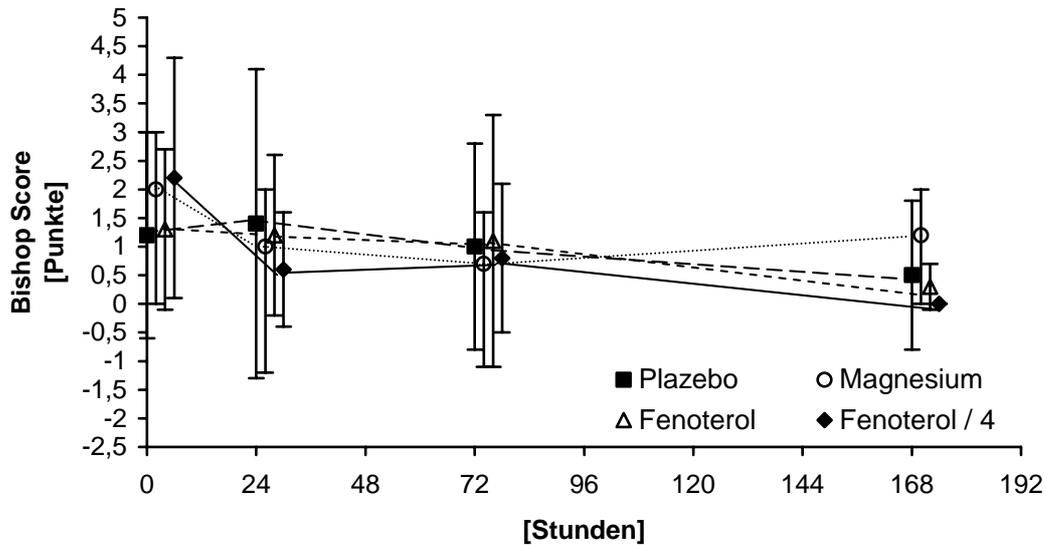
##### **4.6.1 Geburtshilfliche Untersuchungsparameter**

Zunächst werden in den folgenden Abbildungen die Ergebnisse der geburtshilflichen Untersuchungen gezeigt. Die Anzahl der untersuchten Patientinnen verändert sich im Therapieverlauf, zum einen, da die Studientherapie zum Teil bereits beendet war, zum anderen, da aus organisatorischen Gründen eine protokollgerechte Untersuchung nicht für alle Studienpatientinnen ermöglicht werden konnte. Dies betrifft sowohl die geburtshilflichen Untersuchungsergebnisse als auch die Laboruntersuchungen.

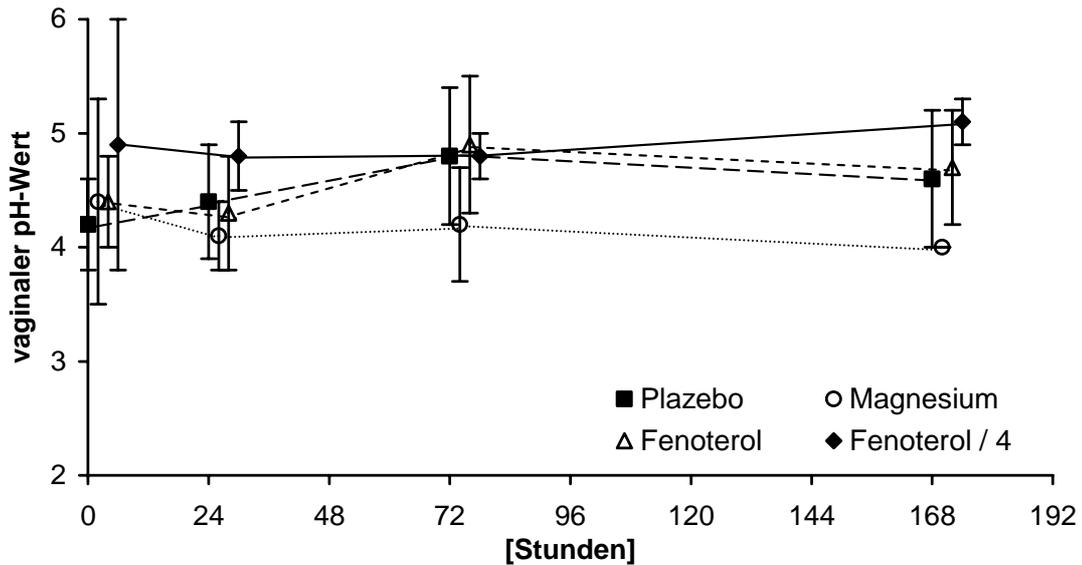
Die Untersuchungen wurden nur deskriptiv vorgenommen, ein statistischer Vergleich zeigte sich nur für wenige Untersuchungsparameter sinnvoll. Die errechneten statistischen Unterschiede sind jeweils der Abbildung zu entnehmen:



**Abbildung 17.** Darstellung der Zervixlänge im Studienverlauf [MW, SD]; Messpunkte 0 h/24 h/72 h/7 d;  $p = 0,48$ )



**Abbildung 18.** Darstellung des Bishop-Scores im Verlauf [MW, SD]; Messpunkte 0h/24h/72h/7d;  $p = 0,13$ )



**Abbildung 19.** Darstellung des vaginalen pH-Wertes [MW, SD]; Messpunkte 0h/24h/72h/7d

Die sonografisch gemessene Zervixlänge ist in allen Therapiegruppen zu allen Messzeitpunkten vergleichbar groß. Die Zervixlänge nimmt im Therapieverlauf zu.

Der palpatorische Untersuchungsbefund des Muttermundes, der mit Hilfe des Bishop-Scores beschrieben wurde, zeigt vergleichbare Punktwerte, tendenziell nimmt der Score im Therapieverlauf ab.

Bei der Untersuchung der vaginalen pH-Werte zeigten sich zu allen Untersuchungszeitpunkten gleich bleibende Werte, Hinweise auf eine bestehende Infektion oder einen Blasensprung konnten so nicht angezeigt werden.

In der folgenden Tabelle wird dargestellt, wie häufig Bakterien im Zervikalabstrich bei Aufnahme und im Studienverlauf nachgewiesen wurden:

| Kriterium                              | Plazebo<br>n = 29 |    |    | Magnesium<br>n = 23 |    |    | Fenoterol<br>n = 32 |    |    | Fenoterol/4<br>n = 19 |    |    | Signifikanz-<br>niveau (p)<br>S = * |
|--|-------------------|----|----|---------------------|----|----|---------------------|----|----|-----------------------|----|----|-------------------------------------|
|  | Zahl              | %  | n  | Zahl                | %  | n  | Zahl                | %  | n  | Zahl                  | %  | n  |                                     |
| Patientinnen mit Keimen im CK-Abstrich |                   |    |    |                     |    |    |                     |    |    |                       |    |    |                                     |
| bei Aufnahme                           | 11                | 38 | 29 | 9                   | 39 | 23 | 6                   | 19 | 32 | 4                     | 21 | 19 | 0,21                                |
| nach 24 h                              | 3                 | 25 | 12 | 3                   | 33 | 9  | 3                   | 23 | 13 | 1                     | 11 | 9  | 0,73                                |
| nach 72 h                              | 4                 | 33 | 12 | 3                   | 43 | 7  | 0                   | 0  | 14 | 1                     | 13 | 8  | 0,05 *                              |
| nach 7 d                               | 3                 | 27 | 11 | 3                   | 43 | 7  | 7                   | 50 | 14 | 1                     | 14 | 7  | 0,37                                |

**Tabelle 22.** Der Nachweis von pathogenen Keimen im Zervikalkanal ist vergleichbar, mit Ausnahme der Häufigkeit nach 72 Stunden (n=103).

Die Untersuchung der Zervikalabstriche zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der positiven Abstrichergebnisse bei Studienbeginn ( $p=0,21$ ). Hier konnten bei 19 bis 38% der Patientinnen Keime nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen einem CRP-Wert über 5 mg/l und einem positiven Zervikalabstrich bei Aufnahme besteht nicht ( $p=0,83$ ).

Das nachgewiesene Keimspektrum im Studienkollektiv beinhaltet *Escherichia coli*,  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe B, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella*-Spezies und *Candida albicans*.

Die Inzidenz positiver Abstrichergebnisse bleibt im weiteren Therapieverlauf vergleichbar mit Ausnahme zum Zeitpunkt 72 Stunden nach Studienbeginn. Hier lassen sich signifikant häufiger Bakterien im Magnesium- und Plazebo-Kollektiv nachweisen ( $p=0,05$ ). Nach 7 Tagen zeigt sich jedoch ein erneuter Anstieg der vaginalen Infektionen im Fenoterol-Kollektiv von 19% auf 50% der untersuchten Patientinnen.

Ein Zusammenhang eines Keimnachweises zu einem Therapieversagen infolge persistierender Wehentätigkeit oder Muttermundseröffnung konnte im vorliegenden Patientenkollektiv für keine Therapiegruppe nachgewiesen werden ( $p=0,24$ ). Im Beobachtungszeitraum bis 24 h nach Therapiebeginn wurde lediglich bei einer Patientin mit positivem bakteriologischem Abstrich wegen persistierender Wehentätigkeit die Therapie beendet. Bei den übrigen Therapieversagern, davon 10 Patientinnen wegen persistierender Wehentätigkeit und jeweils eine Patientin wegen Muttermundseröffnung, Zervixinsuffizienz und Blasensprung, konnte keine Keimbesiedlung nachgewiesen werden. Im Beobachtungszeitraum bis 48 h bis zum Therapieabbruch konnte bei einer Patientin eine Keimbesiedlung nachgewiesen werden, die jedoch nicht wegen eines Blasensprungs oder

persistierender Wehentätigkeit, sondern wegen der Nebenwirkungen aus der Studie ausschied (p=0,16).

Bis zum 7. Therapietag wurden zwei Patientinnen wegen eines Blasensprungs von der Therapie ausgeschlossen, bei beiden Patientinnen konnten Keime nachgewiesen werden.

#### 4.6.2 Laborparameter

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Laboruntersuchungen. Es werden die Entzündungsparameter und die Serumspiegel für Magnesium, Kalzium und Kalium aufgeführt. Untersuchungen zu den Transaminasen, der Lipase und Amylase zeigten keine Veränderung der Serumwerte im Gruppenvergleich. Lediglich in der Fenoterol-Gruppe war ein diskreter Anstieg der Transaminasen zu verzeichnen, was dem Nebenwirkungsspektrum des Medikamentes entspricht. Bei keiner Patientin aus dem Fenoterol-Kollektiv war jedoch der Transaminasenanstieg Grund für einen Therapieabbruch:

| Kriterium                                     | Plazebo<br>n = 29 |    |  | Magnesium<br>n = 23 |    |  | Fenoterol<br>n = 32 |    |  | Fenoterol/4<br>n = 19 |    |  |
|---|-------------------|----|--|---------------------|----|--|---------------------|----|--|-----------------------|----|--|
|   | MW (SD)           | N  |  | MW (SD)             | n  |  | MW (SD)             | n  |  | MW (SD)               | n  |  |
| Leukozyten im Blut<br>(1000 <sup>-9</sup> /l) |                   |    |  |                     |    |  |                     |    |  |                       |    |  |
| bei Aufnahme                                  | 12 (5)            | 29 |  | 11 (3,9)            | 23 |  | 11 (2,9)            | 31 |  | 11 (3,7)              | 17 |  |
| nach 24 h                                     | 11,3 (4,6)        | 16 |  | 11,7 (7,2)          | 22 |  | 11,6 (2,8)          | 18 |  | 10,5 (3)              | 13 |  |
| nach 72 h                                     | 10 (3,6)          | 17 |  | 10 (3,6)            | 14 |  | 8,5 (2)             | 19 |  | 9,7 (3,4)             | 14 |  |
| nach 7 d                                      | 9,8 (2,4)         | 10 |  | 10,6 (4,5)          | 7  |  | 8,1 (2)             | 12 |  | 8,7 (1,6)             | 7  |  |
| Magnesiumspiegel<br>(mmol/l)                  |                   |    |  |                     |    |  |                     |    |  |                       |    |  |
| bei Aufnahme                                  | 0,75 (0,1)        | 26 |  | 0,71 (0,1)          | 16 |  | 0,71 (0,1)          | 31 |  | 0,70 (0,1)            | 17 |  |
| nach Bolus                                    | 0,74 (0,1)        | 18 |  | 1,82 (0,3)          | 20 |  | 0,73 (0,1)          | 18 |  | 0,71 (0,1)            | 9  |  |
| nach 24 h                                     | 0,7 (0,1)         | 15 |  | 2,03 (0,4)          | 11 |  | 0,8 (0,4)           | 16 |  | 0,64 (0,1)            | 9  |  |
| nach 72 h                                     | 0,72 (0,1)        | 14 |  | 1,88 (0,4)          | 13 |  | 0,73 (0,1)          | 12 |  | 0,65 (0,1)            | 6  |  |
| Kalziumspiegel<br>(mmol/l)                    |                   |    |  |                     |    |  |                     |    |  |                       |    |  |

|                           |               |               |               |               |
|---------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| bei Aufnahme              | 2,26 (0,1) 28 | 2,25 (0,1) 20 | 2,25 (0,1) 32 | 2,25 (0,1) 17 |
| nach Bolus                | 2,21 (0,1) 14 | 2,27 (0,5) 13 | 2,13 (0,3) 17 | 2,22 (0,1) 5  |
| nach 24 h                 | 2,18 (0,2) 15 | 1,85 (0,2) 10 | 2,18 (0,1) 17 | 2,12 (0,1) 10 |
| nach 72 h                 | 2,13 (0,1) 15 | 1,82 (0,1) 13 | 2,18 (0,1) 16 | 2,13 (0,1) 7  |
| Kaliumspiegel<br>(mmol/l) |               |               |               |               |
| bei Aufnahme              | 3,9 (0,3) 29  | 3,93 (0,4) 20 | 3,7 (0,5) 31  | 3,92 (0,3) 17 |
| nach Bolus                | 3,74 (0,3) 12 | 3,78 (0,4) 13 | 3,1 (0,5) 15  | 3,67 (0,5) 7  |
| nach 24 h                 | 3,97 (0,4) 14 | 3,91 (0,4) 11 | 3,5 (0,5) 16  | 3,8 (0,5) 10  |
| nach 72 h                 | 3,94 (0,5) 14 | 3,92 (0,5) 13 | 3,8 (0,6) 15  | 3,9 (0,7) 7   |

