

Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen

Universitäts-Frauenklinik

**Management der vorzeitigen Wehentätigkeit
Heutige Ergebnisse und Vergleich mit einem
historischen Kollektiv**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Löfler, Sarah

2020

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. K. O. Kagan
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Schmidt
Tag der Disputation:	18. September 2018

Meinen Eltern und Großeltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
1 Einleitung	11
1.1 Allgemeine Einleitung	11
1.2 Ätiologie der Frühgeburt.....	12
1.3 Vorzeitige Wehentätigkeit.....	12
1.4 Prädiktion der Frühgeburt	13
1.4.1 Zervixlänge als Prädiktion der Frühgeburt.....	13
1.4.2 Biochemische prädiktive Marker als Prädiktion der Frühgeburt	14
1.4.2.1 Zerviko-vaginales Fibronectin	14
1.4.2.2 Phosphoryliertes Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (pIIGFBP-1)15	
1.4.2.3 Östriol im maternalen Speichel	16
1.5 Prävention der Frühgeburt	16
1.5.1 Medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse)	17
1.5.1.1 Oxytocin-Rezeptorantagonisten.....	17
1.5.1.2 β_2 -Sympathomimetika	18
1.5.1.3 Calcium-Kanal-Blocker.....	19
1.5.1.4 Prostaglandin-Synthesehemmer.....	20
1.5.1.5 NO-Donatoren (Stickstoffmonoxid-Donatoren)	22
1.5.1.6 Magnesium-Sulfat	23
1.5.2 Erhaltungstokolyse	24
1.5.2.1 Erhaltungstokolyse mit vaginalem Progesteron	24
1.5.3 Antibiotika-Therapie bei lokaler oder systemischer Infektion.....	26
1.5.4 Bettruhe	27
1.5.5 Glukokortikoide zur Lungenreifeinduktion bei drohender Früh-geburt.....	28
1.6 Ziele der Arbeit.....	30
2 Material und Methoden.....	31

2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	31
2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	32
2.3	Statistische Analyse	33
3	Ergebnisse	34
3.1	Deskriptive Parameter der Studienpopulation vor und während der Schwangerschaft	34
3.1.1	Mütterliches Alter	36
3.1.2	Graviditäten und Paritäten der Schwangeren	36
3.1.3	Körpergewicht und Nikotinkonsum der Schwangeren	37
3.1.4	Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus	38
3.1.5	Zervixlänge bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus	39
3.1.6	Aufenthaltsdauer der Schwangeren im Krankenhaus und Wiederaufnahme ins Krankenhaus	40
3.1.7	Dauer der Tokolyse	44
3.1.8	Verabreichung von Antibiotika im Rahmen der Tokolyse	45
3.2	Parameter nach oder zum Zeitpunkt der Geburt	46
3.2.1	Gestationsalter bei Geburt und bei Aufnahme ins Krankenhaus	47
3.2.2	Geburtsgewicht und pH-Wert der Neugeborenen	51
3.2.3	Häufigkeiten der Geburtsmodi	52
3.2.4	Maternale Nebenwirkungen	52
4	Diskussion	53
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	62
7	Erklärung zum Eigenanteil	70
8	Veröffentlichungen	71
	Danksagung	72
	Lebenslauf	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburt (nach Schleußner et al. [4])	12
Abbildung 2: Mütterliches Alter bei der Geburt des Kindes	36
Abbildung 3: Gewicht der Schwangeren vor der Schwangerschaft	37
Abbildung 4: Vergleich des Gestationsalters bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	38
Abbildung 5: Darstellung der Zervixlänge in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich	39
Abbildung 6: Vergleich der aktuellen und historischen Therapieart unter dem Aspekt der Wiederaufnahme der Patientinnen ins Krankenhaus im Verhältnis zur Liegedauer beim vorherigen Krankenhausaufenthalt	42
Abbildung 7: Darstellung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich [90]	43
Abbildung 8: Darstellung der Dauer der Tokolyse in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich	45
Abbildung 9: Vergleich des Gestationsalters bei Geburt zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	47
Abbildung 10: Darstellung des Gestationsalters bei Geburt in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich [90]	48
Abbildung 11: Darstellung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus gegenüber dem Gestationsalter bei Geburt, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich [90]	49

Abbildung 12: Darstellung des Anteils der andauernden Schwangerschaften in Prozent in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen der stationären Aufnahme der Schwangeren und der Geburt in Tagen [90]50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Deskriptive Parameter der Studienpopulation (modifiziert nach [90])	35
Tabelle 2: Vergleich der Häufigkeiten der Graviditäten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	37
Tabelle 3: Vergleich der Häufigkeiten der Paritäten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	37
Tabelle 4: Vergleich der Häufigkeiten des Nikotinkonsums zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	38
Tabelle 5: Vergleich der mittleren Liegetage im Krankenhaus zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	40
Tabelle 6: Vergleich der Häufigkeiten der Liegezeiten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte in Wochen	40
Tabelle 7: Vergleich der Häufigkeiten der Liegezeiten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte unter acht Tagen	41
Tabelle 8: Vergleich der medianen Dauer der Tokolyse zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	44
Tabelle 9: Vergleich der Anzahl der mit Antibiotika therapierten Schwangeren zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	45
Tabelle 10: Parameter nach oder zum Zeitpunkt der Geburt (modifiziert nach [90])	46
Tabelle 11: Vergleich der Anzahl der Frühgeburten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	50
Tabelle 12: Vergleich der Geburtsgewichte der Kinder zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	51

Tabelle 13: Vergleich der Blut-pH-Werte der Neugeborenen zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte	51
Tabelle 14: Darstellung der Häufigkeiten verschiedener Geburtsmodi in der aktuellen und der historischen Kohorte im Vergleich	52

Abkürzungsverzeichnis

In diesem Verzeichnis sind SI-Einheiten, deren Symbole und Zeichen sowie Abkürzungen, die im DUDEN zu finden sind, nicht aufgeführt.

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
COX	Cyclooxygenase
IQR	Interquartilsrange (Interquartilsabstand)
L-Typ-Ca ²⁺ -Kanal	Long lasting / langsam inaktivierender Calciumkanal bzw. Dihydropyridin-Rezeptor
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drug bzw. Nicht-Steroidaler Entzündungshemmer
p-Wert	probability-value (Signifikanzwert)
pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer Lösung
phIGFBP-1	Phosphoryliertes Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1
PPROM	Preterm Premature Rupture of Membranes
PROM	Premature Rupture of Membranes
RDS	Respiratory Distress Syndrome (neonatales Atemnotsyndrom)
SD	Standardabweichung
SPP	Spontangeburt
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
VE	Vakuumentraktion/Saugglocke
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einleitung

Die Frühgeburt ist eines der größten Probleme in der Geburtsmedizin und stellt eine der Hauptursachen für neonatale Morbidität und Mortalität dar [1]. Häufigkeit und Schwere von Langzeitkomplikationen nehmen zu, je geringer das Gestationsalter bei der Geburt des Kindes ist [2].

Eine normale Schwangerschaft dauert vom ersten Tag der letzten Periodenblutung bis zur Geburt durchschnittlich 40 Wochen bzw. 280 Tage. Eine Frühgeburt wird als die Geburt eines Säuglings vor SSW 37+ definiert, wobei nochmals zwischen der moderaten bis späten Frühgeburt (SSW 32+ bis < 37+), der sehr frühen Frühgeburt (SSW 28+ bis < 32+) und der extremen Frühgeburt (< 28+ SSW) unterschieden wird [3].

Etwa 15 Millionen Kinder werden jährlich weltweit zu früh geboren [2]. In Deutschland liegt die Inzidenz der Frühgeburt bei 9 % [4]. Während die Frühgeburtenrate an sich in Deutschland stabil geblieben ist, nimmt die Zahl der extremen Frühgeburten deutlich zu. Auch wenn noch nicht alle Ursachen für diesen Anstieg bekannt sind, wird er beispielsweise durch das ansteigende Alter von Erstgebärenden, die steigende Zahl von Kinderwunschbehandlungen mit einer dadurch bedingten Zunahme an Mehrlingen und die Prävalenz von mütterlicher Morbidität wie z.B. Diabetes mellitus begünstigt [4-6].

1.2 Ätiologie der Frühgeburt

Die Ätiologie der Frühgeburt ist multifaktoriell und reicht von der spontanen Frühgeburt durch ascendierende vaginale Infektionen über fetale oder uterine Pathologien bis zur medizinisch induzierten Frühgeburt, beispielsweise aufgrund einer Präeklampsie [7].

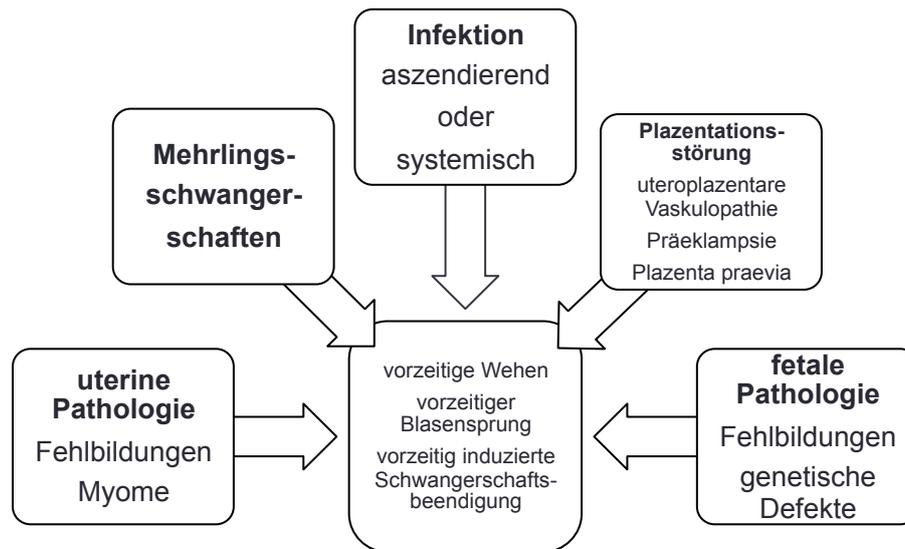


Abbildung 1 Ursachen und Risikofaktoren der Frühgeburt (nach Schleußner et al. [4])

Risikofaktoren sind in der Anamnese zu finden (vorangegangene Frühgeburten oder Spätaborte) und Mehrlingsschwangerschaften. Das Alter der Schwangeren (< 18 oder > 35 Jahre), vorausgegangene Operationen am Uterus wie eine Konisation, aber auch der Lebensstil (Nikotinkonsum, Mangel- oder Fehlernährung, chronischer Stress oder übermäßige körperliche Belastung) erhöhen ebenfalls das Risiko einer Frühgeburt. Diese Risikofaktoren gilt es während der Schwangerschaft im Sinne einer Primärprävention zu vermeiden, um so das Frühgeburtsrisiko zu senken [4,8].

1.3 Vorzeitige Wehentätigkeit

Spontanen Frühgeburten gehen vorzeitige Wehen mit oder ohne einem vorzeitigem Blasensprung voraus [6].

Vorzeitige Wehen sind definiert als das Auftreten von regelmäßigen Wehen mit Veränderungen der Zervix < 37+ SSW (siehe Kapitel 1.4.1) [6].

Ein vorzeitiger Blasensprung (PROM; „Premature Rupture of Membranes“) ist definiert als das Auftreten der spontanen Ruptur fetaler Membranen vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehentätigkeit – unabhängig von der Schwangerschaftsdauer. Klinisch wird hiervon der „frühe“ vorzeitige Blasensprung (PPROM; „Preterm Premature Rupture of Membranes“) mit dem Abgang von Fruchtwasser < 37+ SSW mindestens eine Stunde vor dem Beginn der Wehen unterschieden [6,9]. Ein länger andauernder früher vorzeitiger Blasensprung kann mit einem schlechten neonatalen Outcome einhergehen. Je geringer das Gestationsalter zum Zeitpunkt des Blasensprungs, desto höher das Risiko für kindliche Morbidität (z.B. neurologische Komplikationen) und Mortalität [10].