**Tabelle 23.** Laborparameter im Studienverlauf (n=103).

Die Leukozyten im Blutbild waren in allen vier Therapiegruppen zu allen Messzeitpunkten im oberen für das Labor des Klinikum angegebenen Normbereich oder darunter, sowie im Therapieverlauf in allen vier Studiengruppen rückläufig.

| Kriterium    | Plazebo<br>n = 29 |            | Magnesium<br>n = 23 |            | Fenoterol<br>n = 32 |            | Fenoterol/4<br>n = 19 |            |
|--------------|-------------------|------------|---------------------|------------|---------------------|------------|-----------------------|------------|
|              | Med               | [Min/Max]  | Med                 | [Min/Max]  | Med                 | [Min/Max]  | Med                   | [Min/Max]  |
| CRP (mg/l)   |                   |            |                     |            |                     |            |                       |            |
| bei Aufnahme | 6,25              | [2,5/44,9] | 6,5                 | [3,9/16,4] | 2,5                 | [2,5/67,2] | 2,5                   | [2,5/10,8] |
| nach 24 h    | 5,8               | [2,5/90]   | 5,3                 | [4,5/18,3] | 9,9                 | [0,6/88,7] | 2,5                   | [2,5/11,9] |
| nach 72 h    | 5,7               | [2,5/24,5] | 5,9                 | [2,5/55,1] | 7,8                 | [2,5/29,3] | 2,5                   | [2,5/21,5] |
| nach 7 d     | 2,5               | [2,5/10,3] | 2,5                 | [1,9/6,4]  | 2,5                 | [2,5/28,3] | 2,5                   | [2,5/5,3]  |

**Tabelle 24.** Laborparameter CPR im Studienverlauf (n=103).

Die CRP-Werte zeigten im Median im Plazebo- und Magnesium-Kollektiv geringfügig erhöhte Werte auf 6,25 mg/l mit Rückgang in den Normbereich im Therapieverlauf. Im Fenoterol- und Fenoterol/4-Kollektiv bestanden normale CRP-Werte im Median bei Aufnahme, wobei im Fenoterol-Kollektiv ein Anstieg nach 24h und 72h feststellbar ist. Die Maximalwerte lagen im Fenoterol/4-Kollektiv im Vergleich am niedrigsten, im Fenoterol-Kollektiv am höchsten.

Zur Therapie einer möglichen Infektion war eine Kombinationstherapie mit Cefotiam und Metronidazol vorgesehen, die 84–95 % der Studienpatientinnen für mindestens 72 Stunden erhielten.

Im Magnesium-Kollektiv kam es erwartungsgemäß zum Anstieg des Serumspiegels. Dabei kam es in keinem Fall zu einer Überschreitung des empfohlenen maximalen Serumspiegels von 2–3 mmol/l vor, der maximal erreichte Wert betrug 2,6 mmol/l. Im Mittel wurden Werte um 2,06 mmol/l erreicht.

Wie im Abschnitt 1.3.1 beschrieben bewirken hohe Serummagnesiumspiegel eine Hypokalzämie infolge eines erhöhten renalen Kalziumverlustes. In unserem Magnesiumkollektiv konnte nach 72 Stunden ein im Mittel um 0,4 mmol/l niedrigerer Serumkalziumspiegel festgestellt werden, welcher sich im weiteren Therapieverlauf durch Kompensationsvorgänge wieder ausglich.

Auch die in der Literatur beschriebene Hypokaliämie bei Therapie mit Betasympathomimetika konnte in unserem Fenoterol-Kollektiv nachvollzogen werden. Im Mittel war der Serumspiegel nach Bolus-Gabe um 0,6 mmol/l erniedrigt, nach 24 Stunden nur noch um 0,2 mmol/l. Dies entspricht der Angabe in der Literatur, dass nach 20 – 24 Stunden eine Normalisierung der Serumspiegel erfolgt. Eine Substitution war daher nicht notwendig.

## **4.7 Weitere Untersuchungsergebnisse**

### **4.7.1 Aufnahmediagnose und Studiendauer**

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der Aufnahmediagnose und der Therapiedauer besteht. Es zeigte sich, dass die Aufnahmediagnose keinen Einfluss auf die Dauer der Therapie hat (Einfache Varianzanalyse,  $p = 0,56$  für objektive Wehentätigkeit,  $p = 0,4$  für subjektive Wehentätigkeit,  $p = 0,45$  für Zervixinsuffizienz und  $p = 0,16$  für vorzeitigen Blasensprung). Ein Vergleich zwischen den Therapiegruppen ist nicht durchgeführt worden, da jedoch die Aufnahmediagnosen in allen Gruppen gleich verteilt vorkommen, ist die Unabhängigkeit der Therapiedauer zur Aufnahmediagnose vom eingesetzten Medikament anzunehmen.

### **4.7.2 Verlauf der Schwangerschaft in Abhängigkeit von einer vaginalen Infektion**

Bei Betrachtung der Häufigkeit vaginaler bakterieller Infektionen bei Aufnahme in die Studie zeigt sich, dass im Plazebo- und Magnesium-Kollektiv 38% bzw. 39% versus 19%

im Fenoterol- bzw. 21 % der Patientinnen im Fenoterol/4-Kollektiv betroffen sind, ein statistisch signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht ( $p=0,21$ ).

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten CRP-Wert und einem Nachweis von Bakterien im Zervikalabstrich besteht, er konnte jedoch nicht nachgewiesen werden ( $p=0,83$ ). Bei Patientinnen, die bei Aufnahme einen pathologischen CRP-Wert über 5 mg/l aufwiesen, konnten nur in 29,4% der Fälle Keime zum gleichen Untersuchungszeitpunkt nachgewiesen werden. In der Gruppe der Patientinnen mit einem CRP-Wert unter 5 mg/l betrug der Anteil positiver Abstriche 31,8%. Ein Zusammenhang scheint damit nicht zu bestehen.

Es besteht außerdem keine Korrelation zwischen der Dauer der Studientherapie und einem erhöhten CRP-Wert bei Aufnahme über 5 mg/l als Ausdruck einer Infektion ( $p=0,58$ ).

Es wurde zusätzlich untersucht, ob der Zeitpunkt der Geburt nach Studienbeginn und eine Infektion bei Aufnahme, definiert durch einen erhöhten CRP-Wert, zusammenhängen. Dieser Nachweis konnte nicht erbracht werden, der Zeitpunkt der Geburt bei drohender Frühgeburt war im vorliegenden Studienkollektiv unabhängig von einem Infektionsnachweis ( $p=0,18$ ).

## 5 Diskussion

Es soll beurteilt werden, ob Magnesiumsulfat und Fenoterol in Wirkung und Verträglichkeit mit Placebo vergleichbar oder besser sind. Als Zielgröße zur Beurteilung der Wirksamkeit dient die Verlängerung der Schwangerschaft bei drohender Frühgeburt um 48 Stunden, um 7 Tage und bis zum Erreichen der abgeschlossenen 32. bzw. 37. Schwangerschaftswoche. Ebenso wurde die Anzahl der Studienversager und der Grund für das Studienversagen, die Anzahl der Frühgeborenen und die Häufigkeit von Nebenwirkungen untersucht. Darüber hinaus werden Verlaufsuntersuchungen und das Studiendesign diskutiert.

### 5.1 Wirksamkeit der Studientherapie

Die Auswertung der Studienergebnisse zeigt keinen Unterschied bezüglich der Verlängerung der Schwangerschaft in den vier Therapiegruppen. Die in utero gewonnene Zeit vom Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bis zum Studienende sowie bis zur Geburt ist in allen Kollektiven vergleichbar. In eine Studie von Beall et al. mit 131 Patientinnen konnten beim Vergleich der Wirkung von Magnesiumsulfat versus Terbutaline und Ritodrine ähnliche Ergebnisse gezeigt werden. Die in utero gewonnene Zeit betrug zwischen 38 und 55 Tagen im Mittelwert bei Erfolgsraten zwischen 45-70% für eine Verzögerung der Geburt um 48 Stunden (Beall et al. 1985). In einer Untersuchung von Cox et al. wurden 156 Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit untersucht, die Magnesium oder Placebo erhielten. Auch hier konnte kein Unterschied bezüglich der Verzögerung der Geburt und der in utero gewonnenen Zeit gezeigt werden (Cox et al. 1990).

Es wurde untersucht, inwieweit die Aufnahmediagnose mit dem Therapieerfolg, der Therapiedauer und dem Gestationsalter bei Geburt in Verbindung steht. Es zeigte sich, dass die Therapiedauer unabhängig von der Aufnahmediagnose und der Art der Therapie ist (4.8.1). Auch bei muttermundswirksamer Wehentätigkeit waren die Therapiedauer und das Gestationsalter bei Geburt vergleichbar.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der Anteil der Geburten, die um 48 Stunden verzögert werden konnten, in allen vier Kollektiven bei über 93% lag. Elliot et al. konnten an 274 mit Magnesium behandelten Patientinnen eine Geburtsverzögerung um mindestens 48 Stunden bei 76% zeigen (Elliot 1983). In einem Vergleich von Magnesium versus Terbutaline und Placebo konnte an 54 Patientinnen ebenfalls kein Unterschied bezüglich der Verzögerung um mindestens 48 Stunden gezeigt werden, wobei in dieser Untersuchung im Magnesium-Kollektiv und im Placebo-Kollektiv jeweils 63% und im Terbutaline-Kollektiv 47% der Patientinnen vor Ablauf von 48 Stunden entbunden wurden, was einen

wesentlich größeren Anteil als in unserem Studienkollektiv bei vergleichbaren Studienkriterien darstellt (Cotton et al. 1984).

In einer weiteren Studie von Wilkins et al. wiederum konnte an 120 Patientinnen eine Geburtsverzögerung um 48 Stunden in 93% durch Ritodrine bzw. 96% durch Magnesium gezeigt werden (Wilkins et al. 1988), ebenso zeigten Macones et al. in einer vergleichenden Analyse von Therapiestudien eine ähnliche Wirkung von Magnesium und Betasympathomimetika bezüglich einer Verzögerung der Geburt um 48 Stunden (Macones et al. 1997). Eine Metaanalyse von Therapiestudien, die eine Verzögerung der Geburt um 48 Stunden durch die bekannten Tokolytika, nicht jedoch durch Magnesium zeigen konnten (Gyvetvai et al. 1999), steht dem vorliegenden Studienergebnis, das für Magnesium eine vergleichbare Verzögerung zeigt, gegenüber.

Eine Geburtsverzögerung um mindestens 7 Tage konnten zu 91% im Magnesium-Kollektiv, 88% im Fenoterol-Kollektiv, aber auch 79% im Fenoterol/4-Kollektiv bzw. 83% im Plazebo-Kollektiv erreicht werden. Hollander et al. konnten ähnliche Ergebnisse beim Vergleich von Magnesium und Ritodrine zeigen, so wurde die Geburt zu 75% bzw. 72% um mindestens 7 Tage erfolgreich verzögert (Hollander et al. 1987).

Nicht zuletzt aus ökonomischen Gründen war die Dauer der Studientherapie von Interesse. So sollte gezeigt werden, wie häufig die Studientherapie erfolgreich im Zeitraum bis zu 7 Tagen abgeschlossen werden konnte. Ein erfolgreicher Therapieabschluss bis zu 7 Tagen war im Magnesium-Kollektiven häufiger als in den anderen Kollektiven möglich. Möglicherweise ist die längere Therapiedauer und höhere Dosierung des Fenoterol durch die nachlassende Wirkung infolge der Down-Regulation der  $\beta$ -Rezeptoren am Myometri-um begründet (Engelhardt 1997, Ziegler und Baltzer 1997), die eine konsequente Dosisreduktion nach Ablauf von 72 Stunden nicht ermöglicht. Eine vergleichende Untersuchung dazu ist in der Literatur nicht vorhanden.

Die Gründe für das Therapieende innerhalb der ersten 7 Therapietage, neben dem o.g. Therapieerfolg sind dies Versagen, Ende auf Wunsch einer Patientin oder geburtshilflicher Kontraindikationen, sind im Fenoterol- und Magnesium-Kollektiv vergleichbar.

Bei der Untersuchung der Studiendauer zeigt sich im Mittelwert kein statistisch signifikanter Unterschied. Bei der Beurteilung von Median und Maximalwerten besteht die kürzeste Therapiedauer im Magnesium-Kollektiv, gefolgt von Plazebo und Fenoterol/4. Patientinnen des Fenoterol-Kollektivs wurden im Durchschnitt am längsten behandelt.

Ein oft diskutierter Aspekt ist der Zeitgewinn bei drohender Frühgeburt vor Abschluss der 32. Schwangerschaftswoche (254 Tage), da jeder gewonnene Tag in dieser Zeit die Morbiditätsrate der Kinder entscheidend reduziert (Hessische Perinatalerhebung 2000). Daher wurde der Schwangerschaftsverlauf der Patientinnen, die vor und nach der 32. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurden, untersucht und verglichen.

Die Anzahl der Patientinnen, Gestationsalter und Verlängerung der Schwangerschaft dieser beiden Gruppen waren vergleichbar, der Schwangerschaftsverlauf scheint unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Therapie zu sein. Nur die Therapiedauer der Patientinnen, die vor der 32. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurden, ist im Magnesium-Kollektiv im Median kürzer als im Fenoterol-Kollektiv.

Die Häufigkeit der Gründe für das Therapieende dieser beiden Patientengruppen war vergleichbar. Die Anzahl der Therapieversager war insgesamt niedriger bei den Patientinnen, die nach der 32. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurden, was bedeuten könnte, dass es vor der 32. Schwangerschaftswoche häufiger zu echter vorzeitiger Wehentätigkeit mit unaufhaltsamer Geburt kommt. Es stellt sich die Frage, ob bei Wehentätigkeit nach der 32. Schwangerschaftswoche eine Tokolyse noch sinnvoll ist.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist eine statistische Beurteilung und Therapieempfehlung aber nicht möglich.

## **5.2 Therapieversager**

Die Betrachtung der Therapieversager in einem Zeitraum bis 48 Stunden sowie nach 48 Stunden zeigt, dass kein statistischer Unterschied in der Wirksamkeit bezüglich der Anzahl der Therapieversager der vier Therapiegruppen besteht. Die Gründe für das Therapieversagen in unserem Magnesium-Kollektiv waren persistierende Wehentätigkeit und Nebenwirkungen, im Fenoterol-Kollektiv führte häufiger das Auftreten von Nebenwirkungen und im Fenoterol/4-Kollektiv persistierende Wehentätigkeit zum Abbruch. Wegen persistierender Wehentätigkeit kam es am häufigsten im Plazebo-Kollektiv zum Therapieabbruch.

Bei der Bewertung der Zahlen gibt es die meisten Therapieversager im Plazebo-Kollektiv, gefolgt von Magnesium, Fenoterol und Fenoterol/4. Der Grund für die im Vergleich geringere Anzahl Studienversager im Fenoterol/4-Kollektiv könnte sein, dass weniger Patientinnen mit zervixwirksamer vorzeitiger Wehentätigkeit, es wurden signifikant weniger Patientinnen mit objektiv registrierter Wehentätigkeit in dieses Kollektiv aufgenommen, in dieses Kollektiv randomisiert wurden.

Beall et al. haben ebenfalls Versagerquoten an 131 Patientinnen untersucht, jedoch ohne Differenzierung bezüglich des Zeitpunktes. Für Magnesium lag diese Versagerquote bei 30%, fast ausschließlich aufgrund von Wehenpersistenz, während 68% des Terbutaline-Kollektivs und 42% des Ritodrine-Kollektivs überwiegend aufgrund starker Nebenwirkungen versagten (Beall et al. 1985).

Zusammengefasst zeigt Fenoterol keinen Vorteil in der Beherrschung vorzeitiger Wehentätigkeit gegenüber Magnesiumsulfat sowie Plazebo innerhalb der ersten 48 Stunden nach Therapiebeginn. Unabhängig vom Grund für ein Therapieversagen hat die Studie zeigen können, dass die Versagerquote in allen Kollektiven vergleichbar hoch ist.

Bei der Untersuchung zum Zeitpunkt des Therapieversagens zeigte sich, dass im Plazebo-Kollektiv am schnellsten ein Versagen diagnostiziert wurde, gefolgt von Magnesium, Fenoterol und Fenoterol/4. Diese Aussage könnte Grundlage einer Argumentation für den Einsatz von Fenoterol sein, da ein längerer Zeitraum für die Lungenreifung entsteht.

Nach Versagen der Studientherapie sollte eine Fortführung mit dem jeweils anderen Medikament erfolgen. Zur Beurteilung, ob nach dem Therapieversagen die Frühgeburt durch Umstellung auf das alternative Präparat verhindert werden konnte, wurde die Frühgeborenenquote unter den Therapieversagern untersucht. Dafür wurde betrachtet, wie viele Patientinnen unter diesen Therapieversagern noch vor der 32. Schwangerschaftswoche entbunden wurden, d.h. eine Therapieumstellung nicht zur weiteren Verzögerung der Geburt geführt hat. Das Interesse wird an dieser Stelle maßgeblich auf die Gruppe der Kinder, die vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren werden, gelenkt, weil die Bedeutung einer Lungenreifeinduktion hier besonders groß und für die Prognose der Kinder entscheidend ist (Spätling und Schneider 1995).

Im Fenoterol-Kollektiv konnte in einem Fall die Frühgeburt vor der 32. Schwangerschaftswoche trotz Therapieumstellung auf Magnesium nicht verhindert werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied war auf Grund kleiner Fallzahlen nicht nachweisbar.

Im Magnesium-Kollektiv haben 2 von 23 Patientinnen (8,7%) trotz Therapieumstellung auf Fenoterol vor Abschluss der 32. Woche geboren. Beide Patientinnen wurden jedoch erst nach mehr als 48 Stunden, also nach Abschluss der Lungenreifung, entbunden.

Im Plazebo-Kollektiv zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie im Fenoterol-Kollektiv, während im Fenoterol/4-Kollektiv die Kinder ebenso erst nach Ablauf von 48 Stunden vor der 32. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Aufgrund der im Untersuchungsprotokoll vorgesehenen Umstellung auf ein Alternativpräparat bei Therapieversagen ist die Beurteilung der einzelnen Tokolytika nur bedingt möglich.

### **5.3 Frühgeborene und neonatale Behandlungsergebnisse**

Als weitere Zielgröße wurde die Anzahl der Frühgeborenen herangezogen. Hier zeigen unsere Auswertungen keinen Unterschied in der Häufigkeit der Frühgeborenen vor der abgeschlossenen 32. bzw. 37. Schwangerschaftswoche. Dies entspricht den Ergebnissen der Metaanalyse von Guetvai et al., die ebenso keine Senkung der Frühgeborenenquote bzw. des Verbesserung des neonatalen Behandlungsergebnisses durch eine wehenhemmende Therapie zeigen konnte (Guetvai et al. 1999). Bei der Beurteilung der absoluten Zahlenwerte unserer Studienergebnisse zeigt sich, dass die Quote der Frühgeborenen im Fenoterol/4-Kollektiv um circa ein Drittel niedriger als in den übrigen Kollektiven ist, ebenso ist die Versagerquote in diesem Kollektiv am niedrigsten. Erklärbar ist diese Situation möglicherweise durch die Tatsache, dass die Aufnahmediagnose der objektiven Wehentätigkeit in diesem Kollektiv signifikant seltener vorgekommen ist. Möglicherweise war dieses Kollektiv für eine Frühgeburt daher weniger gefährdet. Dies kann ein Hinweis auf die Bedeutung der objektiv registrierten Wehentätigkeit in der Diagnostik bei drohender Frühgeburt sein.

Neben dem Anspruch auf eine nebenwirkungsarme Therapie der Schwangeren soll die gewählte Therapie auch den Feten diaplazentar nicht gefährden. Anhand ausgewählter Parameter wurde der fetale Zustand in Abhängigkeit von der Studientherapie untersucht.

Die Studienkollektive unterscheiden sich nicht bezüglich des perinatalen Zustandes, beurteilt anhand des APGAR-Scores, pH-Wert, Geburtsgewicht und Morbidität. Dies entspricht Ergebnissen einer Metaanalyse zum Vergleich verschiedener Tokolyseschemata mit Plazebo (Gyetvai et al. 1999). Lediglich bezüglich des Geburtsgewichtes besteht deskriptiv die Tendenz zu einem höheren Geburtsgewicht von im Mittel 160 Gramm im Magnesium-Kollektiv. Diese Beobachtung wurde bereits von anderen Autoren gemacht (Thiagarajah et al. 1985, Chau et al. 1992), andere Untersuchungen konnten im Vergleich Magnesium versus Plazebo keinen Unterschied des Geburtsgewichts feststellen (Cox et al. 1990).

Die Untersuchung verschiedener Gewichtsklassen erbrachte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen, jedoch liegt die Anzahl der Kinder über 2500 g Geburtsgewicht im Magnesium-Kollektiv höher als im Fenoterol-Kollektiv bzw. höher als im Plazebo- und Fenoterol/4-Kollektiv. Da kein Unterschied im Gestationsalter

zum Geburtszeitpunkt (zwischen 258 und 264 Tagen) und in der Anzahl der in utero gewonnen Tage nachweisbar war, lässt sich das höhere Geburtsgewicht möglicherweise auf die magnesiumbedingte Erhöhung der uteroplazentaren Perfusion zurückführen (Walsh et al. 1998).

Bei der Untersuchung der Morbidität zeigte sich, dass die Anzahl der Kinder mit Erkrankungen im Magnesium-Kollektiv am niedrigsten liegt, gefolgt vom Fenoterol-Kollektiv, dem Fenoterol/4- und dem Plazebo-Kollektiv. Alle erkrankten Kinder aus dem Magnesium-Kollektiv sind Frühgeborene, während die erkrankten Kinder aus den übrigen Kollektiven nur bis zu 57% Frühgeborene sind. Die Anzahl der Kinder, die aufgrund der Erkrankung postpartal in die Kinderklinik verlegt werden mussten, war im Fenoterol-Kollektiv am höchsten, obwohl nur ein Teil davon frühgeboren war, gefolgt vom Fenoterol/4-, dem Magnesium- und dem Plazebo-Kollektiv.

Die Häufigkeit der untersuchten Erkrankungen in den Therapiegruppen ist vergleichbar. In der Literatur aufgeführten therapiespezifischen Erkrankungen wie postpartale Hypoglykämie nach Fenoterol-Exposition infolge einer intrauterinen fetalen Hyperinsulinämie (Desgranges 1987) oder eine erhöhte Inzidenz intrakranieller Blutungen (Groome et al. 1992), magnesiumbedingte Muskelhypotension und Atemdepression der Neugeborenen (Brar et al. 1988) oder ein postpartaler paralytischer Ileus (Koenigsberger et al. 1972) wurden in dem vorliegenden Studienkollektiv nicht beobachtet. Allerdings muss auf die niedrige Zahl erkrankter Kinder hingewiesen werden, die nur eine klinische Beobachtung, nicht jedoch eine statistische Auswertung zulassen.

#### **5.4 Nebenwirkungen der Studientherapie**

Wichtig für die Wahl der Therapie sollte nicht nur die Effektivität, sondern auch die Verträglichkeit sein. Diese wurde anhand der Häufigkeit von objektiven und subjektiven Nebenwirkungen untersucht.

Objektiv messbare Nebenwirkungen von Fenoterol beinhalten Veränderungen der Puls- und Blutdruckwerte. So steigen durch die Stimulation der  $\beta$ -Rezeptoren die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck, während der diastolische Blutdruck abfällt (Grospietsch 1993). In beiden Fenoterol-Gruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz, wobei die Ausprägung im Fenoterol-Kollektiv erwartungsgemäß größer als im Fenoterol/4-Kollektiv war. Im Therapieverlauf reduzierte sich die Herzfrequenz, vermutlich infolge einer Anpassung der Regulationsvorgänge oder der Tachyphylaxie der  $\beta$ -Rezeptoren (Spätling und Schneider 1995, Engelhardt 1997, Ziegler und Baltzer 1997). Die Untersuchung der Blutdruckwerte zeigte in beiden Fenoterol-Kollektiven keine

Veränderungen im Therapieverlauf. Lediglich in einem Fall führte ein Blutdruckabfall auf 80/40 mmHg im Fenoterol-Kollektiv zu einem Studienausschluss.

Durch eine hoch dosierte Magnesiumtherapie kommt es durch Relaxation glatter Gefäßmuskulatur vorübergehend zu einer Gefäßdilatation mit Blutdruckabfall, Hautrötungen und Wärmegefühl kommen (Elliot 1983). In unserem Patientenkollektiv konnte keine Veränderung von systolischen und diastolischen Blutdruckwerten im Therapieverlauf festgestellt werden. Im Magnesiumkollektiv, aber auch im Plazebo-Kollektiv, konnte eine Erhöhung der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Dies kann Folge der magnesiumbedingten Gefäßdilatation sein, möglicherweise aber auch durch Katecholaminausschüttung infolge Aufregung und Angst verursacht werden. Thiagarajah konnte in seinem Untersuchungskollektiv keine Tachykardie durch Magnesium-Tokolyse nachweisen (Thiagarajah 1985).

Neben den objektiv registrierbaren Nebenwirkungen wurde auch das subjektive Wohlbefinden der Patientinnen durch Fragebögen erhoben.

Diese Auswertung zeigt, dass es im Magnesium-Kollektiv signifikant häufiger zu Wärmegefühl, Hautrötungen, Schwindel und Dyspnoe kommt. Übelkeit besteht häufiger als im Fenoterol-Kollektiv, während es im Fenoterol-Kollektiv häufiger zu Erbrechen kommt. Eine Obstipation wurde im Magnesium-Kollektiv nicht häufiger als im Fenoterol-Kollektiv registriert, ebenso unterscheidet sich die Inzidenz von Müdigkeit und Lethargie nicht voneinander. In einer Untersuchung von Wilkins et al. konnte im Vergleich von Magnesium versus Ritodrine gleich häufig Übelkeit bzw. Erbrechen, sowie Brustengegefühl festgestellt werden, während Dyspnoe viermal häufiger im Ritodrine-Kollektiv registriert wurde (Wilkins et al. 1988). In einer Untersuchung zur Verträglichkeit von Magnesiumsulfat als intravenöses Tokolytikum konnten Zygmunt et al. zeigen, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Atemdepression oder Atemstillstand nach Bolusgabe und Dosierung von 2 g Magnesiumsulfat pro Stunde vorkamen. Es konnten lediglich geringe Blutdruckveränderungen und lokale Nebenwirkungen wie milde Rötung, Überwärmung und Pruritus gezeigt werden (Zygmunt et al. 2003).

Die für Betasympathomimetika typischen Nebenwirkungen Herzklopfen, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Unruhe/Zittern, Herzbeschwerden und Wärmegefühl kommen im vorliegenden Patientenkollektiv signifikant häufiger vor. Teilweise wurden die Nebenwirkungen von den Patientinnen als höhergradig belastend eingestuft. Gleichzeitig zeigte sich, dass die Intensität der Nebenwirkungen von Fenoterol mit der Dosis korreliert.