Die Ätiologien der Frühgeburt und damit auch die der vorzeitigen Wehen und des Blasensprungs sind noch nicht vollständig verstanden. Aszendierende Infektionen aus dem unteren Genitaltrakt sind hierfür beispielhafte Ursachen (siehe Kapitel 1.2).

1.4 Prädiktion der Frühgeburt

Da die drohende Frühgeburt, wie bereits beschrieben, multifaktoriell bedingt ist, gibt es hierfür noch kein einheitliches prädiktives System. Es gibt mehrere Ansätze und Untersuchungen für die Prädiktion einer Frühgeburt.

1.4.1 Zervixlänge als Prädiktion der Frühgeburt

Eine Möglichkeit zur Abschätzung des Frühgeburtsrisikos bietet die vaginalsonografische Zervixlängenmessung, da es sich bei der Verkürzung der Zervix um einen eindeutigen Risikofaktor für eine Frühgeburt handelt [4,6].

Hierbei muss zwischen der vaginalsonografischen Zervixlängenmessung, die bei Patientinnen mit Symptomen wie vorzeitigen Wehen durchgeführt wird und der vaginalsonografischen Zervixlängenmessung bei asymptomatischen Patien-

tinnen im Rahmen der Routineuntersuchung nach SSW 20+ unterschieden werden [6].

Honest et al. zeigten, dass unter Einbeziehung mehrerer Studien und Untersuchungen die Zervixlängenmessung und die Bestimmung des fetalen zervikovaginalen Fibronektins (siehe Kapitel 1.4.2.1) die besten prädiktiven Faktoren für die Frühgeburt bei asymptomatische Patientinnen sind [11]. Bei symptomatischen Patientinnen – um die es im Weiteren gehen wird – zeigten sich u.a. die Zervixlänge, fetales Fibronektin, die zervikale Trichterbildung, eine erhöhte Interleukin-6-Konzentration im Fruchtwasser, eine erhöhte CRP-Konzentration im Serum und das Fehlen von fetalen Atembewegungen als die geeignetsten prädiktiven Faktoren [11].

Schwangere mit vorzeitigen Wehen und einer Zervixlänge < 15 mm zum Aufnahmezeitpunkt in die Klinik haben ein hohes Risiko für eine Frühgeburt innerhalb der darauf folgenden Woche [12,13]. Eine wiederholte Messung der Zervixlänge einige Tage nach der Erstmessung und ein Vergleich mit den vorherigen Messwerten erwies sich als sinnvoll zur Risikoabschätzung [14].

Da nur bei 10-20 % der Frauen mit spontanen vorzeitigen Wehen die Geburt tatsächlich direkt bevorsteht, ist die vaginalsonografische Zervixlängenmessung eine gute Methode das tatsächliche Risiko abzuschätzen und um zwischen Frauen unterscheiden zu können, die innerhalb der folgenden sieben Tage gebären bzw. nicht gebären werden [15].

1.4.2 Biochemische prädiktive Marker als Prädiktion der Frühgeburt

1.4.2.1 Zerviko-vaginales Fibronektin

Wie oben schon erwähnt ist auch das zerviko-vaginale Fibronektin zur Abschätzung des Frühgeburtsrisikos geeignet [11]. Fetales Fibronektin ist ein Glykoprotein, welches vom Trophoblast sezerniert wird. Es ist ein guter Marker für ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko zwischen SSW 22+ und 37+, da es physiologischerweise in fortgeschrittener Schwangerschaft (ab SSW 24+) im zervikovaginalen Sekret nicht mehr nachweisbar ist. Erst in den drei bis fünf Wochen

vor der Geburt bzw. Frühgeburt steigt es an [6,16]. Es hat einen hohen negativ prädiktiven Wert in der Erkennung des Frühgeburtsrisikos [6].

Nach einer großen Studie von Goldenberg et al. war ein erhöhter fetaler Fibronectin-Spiegel zwischen den SSW 13+ und 22+ mit einem signifikanten Früh- oder Fehlgeburtsrisiko assoziiert [17].

Eine andere kleine Studie mit 195 Einlingsschwangerschaften und vorzeitiger Wehentätigkeit in den SSW 24+ bis 36+ zeigte eine signifikante Assoziation zwischen der Zervixlänge und dem positiven fetalen Fibronectin-Test, allerdings zeigte in diesem Fall die Regressionsanalyse, dass die Zervixlänge der einzige signifikante Prädiktor für die Frühgeburt für die folgenden sieben Tage nach der Messung darstellte, ohne dass das positive fetale Fibronectin an sich die Prädiktion verbesserte [18].

1.4.2.2 Phosphoryliertes Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (phIGFBP-1)

Phosphoryliertes Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 (phIGFBP-1) wird von der mütterlichen Dezidua synthetisiert und kann zum Beispiel bei vorzeitigen Wehen in das zervikale Sekret freigesetzt werden [19]. Der Nachweis des phIGFBP-1 im zervikalen Sekret kann beispielsweise durch den sogenannten Actim Partus Test erfolgen [20]. Ein positiver phIGFBP-1-Test ist mit einem erhöhten Frühgeburtsrisiko assoziiert [19]. Eine landesweite Studie in den Niederlanden zeigte, dass der Actim Partus Test in Kombination mit der Zervixlängenmessung als eine Alternative zum Fibronectin-Test angewendet werden kann, um das Risiko einer Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen nach Testung frühzeitig zu erkennen [20]. Eine Metaanalyse von 2016 bestätigte dies, zeigte aber auch, dass der Actim Partus Test durch seine gepoolte Sensitivität von 67 % und seine gepoolte Spezifität von 77 % in seiner Aussagekraft limitiert ist [21].

1.4.2.3 Östriol im maternalen Speichel

Ein weiterer biochemisch nachweisbarer prädiktiver Marker für die Frühgeburt ist Östriol im mütterlichen Speichel. Dieses hat einen hohen prädiktiven Wert [16]. Mit Östriol lässt sich v.a. die späte Frühgeburt vorhersagen, wodurch es als biochemischer Marker eine weniger große Rolle spielt, nachdem die kindlichen Komplikationen bei der späten im Gegensatz zur frühen Frühgeburt viel geringer sind [6].

1.5 Prävention der Frühgeburt

Behandlungsbedürftige vorzeitige Wehen liegen dann vor, wenn zwischen den SSW 24+ und 34+ schmerzhafte, palpable, länger als 30 Sekunden dauernde Uteruskontraktionen häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten und eine funktionelle Zervixverkürzung (vaginalsonografische Messung) und/oder eine Muttermunderweiterung auftreten. Schon ab SSW 34+ ist eine Tokolyse nicht mehr indiziert, da die frühgeburtsbedingte Morbidität und Mortalität hier bereits gering ist, obwohl es sich per definitionem noch um eine Frühgeburt handelt [22].

Therapeutische Maßnahmen im Rahmen einer drohenden Frühgeburt können sein [4]:

- medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse)
- Glukokortikoidgabe zur Induktion der fetalen Lungenreife
- Antibiotikatherapie bei lokaler oder systemischer Infektion
- körperliche Entlastung – relative Bettruhe und Hospitalisierung

Im Folgenden befindet sich jeweils ein Abschnitt zur Tokolyse im Allgemeinen, zu den verschiedenen Tokolytika im Einzelnen, zur Erhaltungstokolyse generell und im Speziellen zur Erhaltungstokolyse mit vaginalem Progesteron, zur Antibiotika-Therapie und Bettruhe während der Schwangerschaft und zur Glukokortikoidgabe.

1.5.1 Medikamentöse Wehenhemmung (Tokolyse)

Bei der Tokolyse handelt es sich um eine rein symptomatische Therapie von vorzeitigen Wehen, da deren Ursachen vielfältig und bis heute nicht vollständig geklärt sind [23]. Die eingesetzten Medikamente heißen Tokolytika.

Eine kurzzeitige Wehenhemmung über 48 Stunden reicht oft aus, um das Outcome der Neugeborenen zu verbessern. Die Zeit wird genutzt, um der Mutter Glukokortikoide zur Reifung der kindlichen Lunge zu geben und sie in ein Perinatalzentrum zu verlegen [24]. Überlegungen zur Langzeittokolyse befinden sich in Kapitel 1.5.2.

In Deutschland gibt es aktuell keine gültige Leitlinie für den Einsatz der medikamentösen Tokolyse. Die S1-Leitlinie „Medikamentöse Wehenhemmung“ (AWMF 015020, 2010; Stand August 2010) ist nicht mehr gültig [22]. Nach aktuellem wissenschaftlichen Erkenntnis- und Empfehlungsstand hat sich aber seitdem nichts Wesentliches geändert [25]. Eine neue Leitlinie ist in Überarbeitung.

1.5.1.1 Oxytocin-Rezeptorantagonisten

Oxytocin-Rezeptorantagonisten wirken durch eine kompetitive Bindung am Oxytocin-Rezeptor des Uterus. Das wehenauslösende Oxytocin kann dadurch nicht mehr an diesen Rezeptor binden, die intrazelluläre Calciumaktivierung bleibt infolgedessen aus und die Muskulatur relaxiert [26].

Der Vertreter der Oxytocin-Rezeptorantagonisten ist Atosiban (Tractocile®). Atosiban ist seit 2000 in Deutschland als Tokolytikum zugelassen und wird intravenös verabreicht [22].

Eine Cochrane Metaanalyse von 2014 zeigte, dass Atosiban als Tokolytikum in seiner Effektivität der Schwangerschaftsverlängerung und hinsichtlich des neonatalen Outcomes β_2 -Sympathomimetika und Calciumantagonisten nicht überlegen bzw. äquieffektiv ist. Allerdings treten bei Atosiban vergleichsweise viel weniger maternale Nebenwirkungen auf [27,28]. Diese sind u.a. Kopfschmerzen, Erbrechen und Übelkeit. Schwere maternale Nebenwirkungen wurden bis-

her nicht beschrieben. Auch fetale Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt [22].

Der Nachteil der Oxytocin-Rezeptorantagonisten ist, dass sie sehr teuer sind [1,22]. Allerdings gibt es auch ökonomische Betrachtungen, die besagen, dass durch die Behandlung mit Atosiban versus β_2 -Sympathomimetika Kosten eingespart werden können, weil Nebenwirkungen – die ebenfalls kostenpflichtig behandelt werden müssen – bei Atosiban seltener auftreten [29,30].

Viele internationale Fachgesellschaften empfehlen aufgrund der geringen Nebenwirkungen Oxytocin-Rezeptorantagonisten als primäres Tokolytikum zu verordnen. Atosiban wird auch bei Hochrisikoschwangerschaften mit z.B. Diabetes mellitus Typ I und Herz- oder Lungenerkrankungen der Schwangeren bevorzugt gegeben [31].

1.5.1.2 β_2 -Sympathomimetika

β_2 -Sympathomimetika binden selektiv an adrenerge, membranständige β_2 -Rezeptoren am Myometrium bzw. generell an glatter Muskulatur. Dadurch erhöht sich intrazellulär die cAMP-Konzentration, die Myosin-leichte-Ketten-Kinase wird nicht phosphoryliert und es folgt die Relaxation des Myometriums bzw. der glatten Muskulatur [26].