Die in der amerikanischen Literatur beschriebenen Fälle von Lungenödem bei der Therapie mit Betasympathomimetika (Inzidenz bis 3%, Benedetti und Caritis 1992, Besinger 1994) traten in unserem Studienkollektiv nicht auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen galten als Grund für einen Therapieabbruch und wurden als Therapieversager gewertet. Im Zeitraum bis 48 Stunden schieden aus dem Fenoterol-Kollektiv 60% von insgesamt 5 Versagern wegen Übelkeit und Erbrechen bzw. Blutdruckabfall aus der Studie aus, während dieser Anteil im Magnesium-Kollektiv bei 40% von 5 Therapieversagern, ebenfalls wegen Übelkeit und Erbrechen, lag. Im Plazebo-Kollektiv und dosisreduzierten Fenoterol-Kollektiv wurde in keinem Fall wegen Nebenwirkungen die Therapie beendet. Nach Ablauf von 48 Stunden kam es in keinem Fall zu einem Therapieabbruch wegen schwerwiegender Nebenwirkungen.

In der Untersuchung von Elliot et al. wurden nur 2% der mit Magnesium behandelten Patientinnen wegen Nebenwirkungen von der Therapie ausgeschlossen, wobei diese Fälle durch Lungenödeme und massive Dyspnoe bestimmt waren (Elliot 1983).

## **5.5 Verlaufsuntersuchungen**

Die sonografisch gemessene Zervixlänge blieb im Studienverlauf gleich, es wurde keine Patientin aufgrund einer Abnahme der Zervixlänge aus der Studie ausgeschlossen. Die sonografische Messung der Zervixlänge gilt als zuverlässige Methode zur Risikoeinschätzung drohender Frühgeburt (Andersen 1990).

Die Bishop-Score-Werte sind im Studienverlauf abnehmend. Da die Zervixlänge jedoch konstant blieb und keine Wehentätigkeit vorlag, war eine Abnahme des Bishop-Score-Wertes in keinem Fall ein Grund für einen Therapieabbruch. Die Zervixbeurteilung wird zur Diagnostik bei drohender Frühgeburt empfohlen (Holbrook et al 1987).

Die Bestimmung des vaginalen pH-Wertes zeigte im Verlauf keine Veränderungen als Hinweis auf eine lokale Infektion. Die Messung sollte eine Ergänzung zur mikrobiologischen Abstrichuntersuchung darstellen und einen frühzeitigen Hinweis auf eine vorliegende Infektion liefern (Saling et al. 1994). Der in der Literatur beschriebene Trend zu einem Anstieg des pH-Wertes über 4,4 bei vorzeitiger Wehentätigkeit konnte in unserem Studienkollektiv nicht beobachtet werden (Gleeson 1989, Riedewald 1990).

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Zervixuntersuchungen stimmen mit den in der Literatur angegebenen Häufigkeiten der Infektion als Ursache für vorzeitige Wehentätigkeit überein (Romero et al. 1989), der Nachweis von Keimen gelang in allen Kollektiven vergleichbar häufig bis zu 40% zum Zeitpunkt des Studienbeginns. Die Anzahl der

positiven Abstriche nahm im Plazebo- und Fenoterol/4-Kollektiv im Therapieverlauf durch die begleitende antibiotische Therapie ab. Eine Zunahme der positiven Abstriche wurde im Magnesium-Kollektiv sowie im Fenoterol-Kollektiv beobachtet, wobei unklar blieb, ob es sich dabei um Neuinfektionen oder den Nachweis therapieresistenter Keime handelte.

Die Versagerquote korrelierte nicht mit dem Nachweis einer vaginalen Infektion. Eine Untersuchung zum Zusammenhang von Bishop-Score und Zervixlänge zur Versagerquote wurde nicht vorgenommen.

Es wurde untersucht, ob eine Leukozytose oder CRP-Anstieg mit Wehentätigkeit korreliert. Die Anzahl der Leukozyten ist in allen vier Kollektiven grenzwertig erhöht und fällt im Therapieverlauf wieder ab. Der Effekt des zur Lungenreifung eingesetzten Kortisons auf die Erhöhung der Leukozyten durch Knochenmarkstimulation konnte in unserem Kollektiv nicht nachvollzogen werden. Lamont et al. konnten keine Leukozytose bei Schwangeren mit Keimnachweis und vorzeitiger Wehentätigkeit feststellen (Lamont et al. 1986). Mit den vorliegenden Ergebnissen wurden dessen Studienergebnisse bestätigt.

Die CRP-Werte bei Aufnahme sind im Magnesium- und Plazebo-Kollektiv im Median gering über dem Normwert erhöht. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Werte bei Aufnahme war nicht nachweisbar. Im Therapieverlauf kam es im Plazebo- und Magnesium-Kollektiv zu einem Rückgang auf Normwerte, im Fenoterol-Kollektiv nach 24 h und 72 h zu einem Anstieg, nach 7 Tagen jedoch zeigte sich ebenfalls wieder ein normaler Wert. Im Fenoterol/4-Kollektiv war keine Erhöhung nachweisbar. Möglicherweise ist dies ein Grund für die niedrigere Versagerquote im Fenoterol/4-Kollektiv.

Die Bedeutung des CRP-Wertes im Zusammenhang mit vorzeitiger Wehentätigkeit wird allerdings kontrovers beurteilt, da Störfaktoren wie Harnwegsinfekte und Erkältungsinfekte ebenfalls zu einem CRP-Anstieg führen. Aufgrund dessen werten Cammu et al. das CRP als nicht hinreichend aussagekräftig für die Effizienz einer Tokolyse (Cammu 1989). Mehrfach konnte jedoch der Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und Tokolyse-Versagen gezeigt werden (Handwerker 1984, Potkul et al. 1985). Winkler et al. konnten in einer Studie eine geringere Tragzeitverlängerung durch Tokolyse bei pathologischen CRP-Werten zeigen (Winkler et al. 1987). Im vorliegenden Studienkollektiv unterscheiden sich die Therapiegruppen jedoch nicht bezüglich der Tragzeitverlängerung, ein Zusammenhang zu erhöhten CRP-Werten bei Aufnahme konnte ausgeschlossen werden. Allerdings erhielten alle Patientinnen prophylaktisch eine systemische Antibiose zur Therapie einer Infektion, bis ein negatives Abstrichergebnis vorlag.

Die Messung der Serumkalziumspiegel zeigte im Magnesiumkollektiv den in der Literatur beschriebenen passageren Abfall (Cruikshank et al. 1981, Cholst et al. 1984). Außerdem

kam es auch in unserem Fenoterol-Kollektiv zu der in der Literatur beschriebenen Hypokaliämie bei Therapie mit Betasympathomimetika (Hancock et al. 1985). Keiner der beiden Parameter war jedoch Grund für einen Therapieabbruch.

Die Bestimmung der Transaminasen zeigte einen diskreten Anstieg im Fenoterol-Kollektiv, was Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen und dem Nebenwirkungsspektrum des Medikamentes entspricht ((Suzuki et al. 1985, Lotgering et al. 1986)). Eine Veränderung der Lipase und Amylase konnte in keinem Studienkollektiv beobachtet werden.

## **5.6 Studiendesign und Methodik**

Gemäß dem Studienprotokoll sollten Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung nicht in die Studie aufgenommen werden. Dennoch wurden in jedem Kollektiv Patientinnen mit Blasensprung aufgenommen. Die Anzahl dieser Patientinnen je Kollektiv war jedoch vergleichbar, so dass alle in die Gesamtauswertung mit einbezogen wurden. Die Dauer der Studientherapie blieb von dem vorzeitigem Blasensprung ebenso unbeeinflusst wie von den übrigen Aufnahmediagnosen. Die Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung wurden zeitnah entbunden, laut Empfehlung spätestens bei Zeichen eines beginnenden Amnioninfektionssyndroms oder Auftreten von Wehentätigkeit (Hermsteiner und Kirschbaum 1995). Entsprechend ist das Gestationsalter geringer als das der übrigen Kinder.

Bezüglich des Therapieversagens muss auf die Subjektivität der Entscheidung über Therapiefortführung oder –beendigung durch den verantwortlichen Arzt hingewiesen werden. Die für Fenoterol typischen Nebenwirkungen, die umgehend nach Therapiebeginn einsetzen, können dazu verleiten, der Studientherapie zu „vertrauen“ und einen längeren Zeitraum bis zur Wehenfreiheit oder aber bis zur Diagnosestellung „Studienversagen“ abzuwarten. Zudem ist die Akzeptanz, den Effekt von Hydrierung und Bettruhe auf die Wehenfrequenz abzuwarten, sehr verschieden. So kann es zu falscher Diagnosestellung und unnötiger Verordnung tokolytischer Maßnahmen kommen (Pryde et al. 2001).

Bezüglich der Magnesiumtherapie und Beurteilung von Versagerquoten dieses Kollektivs muss erwähnt werden, dass aufgrund des Studiendesigns eine Dosierung über 2g/h nicht möglich war. Vor Beginn der Studie wurde eine Richtdosis von 15 Tropfen bzw. 42 ml/h für alle vier Therapieformen festgelegt. Mit dieser Dosierung wurden 0,25mg/h Fenoterol bzw. von 2g/h Magnesium appliziert. In der Literatur wird eine Dosissteigerung des Magnesiums auf bis zu 4g/h zum Erreichen eines Serumspiegels von 2-3 mmol/l empfo-

len (Elliot 1985). Diese Dosissteigerung war aufgrund der vorgegebenen maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 42 ml/h nicht möglich, so dass die Magnesiumtherapie nicht voll ausgeschöpft wurde und Patientinnen wegen persistierender Wehentätigkeit von der Studie vorzeitig ausgeschlossen wurden. Bei serumspiegelorientierter Dosierung kann ein höherer Wirkungsgrad erzielt werden als im Rahmen der vorliegenden Studie.

Ein großer Nachteil der vorliegenden Studienergebnisse liegt in der relativ kleinen Fallzahl je Kollektiv. So ist die statistische Auswertung bestimmter Aspekte erschwert und nur eine deskriptive Beschreibung möglich, die die statistische Aussagekraft der Studie einschränkt.

Insgesamt war die Erhebung der Studienverlaufparameter aus vorwiegend organisatorischen Gründen nicht für alle in der Studie befindlichen Patientinnen zu allen vorgesehenen Untersuchungszeitpunkten möglich. Auf diese Weise sowie aufgrund von Studienabbrüchen bzw. -beendigungen sind die Fallzahlen im Studienverlauf abnehmend und erlauben lediglich eine deskriptive Auswertung ohne die Angabe statistischer Zahlenwerte.

Eine Schwäche des vorliegenden Studienprotokolls ist auch die fehlende Differenzierung der Versager von Nicht-Versagern bei der Auswertung. Es wurde das Gestationsalter bei der Geburt und die in utero gewonnene Zeit untersucht, jedoch wurden die Auswertungen unabhängig davon vorgenommen, ob Patienten erfolgreich abgeschlossen oder in der Therapie versagt haben. So bleibt unklar, ob die Verzögerung der Geburt auf die Primär- oder Sekundärtherapie zurückzuführen ist. Dies ist nur indirekt über die Untersuchung erfassbar, wie viele der Versager trotz Therapieumstellung noch vor Abschluss der Frühgeburtlichkeit entbunden wurden. Da die Anzahl der Frühgeburten unter diesen Versagern ebenfalls vergleichbar ist, stellt sich die Frage, ob echte vorzeitige Wehentätigkeit bzw. echte drohende Frühgeburt überhaupt verhindert werden kann und ob eine Tokolyse nach Abschluss der Lungenreifung sinnvoll ist.

## **5.7 Ergebnis und Ausblick**

Mit den Studienergebnissen kann die 0-Hypothese bestätigt werden, die besagte, dass Magnesium und Fenoterol dem Placebo vergleichbar sind und die Verlängerung der

Schwangerschaft und der Zustand des Neugeborenen unabhängig von der Wahl des Tokolytikums sind.

Bei der Beurteilung der vorliegenden Studienergebnisse zeigt sich, dass es nur wenige statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich der vier Therapiekollektive gibt. Dazu zählt die Aufnahmediagnose subjektive Wehentätigkeit, die seltener im Fenoterol/4-Kollektiv vorkam. Außerdem gab es signifikante Unterschiede in der Inzidenz von Nebenwirkungen. Alle übrigen Untersuchungen erbrachten keinen statistischen Unterschied.

Bei vorzeitiger Wehentätigkeit ist eine Differenzierung zwischen zervixwirksamer und zervixunwirksamer Wehentätigkeit, sog. Braxton-Hicks-Kontraktionen (Dudenhausen und Korebrits 1995, Husslein 1995) notwendig. Hier ist die objektiv registrierte Wehentätigkeit als Hinweis für zervixwirksame Wehentätigkeit von Bedeutung. Zur Diagnosestellung und Indikationsstellung für die tokolytische Therapie kann der u.g. Therapiealgorithmus bzw. das Diagnoseschema von Spätling und Schneider (Spätling und Schneider 1997, siehe Abbildung 4) dienen. Bei zervixwirksamer Wehentätigkeit sollte die nebenwirkungsärmere Therapie mit Magnesium serumspiegelorientiert und unter engmaschiger klinischer Kontrolle gewählt werden.

Bei nachgewiesener bakterieller Vaginose sollte eine Antibiose als kausale Therapie verabreicht werden, um die symptomatische Wehenhemmung baldmöglichst reduzieren zu können.

Das Ziel ist nicht der wehenfreie Uterus, insbesondere nach der 32. Schwangerschaftswoche und nach Abschluss der Lungenreifung. Wichtig ist vielmehr der gleich bleibende vaginale Untersuchungsbefund, der am besten vom gleichen Untersucher erhoben werden sollte.

Nach Abschluss der Lungenreifung sollte die Therapie konsequent reduziert werden.

Droht eine Frühgeburt, so scheint diese durch keine wehenhemmende Therapie aufhaltbar zu sein, wie anhand der Anzahl der Frühgeborenen unter den Therapieversagern gezeigt werden konnte. Ziel sollte die Schaffung bestmöglicher Voraussetzungen für die postpartale Versorgung des Kindes sein.