Der in Deutschland zugelassene Vertreter der β_2 -Sympathomimetika ist Fenoterol (Partusisten®), er gehört zu den kurzwirksamen β_2 -Agonisten. Dieses Präparat ist zur Kurzzeitbehandlung der Wehenhemmung zwischen SSW 22+ und 37+ zugelassen, ebenso zur Uterusrelaxation z.B. im Rahmen einer äußeren Wendung. Die Applikation ist intravenös [32].

International werden auch Terbutalin und Ritodrine eingesetzt.

Eine Cochrane Metaanalyse von 2014 zeigte, dass β_2 -Sympathomimetika gegenüber Placebo effektiv die Schwangerschaft verlängern können, insgesamt aber viele Nebenwirkungen auftreten und die perinatale Mortalität nicht gesenkt wird [33]. Bei β_2 -Sympathomimetika treten im Vergleich zu Calciumantagonisten

wesentlich mehr maternale Nebenwirkungen auf, die Schwangerschaftsverlängerung ist geringer und die fetale Mortalität höher [34]. Im Vergleich zu Atosiban (Oxytocin-Rezeptorantagonist) sind die Schwangerschaftsverlängerung und das neonatale Outcome bei β_2 -Sympathomimetika ähnlich. Die maternale Nebenwirkungsrate ist bei Atosiban geringer [27].

Zu den bei β_2 -Sympathomimetika signifikant häufig auftretenden maternalen Nebenwirkungen zählen u.a. Brustschmerzen, Dyspnoe, Palpitationen, Tachykardie (auch fetal), Kopfschmerzen und Hyperglykämie [33,35,36]. Zudem sind auch schwere maternale Nebenwirkungen wie z.B. ein Lungenödem oder maternale Herzrhythmusstörungen beschrieben, die zu mütterlichen Sterbefällen führten [22,37]. Die Bolus-Tokolyse ist eine nebenwirkungsärmere Alternative zur kontinuierlichen Infusion von β_2 -Sympathomimetika [38].

Nach einer aktuellen WHO-Empfehlung sollten β_2 -Sympathomimetika aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr zur Tokolyse eingesetzt werden [35].

1.5.1.3 Calcium-Kanal-Blocker

Calciumantagonisten wirken relaxierend auf glatte Muskulatur – daher kann auch das Myometrium des Uterus durch sie relaxiert werden. Dieser tokolytische Effekt erfolgt durch eine direkte Hemmung des Calciumeinstroms in die Muskelzelle durch den spannungsabhängigen L-Typ- Ca^{2+} -Kanal und die Hemmung der intrazellulären Calciumfreisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum. Dadurch wird die Myosin-leichte-Ketten-Kinase nicht phosphoryliert und es erfolgt keine Kontraktion des Myometriums [4,25,26,39].

Ein Hauptvertreter ist das Nifedipin, welches zu der Gruppe der Dihydropyridine gehört und anderweitig v.a. durch den Einsatz im kardiovaskulären System (arterielle Hypertonie) bekannt ist. Es wird oral verabreicht und in Deutschland als Tokolytikum nur off-label verwendet [22]. Nach einer Empfehlung der WHO und verschiedener internationaler Fachgesellschaften sollten Nifedipin und Oxytocin-Rezeptorantagonisten aufgrund der geringen unerwünschten Nebenwirkungen als Tokolytika der ersten Wahl eingesetzt werden [31,35]. Ein weiterer

Vertreter der Calciumantagonisten ist Nicardipine, welches oral oder intravenös verabreicht werden kann.

Calciumantagonisten haben eine hohe Effektivität und eine gute Verträglichkeit [4]. Eine Cochrane Metaanalyse von 2014 zeigte, dass Nifedipin im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung die Geburtenrate innerhalb von weniger als 48 Stunden nach Verabreichung signifikant reduziert [34].

Im Vergleich zu β_2 -Sympathomimetika gibt es bei Calciumantagonisten weniger maternale Nebenwirkungen (v.a. Kopfschmerzen, Hypotension, Tachykardie) [34]. Negative Effekte auf Feten sind nicht bekannt [39]. Die Zeit zwischen Medikamenteneinnahme und Geburt und auch das Gestationsalter sind beim Einsatz von Calciumantagonisten vergleichsweise verlängert bzw. höher, d.h. die Schwangerschaftsprolongation ist effektiver; die neonatale Morbidität (z.B. Atemnotsyndrom, nekrotisierende Enterokolitis, neonatale intraventrikuläre Blutungen, neonataler Ikterus) ist verringert. Auch die Häufigkeit einer Aufnahme der Neugeborenen auf eine Neugeborenen-Intensivstation ist geringer [4,34].

Im Vergleich zu Oxytocin-Rezeptorantagonisten ist bei Calciumantagonisten das Gestationsalter bei Geburt höher und die Frühgeburtenrate niedriger, allerdings haben die Oxytocin-Rezeptorantagonisten eine geringere Nebenwirkungsrate [34]. Sowohl die neonatalen als auch die maternalen Outcomes scheinen vergleichsweise sehr ähnlich zu sein, auch wenn die Kinder der mit Calciumantagonisten behandelten Frauen weniger häufig auf eine Neugeborenen-Intensivstation aufgenommen werden müssen [40].

Im Vergleich zu den anderen Tokolytika zeigt sich bei der Verwendung von Calciumantagonisten kein Unterschied bezüglich der perinatalen Mortalität [34].

1.5.1.4 Prostaglandin-Synthesehemmer

Prostaglandin-Synthesehemmer wirken, indem sie die induzierbaren Enzyme Cyclooxygenase 1 und/oder Cyclooxygenase 2 (COX 1 bzw. COX 2) hemmen. Hierdurch wird die Prostaglandin-Synthese unterdrückt. Prostaglandine erhöhen die intrazelluläre Calcium-Freisetzung in der glatten Muskulatur, was der

Myometrium-Kontraktion dient. Zudem erhöht sich durch Prostaglandine die Anzahl der gap junctions, was die Kontraktilität steigert [26,41]. Während die COX 1 konstitutiv exprimiert wird, wird die COX 2 v.a. bei Entzündungen exprimiert [42]. Treten z.B. intrauterine Infektionen in der Schwangerschaft auf, so kann dies u.a. durch inflammatorische Zytokine und Toxine von Mikroorganismen zu einer Prostaglandin-Synthese (im maternalen Immunsystem) und diese wiederum zur Wehentätigkeit führen [6,26,43]. Diese Erkenntnis ist nicht unerheblich, da laut Studien mindestens 40 % der Frühgeburten durch intrauterine Infektionen bedingt sind. [6,26,44]

Indomethacin ist ein Nicht-Steroidaler Entzündungshemmer (NSAID, non steroidal antiinflammatory drug) und der bekannteste Prostaglandin-Synthesehemmer, welcher zur Tokolyse verwendet wird. Er hemmt unselektiv COX 1 und COX 2 [26].

Indomethacin ist derzeit in Deutschland ein off-label-Medikament. Es wird oral oder rektal appliziert. Sowohl in der abgelaufenen deutschen Leitlinie (AWMF 2010), als auch in der Leitlinie des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) wird Indomethacin als Tokolytikum erwähnt. Hierbei wird auf die (bei Beachtung der Kontraindikationen wie z.B. gastrointestinale Ulcera, Asthma bronchiale) geringen maternalen und die möglichen fetalen Nebenwirkungen hingewiesen [22,45].

Die Beurteilung eines Prostaglandin-Synthesehemmers als Tokolytikum ist schwierig. Eine Cochrane-Analyse aus 2015 von 20 Studien zu diesem Thema (15 davon beinhalteten Indomethacin als COX-Hemmer) konnte keinen klaren, wissenschaftlich belegbaren Vorteil gegenüber Placebo oder anderen Tokolytika feststellen, auch weil die Qualität der untersuchten Studien als limitiert angegeben wird. Im Vergleich zu β_2 -Sympathomimetika und Magnesium-Sulfat ergaben sich bei der Therapie mit Prostaglandin-Synthesehemmern weniger maternale unerwünschte Nebenwirkungen [46].

Da Indomethacin plazentagängig ist [47], kann es schwerwiegende fetale Folgen verursachen, v.a. wenn es zum falschen Zeitpunkt oder zu lange verab-

reicht wird. Hierzu zählen u.a. eine vorzeitige intrauterine Verengung des Ductus arteriosus, eine nekrotisierende Enterokolitis und eine Nierenschädigung (Hemmung des Renin-Angiotensin-Mechanismus, dadurch verminderte Nierenperfusion, verminderte fetale Urinproduktion und Oligohydramnion) [48].

Studien haben gezeigt, dass Indomethacin, wenn es zwischen SSW 28+ und 32+ gegeben wird, effektiver als Placebo oder auch andere Tokolytika für mindestens 48 Stunden und auch für 7 Tage ist. Allerdings sollte es so kurz wie möglich, nicht länger als 48 Stunden und in möglichst geringer Dosis verabreicht werden. Nach SSW 32+ / 34+ (je nach Studie) steigt das Risiko für fetale unerwünschte Nebenwirkungen [48-50].

Eine Metaanalyse zum neonatalen Outcome nach Indomethacin-Tokolyse fand eine Assoziation zu einem erhöhten Risiko für eine periventrikuläre Leukomalazie und für eine nekrotisierende Enterokolitis. Sie fand keine Assoziation zu intraventrikulärer Hämorrhagie, offenem Ductus arteriosus, Atemnotsyndrom, bronchopulmonale Dysplasie und zur Mortalität [51]. Bezüglich des offenen Ductus arteriosus gibt es ältere Daten, die eine erhöhte Rate an persistierenden Ductus arteriosi nach Indomethacin-Tokolyse feststellten [52].

1.5.1.5 NO-Donatoren (Stickstoffmonoxid-Donatoren)

NO-Donatoren (z.B. Nitroglycerin) wirken relaxierend am Myometrium bzw. generell an glatter Muskulatur, indem sie intrazellulär die cGMP-Konzentration erhöhen, wodurch es zu einem Calcium-Ausstrom aus der Zelle kommt und die Muskulatur erschlafft [22,26].

NO-Donatoren sind derzeit als Tokolytika in Deutschland nicht zugelassen. Die Applikation erfolgt transdermal (Pflaster) [22].

Eine doppelt verblindete Studie aus 2007 zeigte ein signifikant reduziertes Auftreten von perinataler Morbidität und Mortalität nach einer Tokolyse mit Nitroglycerin gegenüber Placebo. Die Geburtenrate bei < 28+ SSW war vermindert. Allerdings traten signifikant häufig maternale Nebenwirkungen auf [53].

Eine Metaanalyse von 2013 fand keinen signifikanten Unterschied zwischen Nitroglycerin und Placebo in Bezug auf die Geburtenrate innerhalb von 48 Stunden nach Nitroglyceringabe, in der Anzahl der Geburten < 28+, < 34+ oder < 37+ SSW, in Bezug auf das Gestationsalter oder bezüglich einem schädlichen neonatalen Outcome und dem neurologischen Entwicklungsstadium der Kinder nach 24 Monaten. Im Vergleich zu Nifedipin und Magnesium-Sulfat ist im Hinblick auf die tokolytische Effektivität kein signifikanter Unterschied zu Nitroglycerin beschrieben. Verglichen mit β_2 -Sympathomimetika ist die tokolytische Effektivität des Nitroglycerins in der Zeit < 34+ und < 37+ SSW erhöht, die neonatologische Intensivtherapie und maternale Nebenwirkungen waren hier vergleichsweise erniedrigt [54].

Fetale Nebenwirkungen sind bisher nicht bekannt. Bei den maternalen Nebenwirkungen stehen an erster Stelle Kopfschmerzen, die durch eine Gefäßweitung der zerebralen Arterien verursacht werden. In bis zu 25 % der Fälle führen diese zu einem Therapieabbruch [22,36].

1.5.1.6 Magnesium-Sulfat

Magnesium-Sulfat wirkt über eine nicht-kompetitive Verdrängung von Calcium an den spannungsabhängigen L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen der myometralen Zellmembran [26], wodurch es in der Folge zu einer myometralen Relaxation kommt.

Magnesium-Sulfat ist derzeit als Tokolyse-Medikament in Deutschland nicht zugelassen. Die Applikation erfolgt oral oder intravenös [22].

Eine Cochrane-Metaanalyse von 2014 zu diesem Thema stellte fest, dass Magnesium-Sulfat ineffektiv bei einer Verlängerung der Schwangerschaft oder der Verhinderung einer Frühgeburt ist. Zudem bringe es als Tokolytikum keinen Vorteil für das neonatale und maternale Outcome; ein erhöhtes perinatales Mortalitätsrisiko wird diskutiert [55]. Unter einer antenatalen Behandlung der Schwangeren mit Magnesium-Sulfat zeigte sich bei den Kindern eine neuroprotektive Wirkung; zudem wird es effektiv bei der Behandlung von Präeklampsie eingesetzt [55,56]

1.5.2 Erhaltungstokolyse

Die grundsätzliche Idee einer Erhaltungstokolyse im Anschluss an die kurzzeitige Tokolyse über 48 Stunden scheint ein umstrittenes Thema zu sein, bei dem auch das Thema Nebenwirkungen und damit die Compliance der Patientinnen eine Rolle spielt [57]. Die Behandlung mit vaginalem Progesteron als Erhaltungstokolyse wird in Kapitel 1.5.2.1 behandelt.

Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigte keine signifikante Verbesserung des neonatalen Outcomes durch eine Erhaltungstokolyse über 12 Tage mit dem Calcium-Antagonist Nifedipin im Vergleich zu Placebo [58].

Eine Metaanalyse von 2016, die sechs randomisierte kontrollierte Studien einschloss, zeigte ebenso keinen Unterschied zwischen Nifedipin als Erhaltungstokolyse, Placebo und keiner Behandlung bezüglich der Schwangerschaftsprolongation und dem neonatalen Outcome [59].

Eine ältere Metaanalyse von Studien mit verschiedenen Tokolytika (u.a. β_2 -Sympathomimetika) zur längeren Erhaltung der Tokolyse zeigte keine Assoziation zu einer geringeren Frühgeburtenrate, seltener wiederkehrenden vorzeitigen Wehen und einem verbesserten neonatalen Outcome [60].

Eine Cochrane Metaanalyse erbrachte keinen Beweis, dass Terbutalin-Pumpen zur Erhaltungstokolyse das neonatale Outcome verbessern [61].

Weitere Cochrane Metanalysen stellten ebenfalls keinen Unterschied in der Effektivität zwischen Placebo und Magnesium oder Atosiban als Erhaltungstokolytika fest [62,63].

1.5.2.1 Erhaltungstokolyse mit vaginalem Progesteron

Unter einer Erhaltungstokolyse mit Progesteron versteht man z.B. die tägliche Applikation von Progesteron als Vaginalzäpfchen nach einer erfolgreichen primären Hemmung von vorzeitigen Wehen durch andere Tokolytika [64]. Dies kann auch angewendet werden, wenn eine Zervixverkürzung vorliegt [65]. Das Progesteron ist ein Gelbkörperhormon und wird auch als „schwangerschaftser-

haltendes Hormon“ bezeichnet, da es u.a. der Ruhigstellung des Myometriums während der Schwangerschaft dient [66,67].

In verschiedenen Studien und Metaanalysen zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Effektivität der Erhaltungstokolyse mit vaginalem Progesteron.

Eine Metaanalyse von 2016 von fünf Studien (974 Frauen) verglich vaginales Progesteron mit Placebo bei asymptomatischen Schwangeren mit einer verkürzten Zervix von maximal 25 mm [68]. Hierbei zeigte sich, dass vaginales Progesteron das Frühgeburtsrisiko $\leq 34+$ SSW und das Risiko für neonatale Morbidität und Mortalität senkt. Die neurologische Entwicklung der Kinder wurde durch diese Maßnahme nicht eingeschränkt.

Eine andere Metaanalyse von 2016, die sich mit demselben Thema in 16 randomisierten kontrollierten Studien (1917 Frauen) befasste, fand heraus, dass sich die Frühgeburtenrate $\leq 37+$ SSW durch vaginales Progesteron im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung reduzierte. Vor der SSW 34+ ergab sich kein Unterschied [69]. Betrachtet man aber die größte in dieser Metaanalyse enthaltene Studie [70] (sie umfasste 193 Frauen mit vaginalem Progesteron versus 186 Frauen mit Placebo), so sieht man, dass die Frühgeburtenrate vor SSW 37+ in diesem Fall bei der Progesteron-Gruppe höher war als bei der Placebo-Gruppe. Vor SSW 34+ unterschieden sich die beiden Gruppen in der Frühgeburtenrate nicht. Sensitivitätsanalysen von fünf Studien hoher Qualität der zuletzt genannten Metaanalyse [69] zeigten auch keine signifikanten Unterschiede in der Frühgeburtenrate $\leq 37+$ SSW in der Behandlung mit oder ohne Progesteron [69].

Eine weitere Metaanalyse aus 2015 von fünf randomisierten Studien (441 Frauen) zeigte eine signifikant niedrigere Geburtenrate vor SSW 37+, wenn vaginales Progesteron angewendet wurde, schlussfolgerte aber damit, dass die Qualität der untersuchten Studien nicht gut war und nicht immer eine Verblindung stattgefunden hatte [71].

1.5.3 Antibiotika-Therapie bei lokaler oder systemischer Infektion

Infektionen in der Schwangerschaft stellen eine der Hauptursachen für vorzeitige Wehentätigkeit dar. Auch ein vorzeitiger Blasensprung ist häufig mit Infektionen assoziiert [6,43]. Diese Infektionen können beispielsweise bakterielle Infektionen im Harntrakt, im unteren Genitaltrakt oder auch parodontal sein [72-74]. Die verschiedenen Wege, über die Infektionen vorzeitige Wehen auslösen können, sind z.B. über die direkte Infektion der Plazenta oder des Fetus mittels Aszension, über eine transplazentar übertragene hämatogene Infektion oder über eine systemische Aktivierung von Prostaglandinen durch proinflammatorische Zytokine [75] (siehe auch Kapitel 1.5.1.4).

Auch wenn Infektionen z.B. des Genitaltraktes, der Cervix oder des Uterus – sogar wenn sie asymptomatisch bleiben – vorzeitige Wehen hervorrufen können, ist die Rolle der prophylaktischen Antibiotika-Gabe im Rahmen des Managements der vorzeitigen Wehentätigkeit umstritten [75,76].

Die ORACLE II-Studie von 2001 testete verschiedene Breitband-Antibiotika zur Behandlung von Schwangeren mit vorzeitigen Wehen, intakter Fruchtblase und ohne Infektionszeichen. Dabei wurde herausgefunden, dass dies zu keinem verbesserten Outcome der Neugeborenen führte, auch wenn dabei weniger maternale Infektionen auftraten [77].

Eine Cochrane Metaanalyse von 2013 zeigte, dass bei drohender Frühgeburt bei Frauen ohne vorzeitigen Blasensprung durch die prophylaktische Antibiotika-Gabe zwar eine Reduktion der mütterlichen Infektionsrate stattfindet, die Schwangerschaft dadurch aber nicht verlängert wird und sich das neonatale Outcome dadurch nicht verbessert. Im Gegenteil stellte sich heraus, dass bestimmte Antibiotika Langzeitfolgen für die Kinder der damit behandelten Mütter mit sich bringen können (zum Untersuchungszeitpunkt waren die Kinder hier sieben Jahre alt): Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin) und β -Laktam-Antibiotika können z.B. die neonatale Mortalität erhöhen und zu Zerebralparese oder Funktionseinschränkungen führen [76,78]. Dementsprechend sollte nicht

jede vorzeitige Wehentätigkeit routinemäßig mit Antibiotika behandelt werden, wenn keine eindeutigen Infektionszeichen vorliegen [76,79,80].

In einer Cochrane Metaanalyse von 2010 wurde für Frauen mit vorzeitigem Blasensprung der Nutzen einer Antibiotika-Therapie nachgewiesen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion einer Chorioamnionitis und eine Verringerung der Frühgeburtenrate innerhalb von 48 Stunden oder sieben Tagen nach Antibiotika-Gabe. Zudem zeigte sich u.a. eine Reduktion neonataler Infektionen. Gleichzeitig wurde aber darauf hingewiesen, dass die Auswirkungen auf die perinatale Mortalität und die Langzeitfolgen noch nicht klar sind. Aus der Cochrane Metaanalyse von 2010 ergibt sich kein generelles Antibiotikum der Wahl. Aufgrund eines erhöhten Risikos für neonatale nekrotisierende Enterokolitis wird von der Kombination Amoxicillin/Clavulansäure abgeraten [81].

1.5.4 Bettruhe

Auch wenn es weit verbreitet ist bei drohender Frühgeburt als erste Maßnahme einer Schwangeren Bettruhe (zu Hause oder im Krankenhaus) zu verordnen, ist es bisher nicht bewiesen, dass diese Maßnahme einen Vorteil erbringt. Dies ist nicht unwesentlich, da hierdurch viele Kosten für das Gesundheitssystem entstehen und potentiell unerwünschte Nebenwirkungen für die Schwangeren und deren Familien auftreten können [82]. Familien von bettlägerigen Schwangeren leiden zumeist sowohl finanziell als auch sozial unter diesen Umständen und brauchen – insbesondere wenn ein weiteres Kind betreut werden muss – externe Unterstützung [83].

Beispiele für maternale unerwünschte Nebenwirkungen der Bettruhe sind Thrombose, Muskelatrophie, Knochenschwund und Gewichtsverlust. Außerdem können psychologische Nebenwirkungen wie z.B. Depression, Angst und Stress auftreten [84].

Eine Cochrane Analyse aus 2010 zeigte, dass Bettruhe bei Mehrlingsschwangerschaften zu keiner Reduktion des Frühgeburtsrisikos und des Risikos für perinatalen Tod führt. Allerdings könnte es sein, dass durch Bettruhe das Geburtsgewicht der Mehrlinge erhöht (verbessert) würde. Der Schluss, den die

Autoren der Cochrane Analyse zogen war, dass Bettruhe bei Mehrlingschwangerschaften nicht routinemäßig verordnet werden sollte [85].

In einer 2016 veröffentlichten Studie zeigten sich sogar bei Schwangeren mit einem frühen vorzeitigen Blasensprung keine signifikanten Vorteile durch die Einhaltung von Bettruhe gegenüber einem Verhalten mit normaler körperlicher Aktivität [86].

Teilweise wird die Meinung vertreten, dass Bettruhe mit dem oben beschriebenen Zweck so lange nicht verordnet werden sollte, bis die Wirksamkeit tatsächlich bewiesen ist [84].

1.5.5 Glukokortikoide zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt

Das neonatale Atemnotsyndrom („Respiratory Distress Syndrome“; RDS) ist eine schwerwiegende Komplikation bei Frühgeborenen. Es ist die Hauptursache von neonataler Mortalität und Behinderung sehr unreifer Frühgeborener [87]. Häufige Begleiterkrankungen des RDS bei Frühgeborenen sind z.B. intraventrikuläre Blutungen und die nekrotisierende Enterokolitis [88].

Durch die pränatale Verabreichung von Glukokortikoiden zur Stimulation der funktionellen Lungenreifeung bei drohender Frühgeburt zwischen SSW 24+ und 34+6 kann das Risiko für ein RDS deutlich reduziert werden. Die beiden üblich verwendeten Glukokortikoide sind Betamethason und Dexamethason, die der Schwangeren jeweils intramuskulär verabreicht werden [88].