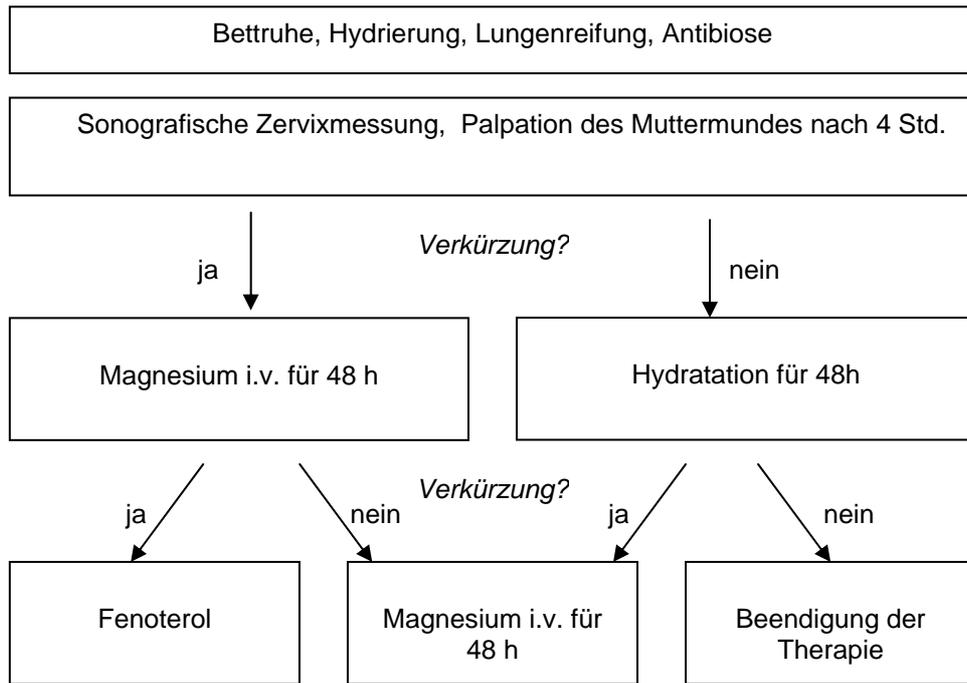
Da es nach den vorliegenden Ergebnissen in der überwiegenden Zahl der Fälle zum Versagen innerhalb der ersten 48 Stunden kommt, ist der Sinn einer tokolytischen Therapie nach Abschluss der Lungenreifung fraglich. Patientinnen, die bis dahin nicht

entbunden wurden, hatten möglicherweise keine zervixwirksame Wehentätigkeit und werden unnötigerweise stationär behandelt.

Bei der Therapieentscheidung sollte auch berücksichtigt werden, dass vorzeitige Wehentätigkeit z.B. durch Sauerstoffmangel verursacht werden kann (Halberstadt und Born 1987, Challis und Mitchell 1994). Daher ist der Ausschluss einer fetalen Notsituation vor dem Beginn einer tokolytischen Therapie notwendig.

Nach wie vor scheint es kein ideales Tokolytikum zu geben. Eine Analyse von Higby et al. stellt Studienergebnisse verschiedener tokolytisch wirksamer Medikamente zusammen und bestätigt die Ergebnisse unseres Studienkollektivs bezüglich der Rate der Frühgeborenen. Keine der eingesetzten Substanzen reduzierte die Frühgeburt bzw. die perinatale Mortalität oder Morbidität (Higby und Suiter 1999, Ingemarsson und Lamont 2003).

Zur Verifizierung der in dieser Studie gezeigten Ergebnisse sollte eine prospektive, vergleichende, plazebokontrollierte Untersuchung mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden. Dabei sollte eventuell die Doppelverblindung gegen eine Einfachverblindung ersetzt werden, um die Dosierung des Magnesiums serumspiegelorientiert mit einem maximalen Wirkungsgrad durchführen zu können. Außerdem würde eine Einfachverblindung eine zweite Fenoterol-Gruppe überflüssig machen. Zur Standardisierung der Aufnahmekriterien und der Indikationsstellung über Beginn und Fortführung der Tokolyse, sowohl aufgrund des Nebenwirkungsspektrums als auch unter ökonomischen Aspekten sollte z.B. der folgende Therapiealgorithmus befolgt werden:



**Abbildung 20** Algorithmus zur Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit

Auf diese Weise könnte die Diagnose vorzeitiger Wehentätigkeit korrekter gestellt werden, um eine risikoreiche und unnötige stationäre Therapie über 48 Stunden hinaus zu vermeiden.

Es stellt sich auch die Frage, ob die Möglichkeit des Studienabbruchs nach weniger als 48 Stunden und Therapiefortführung mit dem Alternativpräparat gemäß dem Notfallumschlag sinnvoll ist, da die Auswertung des "Endergebnisses Schwangerschaftsalter bei Geburt" durch Einsatz einer Alternativtherapie verfälscht wird. Dieses Vorgehen könnte aber schwerwiegende ethische Bedenken hervorrufen.

Zur Beurteilung der Nebenwirkungen auf den Feten sind Langzeituntersuchungen der Kinder notwendig. So zeigen neuere Untersuchungen zur Auswirkung von Magnesium auf die Kinder entgegen früheren Ergebnissen eine erhöhte Inzidenz intrakranieller Blutung, Zerebralparese und perinataler Mortalität (Mittendorf et al 2002). Im Rahmen einer neuen Studie sollten Langzeitbeobachtungen der Neugeborenen eingeschlossen werden, um weitere diesbezügliche Erkenntnisse zu gewinnen.

## 6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit basiert auf der Zwischenauswertung einer prospektiv randomisierten Doppelblind-Studie zur Hemmung vorzeitiger Wehentätigkeit. Ziel der Studie war die Untersuchung der Effektivität und der Nebenwirkungen von Magnesium, Fenoterol und einer Fenoterol-Vierteldosierung im Vergleich zu Plazebo. Es wurden 103 Datensätze ausgewertet. Persistierende Wehentätigkeit, Muttermundseröffnung oder schwerwiegende Nebenwirkungen wurden als Grund für einen Therapieabbruch und Wertung als Therapieversager definiert. Als Therapieerfolg wurde eine Verzögerung der Geburt um mindestens 48 Stunden, 7 Tage und bis zur 32. bzw. 37. Schwangerschaftswoche gewertet.

Die Kollektive unterschieden sich weder bezüglich des mütterlichen Alters, Gravidität, Parität und Gestationsalters, noch bezüglich Muttermundsweite, vaginaler Infektionen, vaginalem pH-Wert und Entzündungsparameter bei der Aufnahme in die Studie.

Die Auswertung der Ergebnisse erbrachte keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Dauer der Geburtsverzögerung. Die in utero gewonnene Zeit lag zwischen 44 und 59 Tagen unabhängig von der Therapie.

In allen vier Kollektiven konnte die Geburt in über 93% um mindestens 48 Stunden verzögert werden.

Die Studientherapie konnte in allen Therapie-Gruppen vergleichbar häufig nach bis zu 7 Tagen nach Beginn der Therapie abgeschlossen werden.

Eine Beeinflussung der Inzidenz der Frühgeburt durch die Wahl des Tokolytikums war statistisch nicht signifikant nachweisbar. Die Anzahl der Frühgeborenen vor der abgeschlossenen 32. Schwangerschaftswoche unterschied sich nicht in den Kollektiven und betrug circa 10%. Bis zur abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche kam es in weiteren 35% der Fälle zur Frühgeburt im Fenoterol-, Magnesium- und Plazebo-Kollektiv, während es bis zur 37. Schwangerschaftswoche im Fenoterol/4-Kollektiv nur zu 21% zur Geburt kam. Dementsprechend war die Anzahl der Reifgeborenen in diesem Kollektiv um circa 10% höher.

Es ergab sich ebenso kein Unterschied bezüglich des neonatalen outcomes und der Häufigkeit von Erkrankungen der Kinder aus dem Studienkollektiv.

Die Untersuchung der Therapieversagerquote bis 48 Stunden erbrachte keinen Unterschied. Die Ursachen für das Therapieversagen und der Anteil der Frühgeborenen unter diesen waren in allen Gruppen vergleichbar. Bei muttermundswirksamer vorzeitiger

Wehentätigkeit war die Geburt unabhängig von der gewählten Therapie nicht zu verhindern.

Die Versagerquote aller Studienpatientinnen lag bei insgesamt 18,4% bis zu 48 Stunden nach Therapiebeginn, die Anzahl der Versager je Untersuchungskollektiv unterschied sich nicht signifikant.

Präparatespezifische subjektive Nebenwirkungen wie Herzrasen, Unruhe, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Schwitzen kamen signifikant häufiger im Fenoterol-Kollektiv vor, während Hautrötungen und Wärmegefühl häufiger im Magnesium-Kollektiv auftraten. Übelkeit und Erbrechen wurden im Magnesium- und Fenoterol-Kollektiv vergleichbar oft registriert. Ein Anstieg der Herzfrequenz wurde nur im Fenoterol-Kollektiv beschrieben.

Da es keinen signifikanten Unterschied in der Effektivität der untersuchten Therapieformen gibt, sollte zunächst der Effekt der Hydrierung (Plazebo-Wirkung) auf die Kontraktionen abgewartet werden. Bei zervixwirksamer Wehentätigkeit sollte die Magnesium-Gabe aufgrund des geringeren Nebenwirkungsspektrums bevorzugt werden. Besteht dennoch Wehentätigkeit mit Muttermundsveränderung ist eine Umstellung auf die Therapie mit Fenoterol gerechtfertigt.

Nach Ablauf von 48 Stunden bzw. Erreichen der Lungenreife nach Lungenreifeinduktion sollte die Tokolyse zügig beendet werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Abel, E.L.: A critical evaluation of the obstetric use of alcohol in preterm labor. *Drug and Alcohol Dependence* (1981); 7: 367-378
- 2 ACOG. Preterm labor. *Technical Bulletin* (1995); 206: 1-10
- 3 ACOG. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Washington. 1989 Oct; technical bulletin no 133
- 4 ACOG: Quality evaluation and improvement in practice tocolysis. *Intern J Gynecol Obstet* (1998); 61: 207-208
- 5 Andersen, H.F., Nugent, D.E., Wanty, S.D., Hayashi, R.H.: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* (1990); 163: 859-867
- 6 Allen, M.C., Jones, M.D.: Medical complications of prematurity. *Obstet Gynecol* (1986); 67: 427-435
- 7 Beall, M.H., Edgar, B.W., Paul, R.H.: A comparison of ritodrine, terbutaline and magnesiumsulfate for the suppression of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* (1985); 153: 854-859
- 8 Behrman, R.E.: Preventing low birth weight: A paediatric perspective. *J Paediatr* (1985); 107: 842-845
- 9 Benedetti, T.J.: Maternal complications of parenteral  $\beta$ -sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* (1983); 145: 1-6
- 10 Benedetti, T.J., Caritis, S.N.: Treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Engl J Med* (1992); 327: 1758-1760
- 11 Berkowitz, G.S.: An epidemiologic study of preterm delivery. *Am J Epidemiol* (1981); 113: 81-92
- 12 Berkowitz, S., Papiernik, E.: Epidemiology of preterm birth. *Epidemiologic Reviews* (1993); 15/2: 414-443
- 13 Berkowitz, G.S., Blackmore-Prince, C., Lapinski R.H., et al.: Risk factors for preterm birth subtypes. *Epidemiology* (1998); 9: 279-285
- 14 Besinger, R.H., Niebyl, J.R.: The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Survey* (1990); 45 (7): 415-437
- 15 Besinger, R.E.: A systematic review of adverse events documented in the use of currently available treatment of preterm labour: *Res Clin Forums* 1994; 16: 89-126
- 16 Bishop, W.A.: Pelvic score for elective induction. *Obstet Gynecol* (1964); 24: 266
- 17 Brar, H.S., Medearis, A.L., DeVore, G.R., et al.: Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: Effect of tocolytics. *Obstet Gynecol* (1988); 72: 209-214
- 18 Cammu, H., Goossens, A., Derde, M.P., Temmerman, M., Foulon, W., Amy, J.J.: C-reactive protein in preterm labour: association with outcome of tocolysis and placental histology. *Br J Obstet Gynaecol* (1989); 96: 314-319

- 19 Caritis, S., Lin, L.S., Toig, G.: Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* (1983); 147: 752-759
- 20 Carlan, S.J., O'Brien, W.F.: The effect of magnesium sulfate on the biophysical profile of normal term fetuses. *Obstet Gynecol* (1991); 77: 681-684
- 21 Challis, J.R.G, Mitchell, M.D.: Basic mechanisms of pre-term labour. *Res Clin Forums* (1994); 16: 39-58
- 22 Chan, W.Y., Powell, A.M, Hruby, F.J.: Antioxytotic and antiprostaglandin-releasing effects of oxytocin antagonists in pregnant rats and pregnant human myometrial strips. *Endocrinology* (1982); 111: 48-54
- 23 Chau, A.C., Gabert, H.A., Miller, J.M.: A prospective comparison of terbutaline an magnesium for tocolysis. *Obstet Gynecol* (1992); 80: 847-851
- 24 Cholst, I.N., Steinberg, S.F., Tropper, P.J., et al.: The influence of hypermagnesemia on serum calcium and parathyroid hormone levels in human subject. *N Engl J Med* (1984); 310: 1221-1225
- 25 Classen, H.G., Helbig, J.: Magnesium-Therapie in der Schwangerschaft. *Fortschr Med* (1984); 34: 841
- 26 Clive, D.M., Stoff, J.S.: Renal syndromes associated with nonsteriodal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* (1984); 310: 563-571
- 27 Cnattingius, S., Forman, M.R., Berendes, H.: Effect of age, parity and smoking on pregnancy outcome: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 168:16-21
- 28 Cole, W.C., Garfield, R.E.: Evidence of physiological regulation of myometrial gap junction permeability. *Amer J Physiol* (1986); 251: C411-C420
- 29 Copper, R.L., Goldenberg, R.L., Greasy, R.K: A multicenter study of preterm birth-weigth and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 168: 78-84
- 30 Cotton, D.B., Strassner, H.T., Hill, L.M. et al.: Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. *J Reprod Med* (1984), 29: 92-97
- 31 Cox, S.M., Sherman, M.L., Leveno, K.J.: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* (1990); 163: 767-772
- 32 Crowley, P., Chalmer, I., Keirse, M.J.N.C.: The effect of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Brit J Obstet Gynaecol* (1990); 97: 11-25
- 33 Cruikshank, D.P., Pitkins, R.M., Donnelly, E., et al.: Urinary magnesium, calcium and phosphate excretion during magnesium sulfate infusion. *Obstet Gynecol* (1981); 58: 430-434
- 34 Dammann, O., Dammann C.E.L., Leviton, A.: Magnesiumsulfat und Zerebralparese bei Frühgeborenen. *Geburtsh u Frauenheilk* (1997); 57: 670-674
- 35 Desgranges, M.F., Moutquin, J.M., Peloquin, A.: Effects of maternal oral salbutamol therapy on neonatal endocrine status at birth. *Obstet Gynecol* (1987); 69: 582-589