Eine Cochrane Metaanalyse zeigte eine Reduktion des Risikos für neonatale Mortalität und Komplikationen wie RDS, intraventrikuläre Blutungen und nekrotisierende Enterokolitiden nach antenataler Verabreichung von Glukokortikoiden an Schwangere bei drohender Frühgeburt. In den so behandelten Fällen gab es weniger systemische Infekte der Neugeborenen in den ersten 48 Lebensstunden, weniger Beatmungsunterstützung war nötig und weniger Neugeborene mussten intensivmedizinisch versorgt werden. Zudem schien es hierdurch keine

negativen Effekte für die Mutter zu geben; das Langzeit-Outcome für Mutter und Kind waren ebenso gut [87].

Eine andere Cochrane Metaanalyse beschäftigte sich mit dem Vergleich der beiden oben genannten Glukokortikoide und der Art der Applikation [89]. Es zeigte sich als Vorteil des Dexamethasons, dass hierbei das Risiko für intraventrikuläre Blutungen im Vergleich zum Betamethason erniedrigt ist und der Aufenthalt auf einer neonatalen Intensivstation kürzer ist. Bezüglich des Risikos eines RDS und perinataler Mortalität ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Glukokortikoiden. In einer der eingeschlossenen Studien erhöhte sich bei oral gegenüber intramuskulär verabreichtem Dexamethason die Inzidenz neonataler Sepsis signifikant. In einer Studie war die postpartale Aufenthaltsdauer der Mütter, die Betamethason in 12-Stunden-Intervallen anstatt in 24-Stunden-Intervallen verabreicht bekommen hatten, reduziert. In allen anderen eingeschlossenen Studien zeigte sich bezüglich der verschiedenen Dosis-Intervalle kein Unterschied im neonatalen oder maternalen Outcome. Langzeit-Ergebnisse gibt es in dieser Cochrane Metaanalyse kaum. Zusammenfassend bleibt es unklar, ob eines der beiden Glukokortikoide dem anderen überlegen ist [89].

1.6 Ziele der Arbeit

Wie in der Einleitung dargestellt, gibt es viele verschiedene Ansätze, vorzeitige Wehen zu behandeln und die Suche nach der effektivsten Therapie einer drohenden Frühgeburt war bereits Gegenstand vieler Studien.

In dieser Arbeit soll anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen die Effektivität der heutigen Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit untersucht und mit einer historischen Kohorte verglichen werden [90]. Der aktuelle und der historische Therapieplan unterscheiden sich jeweils in der Art des Tokolytikums und dessen Verabreichungsdauer, in der Länge der Hospitalisierungszeit, in der Empfehlung von Bettruhe und im Umfang der Antibiotika-Therapie. Da sich die Therapiepläne in mehreren Punkten voneinander unterscheiden, ist es nicht möglich, die Effektivität der einzelnen Komponenten miteinander zu vergleichen. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt stattdessen darin, die Gesamtergebnisse der zwei Kohorten zu betrachten, welche aus der Summe der Therapiekomponenten resultieren. Der Begriff „Gesamtergebnis“ wird im Folgenden als „Outcome“ bezeichnet und beinhaltet u.a. das Ausmaß der Schwangerschaftsprolongation inklusive der Frühgeburtenrate, Geburtsgewicht und pH-Wert der Neugeborenen, die Häufigkeiten der Geburtsmodi und das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen durch die Therapiemaßnahmen. Ein positives Outcome liegt dann z.B. bei einer möglichst langen Schwangerschaftsprolongation, einem hohen Geburtsgewicht, einem normwertigen pH-Wert, einer hohen Rate an Spontangeburt und einer geringen Rate von unerwünschten Nebenwirkungen vor.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In der zugrunde liegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Fall-Kontrollstudie, welche an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen in Deutschland durchgeführt wurde und deren Inhalte bereits teilweise publiziert wurden:

Philipp Wagner, Jiri Sonek, Harald Abele, Sarah Loeffler, Markus Hoopmann, Sara Brucker, Wu Qinging and Karl Oliver Kagan (2017) Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. Arch Gynecol Obstet 296: 27-34 [90].

Über eine digitale Datensuche (Viewpoint, GE Healthcare, Munich/Germany) wurden Patientinnen ermittelt, welche mit der Diagnose „vorzeitige Wehentätigkeit“ in die Klinik aufgenommen worden waren. Eine Gruppe umfasst nur Patientinnen aus den Jahren 2006 und 2007 und wird im Folgenden als die „historische Kohorte“ bezeichnet. Die andere Gruppe besteht nur aus Patientinnen, die in den Jahren 2014 und 2015 mit der oben genannten Diagnose in die Klinik aufgenommen wurden und wird im Folgenden als die „aktuelle Behandlungskohorte“ bezeichnet. Um eine Übergangsperiode, in der sich neue Therapien etablierten, zu vermeiden, wurde zwischen den Gruppen ein Intervall von 6 Jahren bestimmt.

Die Studie umfasst 110 Frauen mit Einlingsschwangerschaften, welche ohne Blasensprung mit der Diagnose „vorzeitige Wehentätigkeit“ zwischen SSW 24+ und 34+ in die Klinik aufgenommen wurden. Hierbei wurden nur Frauen mit einer Zervixlänge von < 15 mm (vaginalsonografische Zervixlängenmessung) eingeschlossen. Der Cutoff von 15 mm wurde gewählt, um die Frauen zu identifizieren, die tatsächlich ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt hatten.

Die standardisierte Behandlung der historischen Kohorte (Jahre 2006-2007) lässt sich wie folgt beschreiben: Die in die Klinik aufgenommenen Patientinnen blieben entweder bis zu SSW 34+ oder bis zum Wehenstillstand hospitalisiert. Sie wurden kontinuierlich intravenös mit β_2 -Sympathomimetika (Fenoterol) be-

handelt. Alle in dieser Studie eingeschlossenen Frauen mit vorzeitigen Wehen $\leq 34+$ SSW bekamen Glukokortikoide (Betamethason), unabhängig von der Zervixlänge. Die Art des Antibiotikums (meistens Cefuroxim) wurde je nach Laborergebnis des vaginalen Abstrichs gewählt. Die Länge der Hospitalisierung hing v.a. von dem Gestationsalter und den Symptomen ab. Den Patientinnen wurde grundsätzlich Bettruhe verordnet. Der Hauptgrund für einen langen Krankenhausaufenthalt war der Gedanke, dass eventuell auftretende Probleme, welche die Patientinnen zu Hochrisiko-Patientinnen werden lassen könnten, stationär schneller behandelbar seien.

Die aktuelle Behandlungskohorte (Jahre 2014-2015) wurde bei Aufnahme in die Klinik zur Tokolyse mit einem oralen Calciumantagonisten (Nifedipin) behandelt. Die Tokolyse wurde nur für einen Zeitraum von ca. zwei Tagen verabreicht, um – bei der vorliegenden Zervixlänge von < 15 mm – diese Zeit zur Glukokortikoid-Gabe (Betamethason) für die Lungenreife des Feten zu nutzen. Anschließend wurde die Tokolyse gestoppt und nur dann wieder eingesetzt, wenn erneut zervixwirksame Wehen einsetzten. Zusätzlich bekamen die Patientinnen bis zu SSW 34+ vaginal Progesteron appliziert. Die Zervixlänge wurde bei Krankenhausaufnahme und am Ende des Aufenthaltes gemessen. Ein intravenöses Antibiotikum wurde nur dann eingesetzt, wenn Patientinnen klinische Infektionszeichen hatten oder die Zervixlänge < 5 mm betrug und keine Informationen vorlagen, ob die Patientinnen Gruppe B-Streptokokken positiv war. Bettruhe wurde nicht empfohlen, außer wenn ein Fruchtblasenprolaps vorlag. Das Ziel war es, die Patientinnen nur kurzfristig stationär zu behandeln und bei Sistieren der Wehentätigkeit wieder zu entlassen, außer es lagen ein Fruchtblasenprolaps oder Anzeichen einer intrauterinen Infektion vor.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die beiden Kohorten wurden hinsichtlich des mütterlichen Alters, der geburts-hilflichen Anamnese vorangegangener Schwangerschaften, der Vorgeschichte bezüglich der assistierten Reproduktionsmedizin, dem Gestationsalter und der Zervixlänge bei Aufnahme in die Klinik aufeinander abgestimmt.

Bei der Rekrutierung wurde darauf geachtet, dass nur Patientinnen in die Studie eingeschlossen wurden, die keinen Fruchtblasenprolaps hatten und die mit First-Line-Medikation behandelt wurden. Frauen mit schwerwiegenden Vorerkrankungen, vorangegangenen Frühgeburten in der Anamnese oder fetalen Anomalien wurden aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren Frauen mit einer Konisation in ihrer Vorgeschichte, einer aktuellen Behandlung mit einer Cerclage oder einem Zervix-Pessar.

2.3 Statistische Analyse

Die Ergebnisse sind als Mediane mit Interquartilsabstand in Klammern oder als Mittelwerte mit Standardabweichung in Klammern angegeben.

Bei normalverteilten Parametern wurden die Unterschiede zwischen den zwei Kohorten anhand eines t-Tests verglichen. Bei nicht normalverteilten Daten wurden ein Mann-Whitney-U-Test oder ein Chi-Quadrat-Test verwendet.

Um signifikante Zusammenhänge zwischen Parametern zu ermitteln, wurde eine Regressionsanalyse durchgeführt. Bei einem p-Wert $< 0,05$ wurde ein signifikanter Unterschied angenommen.

Die Analyse wurde mit Microsoft Excel für Mac 2011 (Redmond/ WA, USA), IBM SPSS Statistics, Version 25 (Armonk/NY, USA) und der Software JMP (Version 13.1.0, SAS Institute Inc., Cary, USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

Die Studienpopulation bestand – wie oben beschrieben – aus 110 Schwangerschaften. Hiervon lassen sich 55 Schwangerschaften zu der historischen Behandlungskohorte und 55 Schwangerschaften zu der aktuellen Behandlungskohorte zählen. In den aufgeführten Tabellen steht „aktuell“ stellvertretend für die aktuelle Behandlungskohorte bzw. die aktuellen Therapiemethoden und „historisch“ für die historische Kohorte bzw. die zu dieser Zeit üblichen Therapiemethoden (siehe Kapitel 2).

3.1 Deskriptive Parameter der Studienpopulation vor und während der Schwangerschaft

Tabelle 1 fasst verschiedene Parameter des Patientenkollektivs zusammen. Hierbei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Kohorten. Anschließend wird auf einige dieser Parameter und noch auf weitere erhobene Parameter der Studienpopulation genauer eingegangen.

Tabelle 1: Deskriptive Parameter der Studienpopulation (modifiziert nach [90])

Charakteristika	Aktuelle Kohorte n = 55	Historische Kohorte n = 55	P-Wert
Mütterliches Alter Mittelwert (SD)	29,5 (4,9)	29,5 (6,3)	0,987*
Gravidität, N (%)			
1-2	47 (85,5)	40 (72,7)	0,255***
3-4	5 (9,1)	10 (18,2)	
5-12	3 (5,4)	5 (9,1)	
Parität, N (%)			
0	46 (83,6)	38 (69,1)	0,199***
1	6 (10,9)	11 (20,0)	
2-4	3 (5,5)	6 (10,9)	
Frauen mit vorherigen Geburten zwischen SSW 34+ und 37+			
N (%)	1 (1,8)	1 (1,8)	1,000***
Frauen mit vorherigen Geburten < 34+ SSW			
N (%)	0 (0)	0 (0)	1,000***
Assistierte Reproduktionsmedizin			
N (%)	2 (3,6)	2 (3,6)	1,000***
Gestationsalter bei stationärer Aufnahme [SSW]			
Median (IQR)	29,6 (3,6)	29,9 (4,4)	0,63**
Zervixlänge bei stationärer Aufnahme [mm]			
Median (IQR)	12 (4,1)	12 (5,3)	0,34**

* T-Test, ** Mann-Whitney-U-Test, *** Chi-Quadrat-Test

3.1.1 Mütterliches Alter

Das mütterliche Alter zum Zeitpunkt der Geburt ist in beiden Gruppen sehr ähnlich: durchschnittlich 29,5 Jahre (SD 4,9 Jahre) in der aktuellen Behandlungskohorte und 29,5 Jahre (SD 6,3 Jahre) in der historischen Kohorte (siehe Tabelle 1). Dies ist auch in Abbildung 2 zu sehen: In der aktuellen Kohorte gab es im Gegensatz zur historischen Kohorte keine schwangeren Frauen unter dem 21. und über dem 40. Lebensjahr.

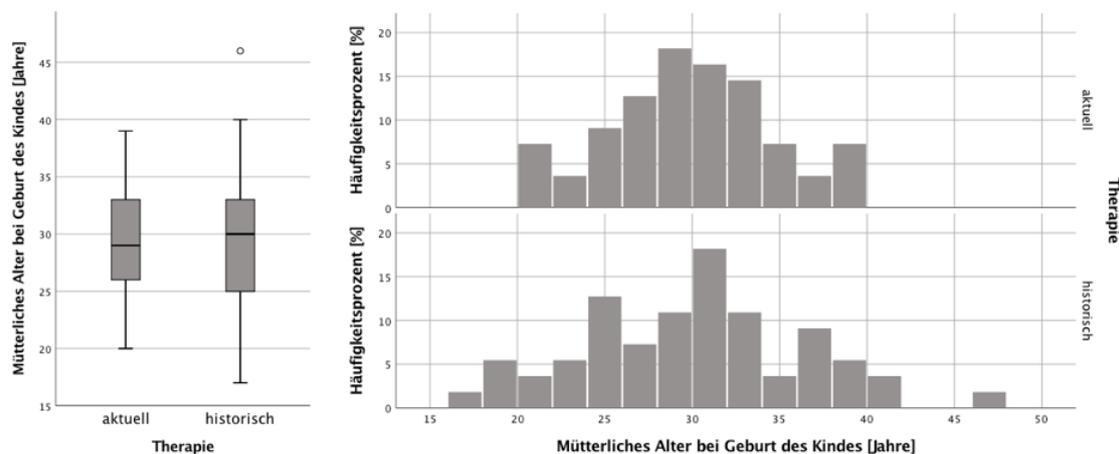


Abbildung 2: Mütterliches Alter bei der Geburt des Kindes

3.1.2 Graviditäten und Paritäten der Schwangeren

Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen die absoluten und relativen Häufigkeiten der Graviditäten und Paritäten der Schwangeren. Es zeigt sich, dass die große Mehrzahl der Frauen während dieser Studie zum ersten oder zweiten Mal schwanger waren: 86 % in der aktuellen Behandlungskohorte und 73 % in der historischen Kohorte (siehe Tabelle 2).

84 % der Frauen der aktuellen Behandlungskohorte und 69 % der historischen Kohorte hatten vor Studienbeginn noch kein Kind geboren (siehe Tabelle 3).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass prozentual die Anzahl der Graviditäten und Paritäten in der aktuellen Behandlungskohorte im Vergleich zur historischen Kohorte leicht abgenommen hat, allerdings stellt dies keinen signi-

signifikanten Unterschied zwischen den beiden Kohorten dar (p -Wert = 0,255 bzw. 0,199), siehe Tabelle 1.

Tabelle 2: Vergleich der Häufigkeiten der Graviditäten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Gravidität [Anzahl]	N (%)	N (%)
1-2	47 (86)	40 (73)
3-4	5 (9)	10 (18)
5-12	3 (5)	5 (9)

Tabelle 3: Vergleich der Häufigkeiten der Paritäten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Parität [Anzahl]	N (%)	N (%)
0	46 (84)	38 (69)
1	6 (11)	11 (20)
2-4	3 (5)	6 (11)

3.1.3 Körpergewicht und Nikotinkonsum der Schwangeren

Vergleicht man das Körpergewicht der Frauen vor dem Beginn der Schwangerschaft, so fällt auf, dass in beiden Kohorten die Mehrheit der Frauen ein Gewicht zwischen 50 und 70 Kilogramm aufwiesen (siehe Abbildung 3).

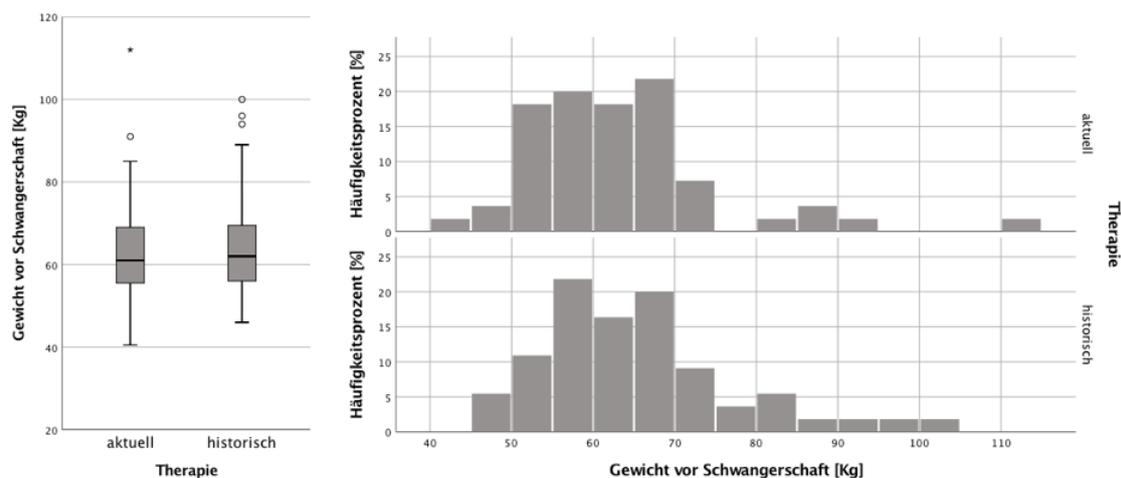


Abbildung 3: Gewicht der Schwangeren vor der Schwangerschaft

Tabelle 4 zeigt, in wie vielen Fällen der Risikofaktor Nikotinkonsum auftrat. Während in der historischen Kohorte noch 15 % der Schwangeren zu den Raucherinnen zählten, waren es in der aktuellen Kohorte nur noch 5 %.

Tabelle 4: Vergleich der Häufigkeiten des Nikotinkonsums zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Nikotin	N (%)	N (%)
ja	3 (5)	8 (15)
nein	52 (95)	47 (85)

3.1.4 Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus

Auch das mediane Gestationsalter der Schwangeren bei Aufnahme ins Krankenhaus ist vergleichbar (SSW 29,6 (IQR 3,6 SSW) in der aktuellen Behandlungskohorte bzw. SSW 29,9 (IQR 4,4 SSW) in der historischen Kohorte), siehe Tabelle 1.

Dies sieht man auch im folgenden Histogramm. Hier liegt die größte Klassenhäufigkeit bei Aufnahme ins Krankenhaus in der aktuellen Behandlungskohorte zwischen SSW 29+ und 30+ und in der historischen Kohorte zwischen SSW 29+ und 31+ (siehe Abbildung 4).

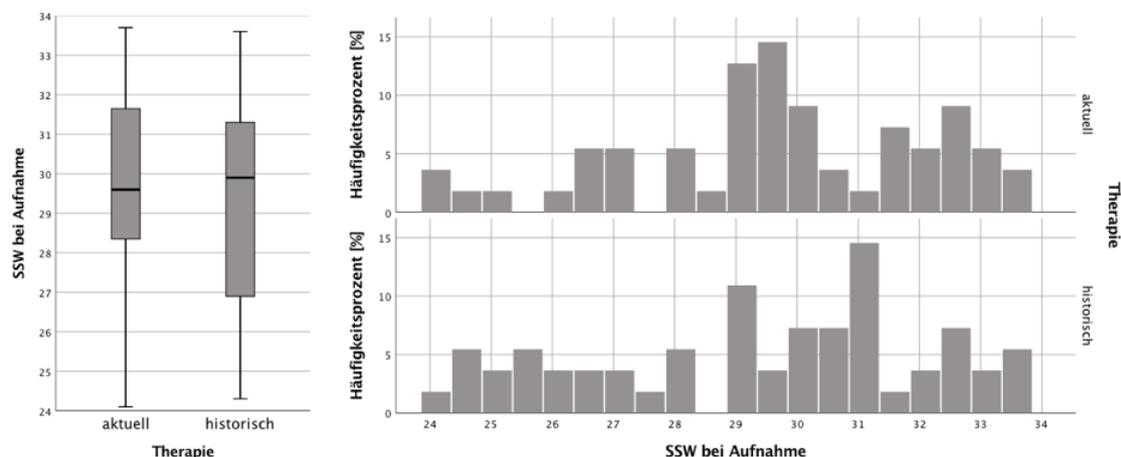


Abbildung 4: Vergleich des Gestationsalters bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

3.1.5 Zervixlänge bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus

Die mediane Zervixlänge bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus beträgt sowohl in der aktuellen Behandlungskohorte als auch in der historischen Kohorte jeweils 12 mm (IQR 4,1 mm bzw. 5,3 mm), siehe Tabelle 1.

Abbildung 5 zeigt die Zervixlänge in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus. Die Prüfung auf einen Zusammenhang der beiden Variablen in der historischen Kohorte (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = 0,04$; p-Wert = 0,75) und in der aktuellen Kohorte (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = -0,18$; p-Wert = 0,18) ergab jeweils keinen signifikanten Zusammenhang.

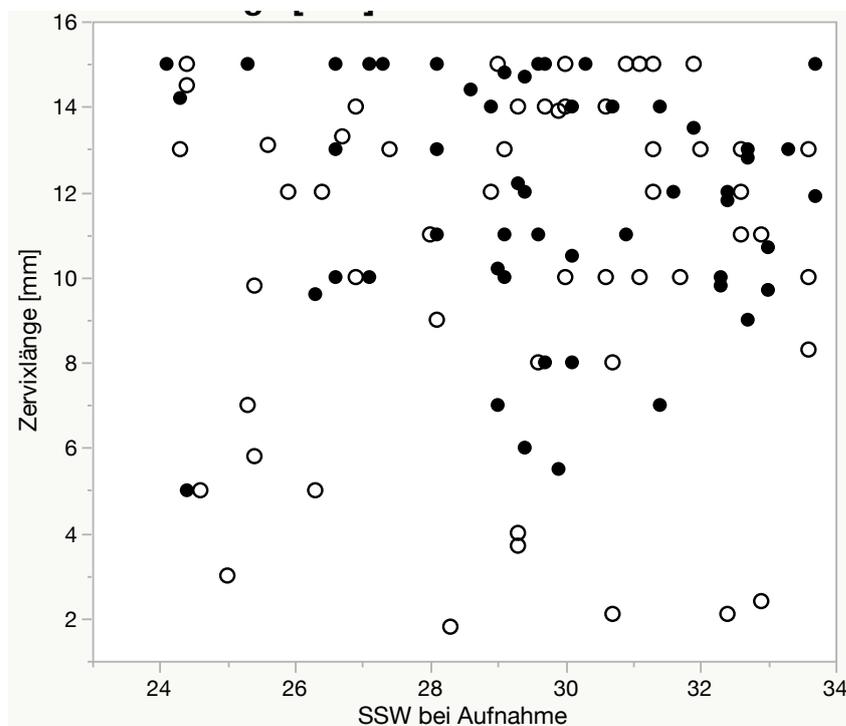


Abbildung 5: Darstellung der Zervixlänge in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich

3.1.6 Aufenthaltsdauer der Schwangeren im Krankenhaus und Wiederaufnahme ins Krankenhaus

Bei Betrachtung der Aufenthaltsdauer der Patientinnen im Krankenhaus fällt auf, dass die aktuelle Behandlungskohorte bei einem Median von 4 Tagen (IQR 3 Tage) wesentlich kürzer stationär war als die historische Kohorte bei einem Median von 20 Tagen (IQR 25 Tage), siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Vergleich der mittleren Liegetage im Krankenhaus zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Liegetage im Krankenhaus Median (IQR)	4 (3)	20 (25)

Genauer wird dies in Tabelle 6 und Tabelle 7 deutlich: Hier sieht man nicht nur, dass mit 84 % die große Mehrheit der Patientinnen der aktuellen Behandlungskohorte nur maximal eine Woche im Krankenhaus lag (siehe Tabelle 6), sondern auch, dass über 50 % dieser Schwangeren nur 4 Tage oder weniger im Krankenhaus verweilten (siehe Tabelle 7). Im Gegensatz dazu waren in der historischen Kohorte allein 35 % der Frauen über 29 Tage in stationärer Behandlung (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Häufigkeiten der Liegezeiten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte in Wochen

	Therapie	
	aktuell	historisch
Liegetage	N (%)	N (%)
1-7 Tage	46 (84)	11 (20)
8-14 Tage	5 (9)	11 (20)
15-21 Tage	3 (5)	8 (15)
22-28 Tage	1 (2)	6 (11)
> 29 Tage	0 (0)	19 (35)

Tabelle 7: Vergleich der Häufigkeiten der Liegezeiten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte unter acht Tagen

	Therapie	
	aktuell	historisch
Liegetage 1-7	N (%)	N (%)
1 Tag	2 (4)	0 (0)
2 Tage	7 (13)	3 (5)
3 Tage	12 (22)	0 (0)
4 Tage	16 (29)	2 (4)
5 Tage	3 (5)	3 (5)
6 Tage	4 (7)	1 (2)
7 Tage	11 (20)	46 (84)

Abbildung 6 zeigt, ob eine Patientin, die wegen vorzeitigen Wehen stationär im Krankenhaus gelegen hatte, zum wiederholten Mal in derselben Schwangerschaft mit vorzeitigen Wehen ins Krankenhaus aufgenommen werden musste. In der aktuellen Kohorte sind stets kurze Liegedauern zu beobachten, unabhängig davon, ob eine Wiederaufnahme erfolgte oder nicht. In der historischen Kohorte fällt auf, dass Patientinnen unabhängig von der Liegedauer wieder aufgenommen werden mussten, auch wenn diese deutlich länger als in der aktuellen Kohorte war. Dies ist an der vergleichbaren Höhe der Mediane und an der Tatsache, dass sich beide Verteilungsmuster in der historischen Kohorte deutlich überschneiden, abzulesen. Lediglich die Streubreite der Liegedauer der Patientinnen in der historischen Kohorte ohne Wiederaufnahme ist größer.

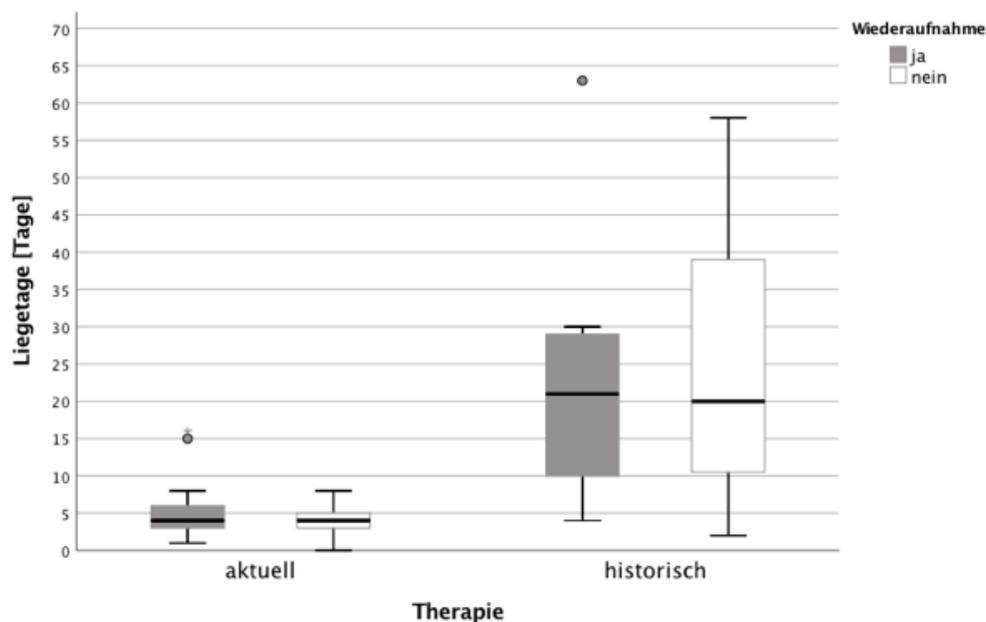


Abbildung 6: Vergleich der aktuellen und historischen Therapieart unter dem Aspekt der Wiederaufnahme der Patientinnen ins Krankenhaus im Verhältnis zur Liegedauer beim vorherigen Krankenhausaufenthalt

In Abbildung 7 ist die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Liegetage) in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus dargestellt. In der historischen Kohorte zeigte sich nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ($\rho = -0,5$; p-Wert = 0,0001) ein signifikanter negativer Zusammenhang der beiden Variablen, d.h. dass bei der historischen Kohorte die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus umso länger ist, je früher die Patientin ins Krankenhaus aufgenommen wurde. In der aktuellen Kohorte zeigte sich nach Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman ($\rho = -0,41$; p-Wert = 0,002) auch ein signifikanter negativer Zusammenhang der beiden Variablen, d.h. dass auch bei der aktuellen Kohorte die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus umso länger ist, je früher die Patientin ins Krankenhaus aufgenommen wurde. Die visuelle Analyse der Abbildung lässt erkennen, dass der Zusammenhang zwischen den beiden Variablen in der aktuellen Kohorte deutlich geringer ist als in der historischen Kohorte. Außerdem fällt in der visuellen Analyse auf, dass die historische Kohorte eine deutlich größere Streuung der Liegetage aufweist, während in der aktuellen Kohorte die Liegetage weniger Variabilität aufzeigen.

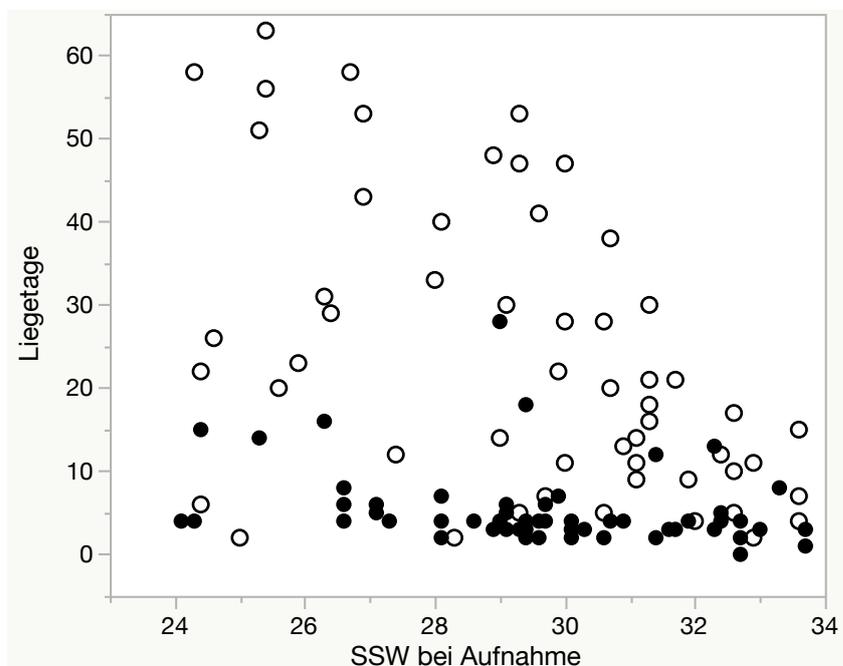


Abbildung 7: Darstellung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich [90]

3.1.7 Dauer der Tokolyse

Tabelle 8 vergleicht die Dauer der Tokolyse zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte. In der aktuellen Behandlungskohorte werden die vorzeitigen Wehen der Schwangeren bei einem Median von 2 Tagen (IQR 2 Tage) im Vergleich zur historischen Kohorte bei einem Median von 16 Tagen (IQR 20,75 Tage) wesentlich kürzer tokolytisch behandelt.

Tabelle 8: Vergleich der medianen Dauer der Tokolyse zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Dauer der Tokolyse [Tage] Median (IQR)	2 (2)	16 (20,75)

Abbildung 8 zeigt die Dauer der Tokolyse in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus. Auch hierbei werden die beiden Kohorten miteinander verglichen. Die historische Kohorte zeigt einen signifikanten gegensinnigen Zusammenhang zwischen der Dauer der Tokolyse und dem Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = -0,53$; p-Wert $< 0,0001$). Dies bedeutet, dass die Tokolyse in der historischen Kohorte tendenziell umso länger verabreicht wurde, je früher eine Patientin ins Krankenhaus aufgenommen wurde. In der aktuellen Behandlungskohorte zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Tokolyse und dem Gestationsalter (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = -0,17$; p-Wert = 0,22). Außerdem fällt in der visuellen Analyse auf, dass die historische Kohorte eine deutlich größere Streuung der Dauer der Tokolyse aufweist, während in der aktuellen Kohorte die Behandlungsdauer weniger Variabilität aufzeigt.

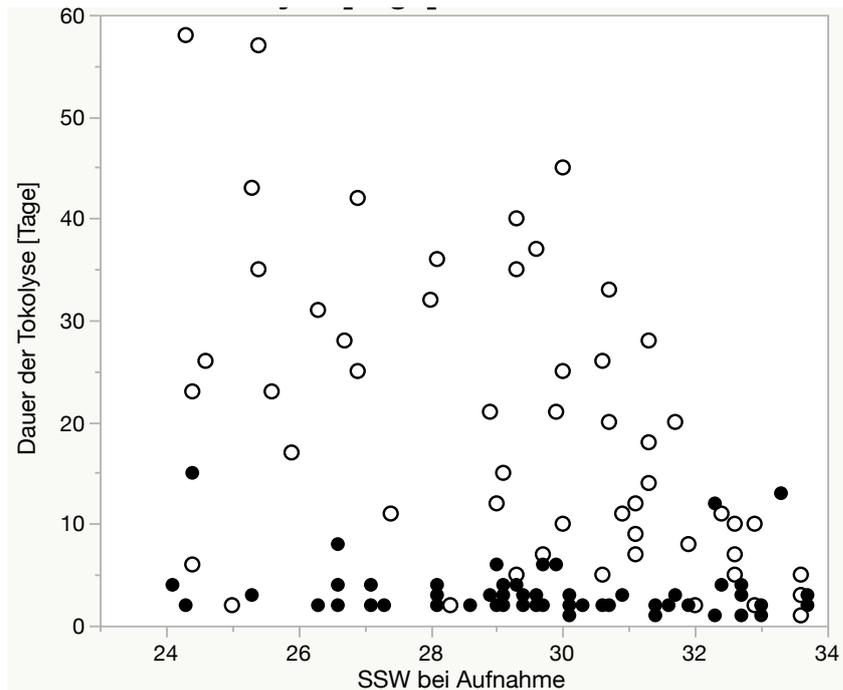


Abbildung 8: Darstellung der Dauer der Tokolyse in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich

3.1.8 Verabreichung von Antibiotika im Rahmen der Tokolyse

Tabelle 9 ist zu entnehmen, dass in der aktuellen Behandlungskohorte nur 6 Patientinnen (11 %) im Rahmen der Behandlung der vorzeitigen Wehen mit Antibiotika behandelt wurden. In der historischen Kohorte bekam vorerst jede Patientin ein Antibiotikum verabreicht. Davon erhielten es 31 Patientinnen (56 %) – d.h. über die Hälfte dieser Kohorte – über die gesamte Zeit bis zur Geburt.