- 36 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Grospietsch, G., Schneider, K.T.M.: Empfehlung zur Tokolyse. *Frauenarzt* (1999); 12: 1479-1480
- 37 Dudenhausen, J.W., Korebrits, C. (1995): Gibt es eine wirksame Prophylaxe der Frühgeburt? Kongreßband der 19. Giessener Gynäkologischen Fortbildung (1995), Hrsg. Prof. Dr. med. W. Künzel, Giessen.
- 38 Dudenhausen, J.W., Korebrits, C.: Kritische Wertung der Frühgeburtsmarker. *Gynäkologe* (1995); 28: 168-174
- 39 Dudley, D., Gagnon, D., Varner, M.: Long-term tocolysis with intravenous magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* (1989); 73: 373-378
- 40 Du Plessis, H.M., Bell, R., Richards, T. : Adolescent pregnancy : understanding the impact of age and race on outcomes. *J Adolesc Health* (1997); 20: 187-197
- 41 Edwards, L.E., Barrada M.I., Hamann, A.A., Hakanson, E.Y.: Gonorrhea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* (1978): 132: 637-641
- 42 Elliot, J.P.: Magnesium as a tocolytic agent. *Cont Ob Gyn* (1985), 25: 49-61
- 43 Elliot, J.P.: Magnesium sulfate as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* (1983); 147: 277-284
- 44 Engelhardt, S., Zieger, W., Kassubek, J.: Tocolytic therapy with fenoterol induces selective down-regulation of beta-receptors in human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* (1997); 82: 1235-1242
- 45 Erdmann, G., Voigt, K.H.: Psychophysiologische und psychoendokrine Veränderungen im Paradigma „Öffentliches Sprechen“: Was indizieren sie? In: Debus, G., Erdmann, G., Kallus, K.W. (Hrsg.): *Biopsychologie von Stress und emotionalen Reaktionen*. Beltz, Weinheim (1994)
- 46 Everson, W.V., Hirth, J., Langdon, G.: Cytokine induction of prostaglandin endoperoxide synthase (PGHS)-2 isoforms in cultures of human amnion-derived WISH cells an inhibition by dexamethasone. 40th annual meeting, (1993), SGI S 96:116
- 47 Fachinformation Mg5-Sulfat Amp. 50% Infusionslösungskonzentrat. Cassella-Med GmbH, Köln, 1996
- 48 Finnstrom, O., Olaussen, P.O., Sedin, G.: The Swedish national perspectives study on extremely low birthweight infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* (1997); 86: 503-511
- 49 Forman, A., Andersson, K.E., Ulmsten, U.: Inhibition of myometrial activity by calcium antagonists. *Sem Perinatol* (1981); 5: 288-294
- 50 Fuchs, A.R., Fuchs, F., Husslein, P.: Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Amer J Obstet Gynecol* (1984); 150: 734-741
- 51 Fuchs, A.R., Fuchs, F., Husslein, P., Soloff, M.S., Fernstrom M.J.: Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* (1982); 215: 1396-1398
- 52 Fuchs, A.R., Periyasami, S., Alexandrova, M.: Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: Effects of ovarian steroids. *Endocrinology* (1983); 113: 742-749

- 53 Fuchs, F., Wagner, G.: Effect of alcohol on release of oxytocin. *Nature* (1963); 198: 92-94
- 54 Garfield, R.E., Hayashi, R.H.: Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* (1981); 140: 254-260
- 55 Gazaway, P, Mullins, C.L.: Prevention of preterm labor and premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* (1986); 29: 835-849
- 56 Gibbens, D., Chard, T.: Observations on maternal oxytocin release during human labor and the effect of intravenous alcohol administration. *Am J Obstet Gynecol* (1976); 126: 243-246
- 57 Gibbs, R.S., Romero, R., Hillier, S.L.: A review of premature birth and sub-clinical infection. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 16: 1515-1528
- 58 Gleeson, R.P., Elder, A.M., Turner, M.J., Rutherford, A.J., Elder M.G.: Vaginal pH in pregnancy women delivered at and before term. *Br J Obstet Gynaecol* (1989); 96: 183-187
- 59 Glock, J.L., Morales, W.J.: Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 169: 960-964
- 60 Göpel, W., Kim, D., Gortner, L.: Prothrombotic mutations as a risk factor for preterm birth. *Lancet* (1999); 24;353:1411-1412
- 61 Gordon, M., Iams, J.D.: Magnesium Sulfate. *Clin Obstet Gynecol* (1995); 38: 706-712
- 62 Gordon, M.C., Samuels, P.: Indomethacin. *Clin Obstet Gynecol* (1995); 38: 679-705
- 63 Gray, S.E., Rodis, J.F., Lettieri, L., Egan, J, Vintzileos, A.: Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* (1994); 170: 1131-1135
- 64 Green, K.W., Key, T.C., Coen, R., et al: The effects of maternally administered magnesium sulfate on the neonate. *AM J Obstet Gynecol* (1983); 146: 29-33
- 65 Grether, J.K., Hoogstrate, J., Selvin, S.: Magnesium sulfate tocolysis and risk of neonatal death. *Am J Obstet Gynecol* (1998), 178: 1-6
- 66 Groome, L.J., Goldenberg, R.L., Cliver, S.P., et al.: Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal  $\beta$ -sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 167: 873-879
- 67 Grospietsch, G., Schneider, K.T.M. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGKG): Empfehlung zur Tokolyse. *Frauenarzt* (1999);12: 1479-1480
- 68 Grospietsch, G.: Medikamentöse Tokolyse bei der drohenden Frühgeburt: Was ist gesichert in der Therapie?. *Gynäkologe* (1991); 24: 188-197
- 69 Grospietsch, G.: Wirkungen bzw. Nebenwirkungen der betamimetischen tokolytischen Therapie bei Mutter und Kind (1993). In: Spätling, L., Fallenstein, F. (Hrsg.): *Bolustokolyse in Theorie und Praxis*. Steinkopf, Darmstadt (1993); 143-163
- 70 Gyetvai, K., Hannah, M.E., Hodnett, E.D., Ohlsson, A.: Tocolytics for preterm labor: A systematic review. *Obstet Gynecol* (1999); 94: 869-877

- 71 Halberstadt, E., Born, H.J.: Indikationen zur therapeutischen Frühgeburt. In: Halberstadt, E. (Hrsg.) Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe: Frühgeburt. Mehrlingsschwangerschaft. Urban & Schwarzenberg (1987), München Wien Baltimore, S. 203-248
- 72 Hall, D.G., McGaughey, H.S., Corey, E.L.: The effects of magnesium therapy on the duration of labor. *Am J Obstet Gynecol* (1959); 78: 27
- 73 Hallak, M., Berry, S.M., Madincea, F.: Fetal serum and amniotic fluid magnesium concentration with maternal treatment. *Obstet Gynecol* (1993); 81: 185-188
- 74 Hancock, P.J., Setzer, E.S., Beydoun, S.N.: Physiologic and biochemical effects of ritodrine therapy on the mother and perinate. *Am J Perinat* (1985); 2: 1-6
- 75 Handwerker, S.M., Tejani, N., Nergesh, A.: Correlation of maternal serum C-reactive protein with outcome of tocolysis. *Obstet Gynecol* (1984); 163: 220-224
- 76 Harbert, G.M., Cornell, G.W., Thorton, W.N.: Effect of toxemia therapy on uterine dynamics. *Am J Obstet Gynecol* (1969); 105: 94-104
- 77 Harbert, G.M.: Efforts to reduce low birth weight and preterm births: A state-wide analysis (Virginia). *Am J Obstet Gynecol* (1994); 171: 329-340
- 78 Hedegaar, M., Henrikren, B.T., Sabrol, S.: Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *Br Med J* (1993); 307: 234-239
- 79 Hermsteiner, M., Kirschbaum, M.: Vorzeitige Wehentätigkeit bei Wachstumsretardierung und Oligohydramnie. *Gynäkologe* (1995); 28: 153-162
- 80 Hessische Perinatalerhebung HEPE 1999: Qualitätssicherung in der Geburtshilfe und Neonatologie. Hrsg.: Perinatologische und Neonatologische Arbeitsgemeinschaft in der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen. Berle, P.
- 81 Higby, K., Xenakis, E.M., Pauerstein, C.J.: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 168:1247-1259
- 82 Higby, K., Suiter, C.R.: A Risk-benefit Assessment of Therapies for Preterm Labour. *Drug Safety* (1999); 21 (1): 35-56
- 83 Hirsch, H.A.: Intrauterine Infektion. In: Kaulhausen, H. (Hrsg.) Hochrisikogeburt Thieme (1989), Stuttgart New York, S. 79-85
- 84 Holbrook, H.R., Falcon, J., Herron, M. et al: Evaluation of the weekly cervical examination in preterm birth prevention program. *Am J Perinat* (1987); 4: 240-244
- 85 Holcomb, W.L., Shackelford, G.D., Petrie, R.G.: Magnesium tocolysis and neonatal bone abnormalities: A controlled study. *Obstet Gynecol* (1991); 78: 611-614
- 86 Hollander, D., Nagey, D., Pupkin, M.: Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* (1987); 156: 631-637
- 87 Husslein, P., Reisenberger, K., Leitich, C.: Sinn und Unsinn der Tokolyse. *Zentralbl Gynäkol* (1995); 117: 300-303
- 88 Husslein, P.: Physiologische Grundlagen der Wehentätigkeit und Methoden der Geburtseinleitung. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Band

- 7/1, Künzel, W., Wulf, K.H. (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg (1990) München, Wien, Baltimore: S. 43-66
- 89 Huszar, G.: Physiology of the myometrium. In: Creasy, R.K. (Hrsg.): *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice*. Saunders, Philadelphia 1989, 141-148
- 90 Hutchinson, H.T., Nichols, M.M., Kuhn, D.R.: Effect of magnesium sulfate therapy on uterine contractility, intrauterine fetus and infant. *Am J Obstet Gynecol* (1964); 88: 747
- 91 Ingemarsson, I., Lamont, R.F.: An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2003); 82: 1-9
- 92 Janis, R.A., Barany, K., Sarmiento, J.G.: Association between myosin light chain phosphorylation and contraction of rat uterine smooth muscle. *Molec Physiol* (1981); 1: 3
- 93 Jeffcoat, M.K., Geurs, N.C., Reddy, M.S.: Peridontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* (2001); 132(7): 875-880
- 94 Jirapinyo, M, Thuvasethakul, P., Leelaphiwat, S.: Prospective study on premature labor with magnesium sulfate. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* (1990), 16: 91-96
- 95 Kaltreider, D.F., Kohl, S.: Epidemiology of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* (1980); 23: 17-31
- 96 Karlsson, K., Krantz, M., Hamberger, L.: Comparison of various betamimetics on preterm labor, survival and development of the child. *J Perinat Med* (1980); 8 :19-26
- 97 Katz, M., Goodyear, K., Creasy, R.K: Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* (1990); 162: 1150-1153
- 98 Katz, V.L., Jenkins, R., Haley, L.: Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses: a pilot study of stress and pregnancy. *Obstet Gynecol* (1991); 77: 338-342
- 99 Keirse, M.J.N., Grant, A., King, J.F.: *Preterm labour: Effective care in pregnancy and childbirth* (1989) Oxford Univ. Press, New York 1989
- 100 King, J.F., Grant, A., Keirse, M.J.N.C.: Beta-mimetics in preterm labor: an overview of the randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* (1988); 95: 211-222
- 101 Kirkpatrick, C., Quenon, M, Desir, D.: Blood anions and electrolytes during ritodrine infusion in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* (1980); 138: 523-257
- 102 Kirschbaum, T.: Antibiotics in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 168: 1239-1246
- 103 Kofinas, A.D., Rose, J.C., Koritink, D.R., Meis, P.J.: Progesterone and estradiol concentrations in non pregnant human myometrium: Effect of progesterone and estradiol on cyclic adenosine monophosphate. *J Reprod Med* (1990); 35: 1045-1050
- 104 Königsberger, M.R., Rose, J.S., Berdon, W.E.: Neonatal hypermagnesemia and the meconium-plug-syndrom. *New Engl J Med* (1972), 286: 823-825

- 105 Kragt, H., Keirse, M.J.N.C.: How accurate is a woman's diagnosis for threatened preterm delivery? *Br J Obstet Gynecol* (1990); 97: 317-323
- 106 Kreuzmann, I.M., Riedewald, S., Saling, E.: Vaginale pH-Werte bei normaler und pathologischer Schwangerschaft. In: Dudenhausens, J.W., Saling, E. (Hrsg.) *Perinatale Medizin*, Band 13. Thieme 1990, Stuttgart.
- 107 Kumar, S.L., Dhanireddy, R.: Time of first stool in premature infants: Effect of gestational age and illness severity. *J Pediatr* (1995); 127: 971-974
- 108 Künzel, W., Kirschbaum, M., Link, G.: Der totale Muttermundverschluß – Prophylaxe von intrauterinen Infektionen während der Schwangerschaft. In: Künzel, W., Gips, H. (Hrsg.) *Giessener Gynäkologische Fortbildung* (1987) Springer, Berlin, Heidelberg, New York, S. 244
- 109 Künzel, W.: Abort- und Frühgeburtsrisiko durch Infektionen. *Gynäkologe* (1989); 22: 145-149
- 110 Künzel, W.: Epidemiologie der Frühgeburt. *Gynäkologe* (1995); 28: 130-135
- 111 Lamont, R.L., Taylor-Robinson, D., Newman, M.: Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonisation. *J Obstet Gynaecol* (1986); 93: 804-810
- 112 Lands, A.M., Arnold, A., McAuliff, J.P.: Differentiation of receptor systems by sympathomimetic amines. *Nature* (1967); 214: 597-598
- 113 Launer, L.J., Villar, J., Kestler, E.: The effect of maternal work on fetal growth and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* (1990); 97: 62-70
- 114 Lechner, W., Mayr, P., Marth, C.: Hemmung spontaner uteriner Kontraktionen durch Magnesium. *Gynäkol Rundsch* (1990); 30: 69-73
- 115 Lettieri, L., Vintzileos, A.M., Rodis, J.F.: Does „idiopathic“ preterm labor resulting in preterm birth exist? *Am J Obstet Gynecol* (1993); 168: 1480-1485
- 116 Leveno, K.J., Cunningham, F.G.: Beta-adrenergic agents for preterm labor. *New Engl J Med* (1992); 327: 349-351
- 117 Lin, C.C., Pielet, B.W., Poon, E., Sun, G.: Effect of magnesium on fetal heart rate variability in preeclamptic patients during labor. *Am J Perinat* (1988); 5: 208-213
- 118 Lockwood, C.J., Dudenhausen, J.W.: New approaches to the prediction of preterm delivery. *J Perinat Med* (1993); 22: 441-452
- 119 Lockwood, C.J.: Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk and preventive therapies. *Cur Opin Obstet Gynecol* (1994); 6: 7-18
- 120 Lotgering, F.K., Lind, J., Huikeshoven, F.J., et al.: Elevated serum transaminase levels during ritodrine administration. *Am J Obstet Gynecol* (1986); 155: 390-392
- 121 Ludmire, J., Alvarez, J. (1993): Increased plasma and amniotic fluid levels of lipid peroxidation products in woman with preterm labour. 40th Annual meeting SGI P 81: 223 (abstr)
- 122 Luke, B.: Nutrition and prematurity. In: Witter, F.R., Keith, L.G. (eds.): *Textbook of prematurity*, S. 25 – 39. Little, Brown and Co., Boston-Toronto-London 1993

- 123 Lunt, C.L., Satin, J.S., Barth, W.H., Hankins, G.D.: The effect of indomethacin tocolysis on maternal coagulation status. *Obstet Gynecol* (1994); 84: 820-823
- 124 MacKenzie, L.W., Garfield, R.E.: Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *Amer J Physiol* (1985); 248: C296-C308
- 125 Macones, C.A., Sehdev H.M., Berlin, M., Morgan, M.A., Berlin, J.A.: Evidence for mangesium sulfate as a tocolytic agent. *Obstet Gynecol Survey* (1997); 52: 652-658
- 126 Martius, J., Krohn, M., Hillier, S.L., Stamm, W., Holmes, K.K., Eschenbach, D.A.: Relationship of vaginal lactobacillus species, cervical chlamydia trachomatis and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol* (1988); 71: 89-95
- 127 Martius, J.: Die aufsteigende Infektion in der Schwangerschaft als eine Ursache der Frühgeburt. *J Geburtshilfe Perinatol* (1989); 1931-1937
- 128 Matsuda, Y., Maeda, Y., Ito, M.: Effect of magnesium sulfate treatment on neonatal bone abnormalities. *Gynecol Obstet Invest* (1997); 44: 82-88
- 129 McCormick, M.C.: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* (1985); 312: 82-90
- 130 McLean, M., Walter, W., Smith, R.: Prediction and early diagnosis of preterm labor: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* (1993); 48: 209-225
- 131 Meyer, M.B., Tonascia, J.A.: Maternal smoking, pregnancy complications and perinatatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* (1977); 128: 494-502
- 132 Miller, Y.M., Keane, M.W.D., Horger, E.O.W.: A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med* (1982); 27: 348-351
- 133 Mittendorf, R., Dambrosio, J., Pryde, P.G., Lee, K.S., Ginopoulos, J.G., Besinger, R.E., Tomich, P.G: Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol* (2002); 186: 1111-1118
- 134 Moise, K.J.: Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 168: 1350-53
- 135 Morales, W.J., Hadhav, H.: Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor: A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 169: 97-102
- 136 Morales, W.J., Smith, S.G., Angel, J.L. et al.: Efficacy and safety of indomethacin vs ritodrine in the management of preterm labor: A randomized study. *Obstet Gynecol* (1989), 74: 567-572
- 137 Moutquin, J.M., Sherman, D., Cohen, H., Mohide, P.T., et al.: Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: A multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* (2000); 182: 1191-1199
- 138 Murray, C., Haverkamp A.D., Orleans, M., Berga, S., Pecht, D.: Nifedipine for treatment of preterm labor: a historic prospective study. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 167: 52-56
- 139 Nelson, K.B., Grether, J.: Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants. *Pediatrics* (1995); 95: 263-269

- 140 Neonatologische Erhebung Hessen (2000)
- 141 Ney, J.A., Dooley, S.L., Keith, L.G.: The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* (1990); 162: 1562-1567
- 142 Nishikori, K., Maeno, H.: Close relationship between adenosine 3'5'-monophosphate-dependent endogenous phosphorylation of a specific protein and stimulation of calcium uptake in rat uterine microsomes. *J Biol Chem* (1979); 254: 6099-6106
- 143 Offenbacher, S., Lieff, S., Bogess, K.A.: Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* (2001); 6(1): 164-174
- 144 Panter, K., Tan, B., Hannah, M.: Indomethacin versus Betamimetics for the tocolysis of preterm labor: a meta-analysis of RCTs. *Am J Obstet Gynecol* (1996); 174: 466
- 145 Papiernik, E.: Proposal for a programmed prevention policy of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* (1984); 27: 614-635
- 146 Pollard, J.K., Thai, D., Mitchell M.D.: Mechanism of cytokine stimulation of prostaglandine biosynthesis in human deciduas. 40th annual Meeting, (1993), SGI P 80:220
- 147 Potkul, R.K., Moawad, A.H., Ponto, K.L.: The association of subclinical infection with preterm labor: The role of C-reactive proteine. *Am J Obstet Gynecol* (1985); 153: 642-645
- 148 Pryde, P.G., Besinger, R.E., Gianopoulos, J.G., Mittendorf, R.: Adverse and beneficial effects of tocolytic therapy. *Seminars in Perinat* (2001); 25: 316-340
- 149 Quatero, H.P, Fry C.H.: Placental corticotropin-releasing factor may modulate parturition. *Placenta* (1989); 10: 439-443
- 150 Read, M.D., Wellby, D.E.: The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Brit J Obstet Gynaecol* (1986); 93: 933-937
- 151 Riedewald, S., Kreutzmann, I.M., Heinze, Th., Saling, E.: Vaginal and cervical pH in normal pregnancy complicated by preterm labor. *J Perinat Med* (1990); 18: 181-186
- 152 Roberts, J.M.: Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. *Clin Obstet Gynaecol* (1984); 21: 592-605
- 153 Roberts, W., Morrison, J.C., Hamer, C.: The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstet Gynecol* (1990); 76, Suppl 1. 85S-89S
- 154 Robertson, P.A., Sniderman, S.H., Laros, R.K. et al.: Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States 1983-1986. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 166: 1629-1641
- 155 Romero, R., Avila, C., Brekus, C.A: The role of systemic and intrauterine infection on preterm parturition. *Ann NY Acad Sci* (1991); 622: 355-375
- 156 Romero, R., Mazor, M.: Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* (1988); 31: 545-584
- 157 Romero, R., Oyarzun, E., Mazor, M.: Metaanalysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* (1989) ;73: 576-582

- 158 Romero, R., Sirtori, M., Oyarzun, E. et al.: Infection and labor. Prevalence, microbiology and clinical significance of intraamniotic infection in woman with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* (1989); 161: 817-824
- 159 Romero, R., Sepulveda, W., Mazor, M et al.: The natural interleukin-1-receptor antagonist in term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* (1992); 167: 863-872
- 160 Romero, R., Sibai, B.M., Sanchez-Ramos, L. Vanenzuela, G.J. et al.: An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, Plazebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* (2000); 182: 1173-1183
- 161 Ross, G., Lipper, E.G., Auld, P.A.: Growth achievement of very low birth weight premature children at school age. *J Pediatr* (1990); 117: 307-309
- 162 Salafia, C.M., Vogel, C.A., Vintzileos, A.M.: Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* (1991); 165: 934-938
- 163 Saling, E., Brandt-Niebelschütz, S., Schmitz, C.: Vermeidung von Spätaborten und risikoreichen Frühgeburten – für die Routine geeignete Maßnahmen. *Z Geburtsh u Perinat* (1991); 195: 209-221
- 164 Saling, E., Raitsch, S., Plecht, A., et al.: Frühgeburten-Vermeidungsprogramm und Selbstvorsorge-Aktion für Schwangere. *Frauenarzt* (1994); 35: 1
- 165 Saling, E.: Current measures to prevent late abortion or prematurity. In: Saling Erich (Hrsg.) *Perinatology* (1992); Vol. 26. Nestle Nutrition Workshop Series, Nestec Ltd., Raven Press New York 1992: S. 141-152
- 166 Saling, E.: Prämaturitäts- und Dysmaturitäts-Präventionsprogramm. *Z Geburtsh u Perinat* (1972); 176: 70-81
- 167 Sangha, R.K., Walton, J.C., Ensor, C.M.: Immunohistochemical localization, mRNA abundance and activity of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in placenta and fetal membranes during term and preterm labour. *J Clin Endocrinol Metab* (1994); 78: 982-989
- 168 Schneider, H., König, C.: Vorsorgeuntersuchung bei Risikoschwangerschaft. *Schweiz Med Wschr* (1990); 120: 247-254
- 169 Schneider, H., Naiem, A., Malek, A., Hänggi, W.: Ätiologische Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die Prävention. *Geburtsh u Frauenheilk* (1994); 54: 12-19
- 170 Schwarz, R., Retzke, U.: Cardiovascular effects of terbutaline in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* (1983); 62 :419-423
- 171 Soloff, M.S.: The role of oxytocin in the initiation of labor and oxytocin-prostaglandin interactions. In: McNellis, D., Challis, J.R.G., MacDonald (Hrsg.) *The onset of labor*. Perinatology Press, Ithaca 1988, 87-110
- 172 Spätling, L.: Tokolyse – Einsatzgebiete, Methoden und Grenzen. *Gynäkologe* (2000); 33: 442-449
- 173 Spätling, L., Schneider, H.: Prophylaxe und Therapie vorzeitiger Wehen. In: Künzel, W., Wulf, K.H. (Hrsg.) *Frühgeburt*. Urban & Schwarzenberg (1997), München, Wien, Baltimore: 51-74
- 174 Spätling, L., Schneider, H.: Tokolyse – Pharmaka, Indikation und Wertung. *Gynäkologe* (1995);28: 192-202

- 175 Spätling, L., Fallenstein, F.: Bolustokolyse im Konzept der Therapie vorzeitiger Wehen. *Gynäkol prax* (1993); 17: 247-254
- 176 Spätling, L., Fallenstein, F., Schneider, H., Dancis, J.: Bolustocolysis, treatment of preterm labor with pulsatile administration of beta-adrenergic agonists. *Am J Obstet Gynecol* (1989); 160: 713-717
- 177 Spisso, K.R., Harbert, G.M., Thiagarajah, S.: The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* (1982); 142: 840-845
- 178 Suzuki, M., Inagaki, K., Kihira, M., et al.: Maternal liver impairment associated with prolonged high-dose administration of terbutaline for premature labor. *Obstet Gynecol* (1985); 66, Suppl 3.:14S-15S
- 179 Thiagarajah, S., Harbert, G.M, Bourgeois, F.J.: Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: systemic and uterine hemodynamic effects. *Am J Obstet Gynecol* (1985); 153: 666-674
- 180 Thornton, S., Gillespie, J.I., Anson, L.C., Greenwell, J.R., Melin, P., Dunlop, W.: The effect of the oxytocin antagonist CAP 476 and F327 on calcium mobilisation in single cultured human myometrium cells. *Br J Obstet Gynecol* (1993); 100: 581-586
- 181 Tucker, J.M, Goldenberg, R.L., Davis, R.O.: Etiologies of preterm birth in an indigent population. Is prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol* 77 (1991) 343-347
- 182 Ulmsten, U., Andersson, K.E., Wingerup, L.: Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* (1980); 229: 1-5
- 183 Valenzuela, G., Cline, S., Hayashi, R.H.: Follow-up of hydration and sedation in the pretherapy of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* (1983), 147: 396-398
- 184 Veen, S., Ens-Dokkum, M.H., Schreuder, A.M.: Impairments, disabilities and handicaps of very preterm and very-low-birthweight infants at five years of age: The Collaborative Project on Preterm and Small for Gestational Age Infants in the Netherland. *Lancet* (1991); 338: 33-36
- 185 Wadhwa, P., Sandman, C., Porto, M.: The association between prenatal stress and infant birth weight and gestational age at birth: A prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* (1993); 169: 858-865
- 186 Walsh, S.W., Romney, A.D., Wang, Y., Walsh, M.D.: Magnesium sulfate attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 7-12
- 187 Wen, S.W., Goldenberg, R.L., Cutter, G.R.: Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population: *Am J Obstet Gynecol* (1990); 162: 213-218
- 188 WHO: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th revision, Vol.2. WHO: Genf, Schweiz, 1993; 129-133
- 189 Wilkins, I.A., Lynch, L., Mehalek, K.E., Berkowitz, G.S., Berkowitz, R.L.: Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. *Am J Obstet Gynecol* (1988); 159: 685-689
- 190 Winkler, M., Ruckhäberle, K.E., Baumann, L., Schröder, R., Schiller, E.: Zur klinischen Wertigkeit des C-reaktiven Proteins im mütterlichen Serum bei

- Schwangerschaften mit drohender Frühgeburt. Zentralbl Gynäkol (1987); 109: 854-861
- 191 Winkler, M.: Infektion und Wehentätigkeit. Z Geburtsh u Perinat (1994); 198: 215-218
- 192 Wright, J.W., Ridgway, L.E., Wright, B.D., Covington, D.L., Bobitt, J.R.: Effect of MgSO<sub>4</sub> on heart rate monitoring in the preterm fetus. J Reprod Med (1996); 41: 605-608
- 193 Wulf, K.H.: Schwangerenvorsorge, Effektivität und Inanspruchnahme. TW Gynäkologie (1992); 5: 279-292
- 194 Yeast, J.D., Halberstadt, C., Meyer, B.A., Cohen, G.R., Thorp, J.A. The risk of pulmonary edema and colloid osmotic pressure changes during magnesium sulfate infusion. Am J Obstet Gynecol (1993); 169: 1566-1571
- 195 Ziegler, A., Baltzer, J.: Wehenhemmende Medikamente. Geburtsh u Frauenheilk (1997); 57: 647-657
- 196 Zygmunt, M., Heilmann, L., Berg, C., Wallwiener, D., Grischke, E., Münstedt, K., Spindler, A., Lang, U.: Local and systemic tolerability of magnesium sulfate for tocolysis. Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol 107 (2003) 168-175

## 8 Abbildungsverzeichnis

|              |  |
|--------------|--|
| Abbildung 1  | Frühgeburtenquote und Mortalität   |
| Abbildung 2  | Ätiologische Faktoren der Frühgeburlichkeit  |
| Abbildung 3  | Pathomechanismen bei der Entstehung einer Frühgeburt   |
| Abbildung 4  | Diagnoseschema bei vorzeitigen Wehen   |
| Abbildung 5  | Flußdiagramm zur klinischen Patientenüberwachung   |
| Abbildung 6  | Die Gründe für die Beendigung der Studientherapie bis 48 Stunden unterscheiden sich nicht.   |
| Abbildung 7  | Die Gründe für das Therapieende sind in allen Gruppen vergleichbar.  |
| Abbildung 8  | Darstellung der Zeitpunkte des Studienendes  |
| Abbildung 9  | Darstellung des Gestationsalters bei Geburt in Tagen   |
| Abbildung 10 | Anzahl der Früh- und Reifgeborenen der Patientinnen mit einem Gestationsalter $\leq 32$ . SSW = 224 Tage bzw. $> 32$ . SSW bei Aufnahme. |
| Abbildung 11 | Darstellung des Gestationsalters bei Geburt der Patientinnen, die $\leq 32$ . SSW aufgenommen wurden.                                    |
| Abbildung 12 | Darstellung des Gestationsalters bei Geburt der Patientinnen, die $> 32$ . SSW aufgenommen wurden.                                       |
| Abbildung 13 | Anzahl der Neugeborenen je Gewichtsklasse  |
| Abbildung 14 | Systolischer Blutdruck im Therapieverlauf.   |

- Abbildung 15 Diastolischer Blutdruck im Therapieverlauf.
- Abbildung 16 Herzfrequenz im Therapieverlauf.
- Abbildung 17 Darstellung der Zervixlänge im Therapieverlauf
- Abbildung 18 Darstellung des Bishop-Scores im Verlauf
- Abbildung 19. Darstellung des vaginalen pH-Wertes
- Abbildung 20 Algorithmus zur Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit

## 9 Tabellenverzeichnis

|            |  |
|------------|--|
| Tabelle 1  | Risikoklassifizierung von Schwangeren im Hinblick auf eine Frühgeburt.   |
| Tabelle 2  | Risikofaktoren für Frühgeburtslichkeit und Therapiemaßnahmen   |
| Tabelle 3  | Es besteht kein Unterschied bezüglich Alter, Gravidität und Parität im Patientenkollektiv.   |
| Tabelle 4  | In Bezug auf schwangerschaftsbezogene Untersuchungsparameter (Gestationsalter, Zervixlänge, Bishop-Score und Entzündungsparameter) lassen sich keine Unterschiede im Studienkollektiv zeigen.                                |
| Tabelle 5  | Objektiv registrierte Wehentätigkeit fand sich signifikant seltener im Fenoterol/4-Kollektiv.  |
| Tabelle 6  | Gestationsalter bei Geburt und time gained in utero in Tagen unterscheiden sich nicht.   |
| Tabelle 7  | Anzahl der Patientinnen mit Entbindung innerhalb definierter Zeiträume nach Studienbeginn  |
| Tabelle 8  | Die Therapiedauer bis zum Studienversagen bis 48 Stunden ist vergleichbar.   |
| Tabelle 9  | Im Plazebokollektiv wurden die meisten Patientinnen nach weniger < 24 Stunden von der Studie ausgeschlossen, die Anzahl der Patientinnen, die mindestens 72 Stunden im Rahmen der Studie behandelt wurden, ist vergleichbar. |
| Tabelle 10 | Die Gesamttherapiedauer in Tagen ist vergleichbar.   |
| Tabelle 11 | Die Anzahl der Früh- und Reifgeborenen ist vergleichbar.   |
| Tabelle 12 | Das Gestationsalter bei Geburt und die Frühgeborenenquote der Studienversager bis 48 Stunden ist vergleichbar.   |

|            |  |
|------------|--|
| Tabelle 13 | Das Gestationsalter der Kinder bei Geburt, deren Mütter vor und nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar.  |
| Tabelle 14 | Die in utero gewonnene Zeit der Patientinnen, die vor bzw. nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar.   |
| Tabelle 15 | Die Therapiedauer der Patientinnen in Tagen, die vor bzw. nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar.  |
| Tabelle 16 | Der Grund für das Therapieende der Patientinnen, die vor bzw. nach dem 224. Gestationstag aufgenommen wurden, ist vergleichbar.  |
| Tabelle 17 | Der Geburtsmodus und die Vitalitätsparameter postpartal zeigen keine Unterschiede.   |
| Tabelle 18 | Perinatale Morbidität im Studienkollektiv, Früh- und Reifgeborene und Verlegungsquote der kranken Neugeborenen.  |
| Tabelle 19 | Die Häufigkeit perinataler Erkrankungen ist vergleichbar.  |
| Tabelle 20 | Es besteht eine Korrelation zwischen der Morbidität und dem Gestationsalter bei der Geburt, Neugeborene mit den genannten Erkrankungen sind signifikant jüngeren Gestationsalters. |
| Tabelle 21 | Es bestehen signifikante Unterschiede in der Häufigkeit der untersuchten Nebenwirkungen.   |
| Tabelle 22 | Der Nachweis pathologischer Keime im Zervikalkanal ist vergleichbar, mit Ausnahme der Häufigkeit nach 72 Stunden.  |
| Tabelle 23 | Laborparameter im Studienverlauf   |
| Tabelle 24 | Laborparameter CRP im Studienverlauf   |

## 10 Abkürzungsverzeichnis

|           |  |
|-----------|--|
| ADH       | Antidiuretisches Hormon                |
| ATP       | Adenosintriphosphat                    |
| bpm       | Beats per minute, Herzfrequenz         |
| CK        | Zervikalkanal                          |
| CRH       | Cortikotropes Releasing Hormon         |
| CRP       | C-reaktives Protein                    |
| Diast     | Diastolisch                            |
| ET        | Entbindungstermin                      |
| FG        | Frühgeburt                             |
| HF        | Herzfrequenz                           |
| IL        | Interleukin                            |
| MAX       | Maximum                                |
| MED       | Median                                 |
| MIN       | Minimum                                |
| MLCKinase | Myosin light chain kinase              |
| MW        | Mittelwert                             |
| NEC       | Nekrotisierende Enterokolitis          |
| NW        | Nebenwirkung                           |
| PGDH      | Prostaglandin Dehydrogenase            |
| PPROM     | Preterm premature rupture of membranes |
| RDS       | Respiratory Distress Syndrome          |
| RNA       | Ribonukleinsäure                       |
| RR        | Blutdruck nach Riva Rocci              |
| SD        | Standardabweichung                     |
| SR        | Sarkoplasmatisches Retikulum           |

|      |                           |
|------|---------------------------|
| SSW  | Schwangerschaftswoche     |
| Syst | Systolisch                |
| TNF  | Tumornekrosefaktor        |
| WHO  | World Health Organization |
| WT   | Wehentätigkeit            |

## 11 Summary

These results are based on a preliminary data analysis of a prospective randomised placebo-controlled double-blinded clinical study about tocolysis for the treatment of preterm labour. The aim was to determine the efficacy of magnesium sulfate, fenoterol and dosage-reduced fenoterol in comparison to placebo. Onehundredtwentythree patients were included in the study. Persisting contractions, progress of cervical dilatation or severe side effects were defined as first line therapy failure. Success was defined if preterm birth was delayed for 48 hours, 7 days or until 32 and 37 weeks of gestation.

The study groups were similar regarding maternal age, gravity, parity and gestational age as well as cervical dilatation, cervical length, incidence of bacterial vaginosis, vaginal pH-value, and circulating markers of inflammation at the beginning of the treatment.

No significant differences were shown concerning the time gained in utero which ranged from 44 to 59 days.

Preterm birth was successfully delayed for 48 hours in at least 93%. The study treatment was finished with a comparable number of patients with success within 7 days.

Neither the number of preterm babies born before completion of 32 weeks of gestation nor the number of preterm births between 33 and 37 weeks of gestation differed between the groups. However, between 16% (fenoterol/4) and 26% (magnesium) of the treated women still delivered after term indicating obvious problems in the diagnosis of preterm labour.

The drop out rate within 48 hours was 18.4% of all patients and was comparable in all groups, the reasons for stopping the treatment were similar and the number of preterm births within the drop outs was comparable.

Specific side effects as palpitation, restlessness, headache, dry mouth and sweating occurred significantly more often in the fenoterol-group. The incidence of flushing was greater in the magnesium-group. Nausea and vomiting occurred in both magnesium and fenoterol-group. Significantly fewer side effects were observed in the placebo group. Tachycardia occurred significantly more often in the fenoterol group.

As the efficacy of all treatment groups is similar in case of preterm labour, the therapy should be started with hydration and bed rest. If contractions continue and cervical change really occurs, magnesium sulfate treatment should be initiated because of less severe side effects. If contractions still continue with progressive cervical effacement, the therapy should be changed to fenoterol.

After 48 hours or completed lung maturation the tocolytic therapy should be discontinued.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Marek Zygmunt für die Überlassung des Themas, die große Unterstützung und für die hervorragende fachliche Beratung bei klinischen Fragestellungen während der Durchführung der Studie. Außerdem möchte ich ihm sehr für die gute Betreuung der Arbeit und die sehr konstruktive, geduldige Hilfe bei der Auswertung und Diskussion der Ergebnisse und der Verfassung des Manuskriptes danken. Herrn Professor Dr. med. Uwe Lang danke ich für die Betreuung der Studie und die sehr hilfreiche Beratung zu statistischen Auswertungen.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. med. Ernst Habermann, Vorsitzender der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen, für die Prüfung des Studienprotokolls, sowie Herrn Wolfgang Papst (Institut für medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen) für die gute Beratung und Durchführung der statistischen Auswertungen der Studienergebnisse.

Vielen Dank auch an PD Dr. Arndt Borkhardt von der Universitätskinderklinik, Abteilung für Neonatologie (Leitung Professor Dr. Ludwig Gortner), für die Überlassung der Archivdaten und die Hilfestellung bei der Auswertung der neonatologischen Verläufe.

Darüber hinaus möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Universitätsfrauenklinik Gießen, den Hebammen und Schwestern sehr für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Studie und Betreuung der Patientinnen bedanken. Außerdem gilt mein Dank der stellvertretenden Leiterin der Klinikapotheke Frau Hannelore Kreckel und ihren Mitarbeiterinnen für die zuverlässige Herstellung der Tokolyselösungen und ihre Freundlichkeit in vielen Fragestellungen, sowie allen Patientinnen, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.

Ganz großen Dank auch an meinen Mann Rasmus für die dauerhafte Motivation und konstruktive Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

## CURRICULUM VITAE

### PERSÖNLICHE DATEN

---

|                     |  |
|---------------------|--|
| Name                | Frauke Frick, geb. Seidel  |
| Geburtsdatum/Ort    | 5. April 1972 / Haan   |
| Familienstand       | verheiratet  |
| Staatsangehörigkeit | deutsch  |
| Konfession          | römisch-katholisch   |
| Eltern              | Monika Seidel, Sonderschulpädagogin<br>Christoph Seidel, Gartenarchitekt |

### BERUFSERFAHRUNG

---

|                     |             |   |
|---------------------|-------------|---|
| Assistenzärztin     | Seit 2002   | Frauenklinik am Krankenhaus III.Orden in München, CA Dr. med. F. Graf von Buquoy  |
| Assistenzärztin     | 2000 - 2002 | Frauenklinik am Josefinum in Augsburg<br>CA Dr. med. H. Streng  |
| Ärztin im Praktikum | 1999 - 2000 | Frauenklinik des Evangelischen Krankenhauses in Düsseldorf, CA Privatdozent Dr. med. W. Meier   |
| Praktisches Jahr    | 1997 - 1998 | Universitäts-Frauenklinik Gießen – Gynäkologie und Geburtshilfe<br>Kreiskrankenhaus Lich – Innere Medizin<br>University Hospital Nottingham/England - Chirurgie |

### AUSBILDUNG

---

|                            |             |   |
|----------------------------|-------------|---|
| Hochschule                 | 1992 - 1998 | Studium der Humanmedizin<br>Justus-Liebig-Universität Gießen              |
|                            | 4/1994      | Physikum  |
|                            | 4/1995      | 1. Staatsexamen   |
|                            | 9/1997      | 2. Staatsexamen   |
|                            | 11/1998     | 3. Staatsexamen   |
| Freiwilliges Soziales Jahr | 1991 - 1992 | Krankenpflege im Elisabethenstift, Diakonisches Werk in Darmstadt         |
| Schule                     | 1982 – 1991 | Gesamtschule in Hungen<br>Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note 1.3) |
|                            | 1978 - 1982 | Grundschule in Helstorf/ Niedersachsen und Hungen/ Hessen                 |

---

Frauke Frick, Mai 2004