Tabelle 9: Vergleich der Anzahl der mit Antibiotika therapierten Schwangeren zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Antibiotika-Therapie	N (%)	N (%)
ja	6 (11)	31 (56)
nein	49 (89)	24 (44)

3.2 Parameter nach oder zum Zeitpunkt der Geburt

Die folgende Tabelle fasst verschiedene Parameter zusammen, von denen einige im Anschluss genauer betrachtet werden. Bei den zwei zuerst genannten Parametern liegen statistisch signifikante Unterschiede vor (p-Wert < 0,05).

Tabelle 10: Parameter nach oder zum Zeitpunkt der Geburt (modifiziert nach [90])

Charakteristika	Aktuelle Kohorte n = 55	Historische Kohorte n = 55	P-Wert
Gestationsalter bei Geburt [SSW] Median (IQR)	37,4 (4,2)	35,9 (3,3)	0,006**
Geburt < 37+ SSW N (%)	20 (36,6)	35 (63,6)	0,004***
Geburtsgewicht des Kindes [kg] Mittelwert (SD)	2792 (698)	2615 (628)	0,163*
Arterieller pH des Kindes Median (IQR)	7,3 (0,1)	7,3 (0,1)	0,286*
Geburt per Kaiserschnitt (Sectios und Notsectios) N (%)	15 (27,3)	15 (27,3)	1,000***
Aufnahme in die Neonatologie N (%)	20 (36,4)	29 (52,7)	0,084***
Zeitintervall bis zur Entlassung von der Neonatologie [Tage] Median (IQR)	14 (13)	12 (11,5)	0,752**

* T-Test, ** Mann-Whitney-U-Test, *** Chi-Quadrat-Test

3.2.1 Gestationsalter bei Geburt und bei Aufnahme ins Krankenhaus

Wie in Tabelle 10 dargestellt, ist das mittlere Gestationsalter bei der Geburt in der aktuellen Kohorte mit einem Median von SSW 37,4 (IQR 4,2 SSW) signifikant höher als bei der historischen Kohorte mit einem Median von SSW 35,9 (IQR 3,3 SSW) (p-Wert = 0,006).

Bei Betrachtung des Histogramms sieht man, dass bei der aktuellen Behandlungskohorte die größte Klasse in SSW 37+ und bei der historischen Kohorte in SSW 34+ zu finden ist (siehe Abbildung 9).

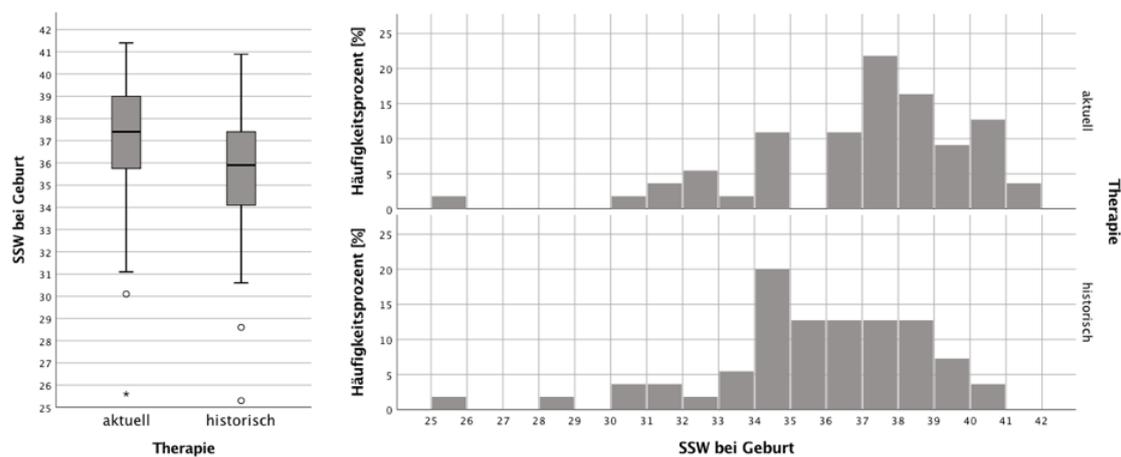


Abbildung 9: Vergleich des Gestationsalters bei Geburt zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

Abbildung 10 stellt das Gestationsalter bei Geburt in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme dar. Wie schon in Tabelle 10 beschrieben, ist auch hier gut zu sehen, dass die Geburt der Kinder in der aktuellen Behandlungskohorte signifikant später stattfindet (p -Wert = 0,006).

In beiden Kohorten zeigt sich in Abbildung 10 tendenziell, dass die Kinder, deren Mütter bei Krankenhausaufnahme ein jüngeres Gestationsalter aufwiesen, auch früher geboren werden. Dies ist in beiden Gruppen in ähnlicher Weise der Fall. Allerdings sind diese Erkenntnisse vorsichtig zu interpretieren, da die Prüfung auf einen Zusammenhang der beiden Variablen innerhalb der historischen Kohorte (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = 0,12$; p -Wert = 0,38) und innerhalb der aktuellen Kohorte (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = -0,05$; p -Wert = 0,72) keinen signifikanten Zusammenhang ergab.

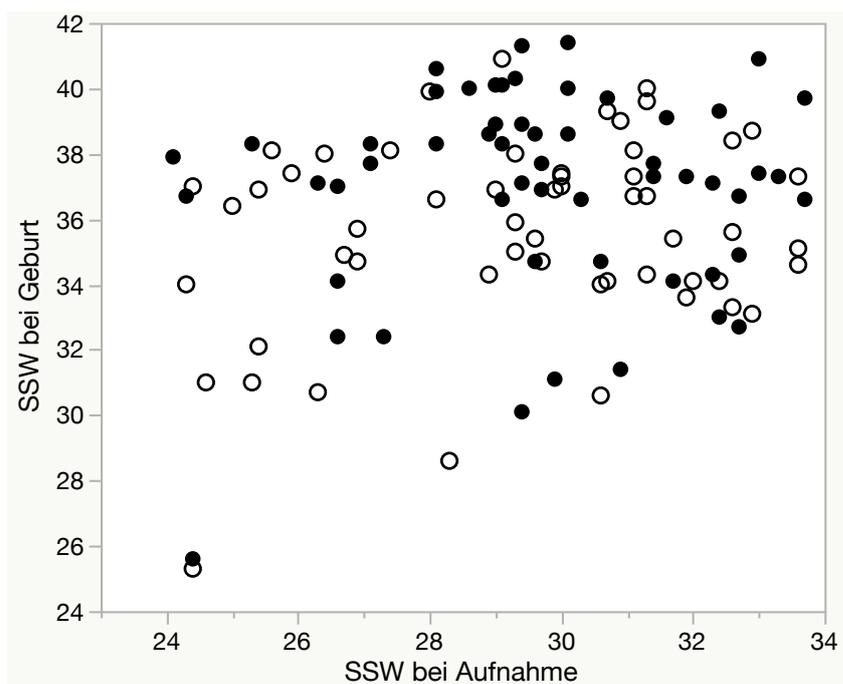


Abbildung 10: Darstellung des Gestationsalters bei Geburt in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme der Schwangeren ins Krankenhaus, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich [90]

Abbildung 11 verbildlicht, dass die mittlere Aufenthaltsdauer der Patientinnen im Krankenhaus in der aktuellen Behandlungskohorte mit einem Median von 4 Tagen (IQR 3 Tage) wesentlich kürzer war als die Aufenthaltsdauer in der historischen Kohorte mit einem Median von 20 Tagen (IQR 25 Tage), siehe Kapitel 3.1.6. Die Prüfung auf einen Zusammenhang der variablen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus und Gestationsalters bei Geburt zeigte weder in der aktuellen Kohorte (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = -0,12$; p-Wert = 0,37) noch in der historischen Kohorte (Korrelationskoeffizient nach Spearman $\rho = 0,03$; p-Wert = 0,81) einen signifikanten Zusammenhang.

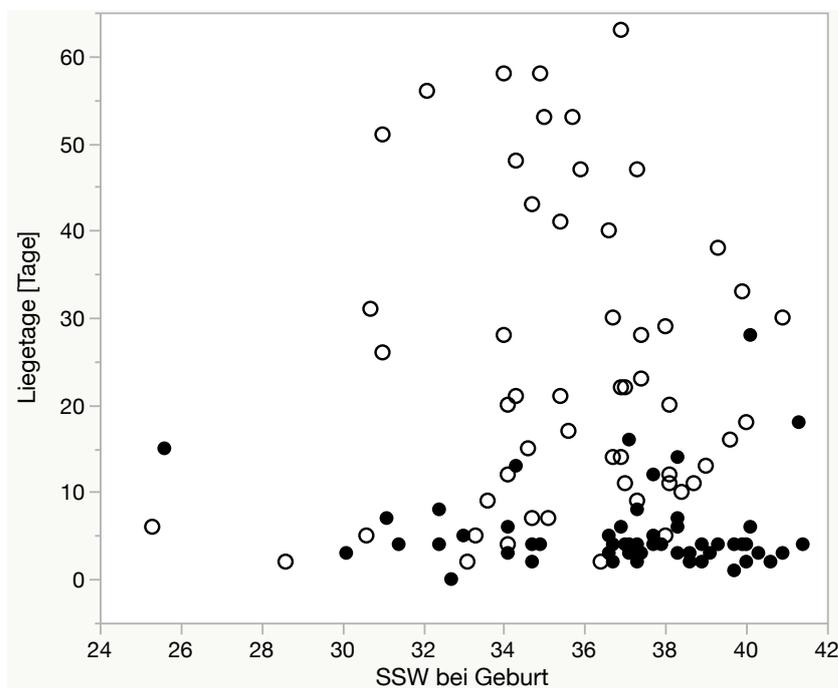


Abbildung 11: Darstellung der Aufenthaltsdauer im Krankenhaus gegenüber dem Gestationsalter bei Geburt, die aktuelle (●) und historische (○) Kohorte im Vergleich [90]

In der Frühgeborenenrate zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Während in der aktuellen Behandlungskohorte nur in 20 Fällen (36,4 %) eine Frühgeburt auftrat, waren es in der historischen Kohorte 35 Frühgeburten (63,6 %). Die Anwendung des Chi-Quadrat-Testes bestätigte, dass die Verteilung in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ist ($\chi^2 = 8,18$; p-Wert = 0,004).

Tabelle 11: Vergleich der Anzahl der Frühgeburten zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Frühgeburt	N (%)	N (%)
ja	20 (36,4)	35 (63,6)
nein	35 (63,6)	20 (36,4)

Abbildung 12 zeigt, dass in der aktuellen Kohorte die Schwangerschaften länger andauern als in der historischen Kohorte. Während in den ersten drei Wochen die Schwangerschaftsprolongation in den beiden Kohorten sehr ähnlich ist, zeigt sich in dem Zeitraum von drei bis elf Wochen seit der stationären Aufnahme der Schwangeren ein Unterschied zwischen beiden Kohorten, indem die Schwangerschaftsprolongation in der historischen Kohorte vergleichsweise stark abfällt.

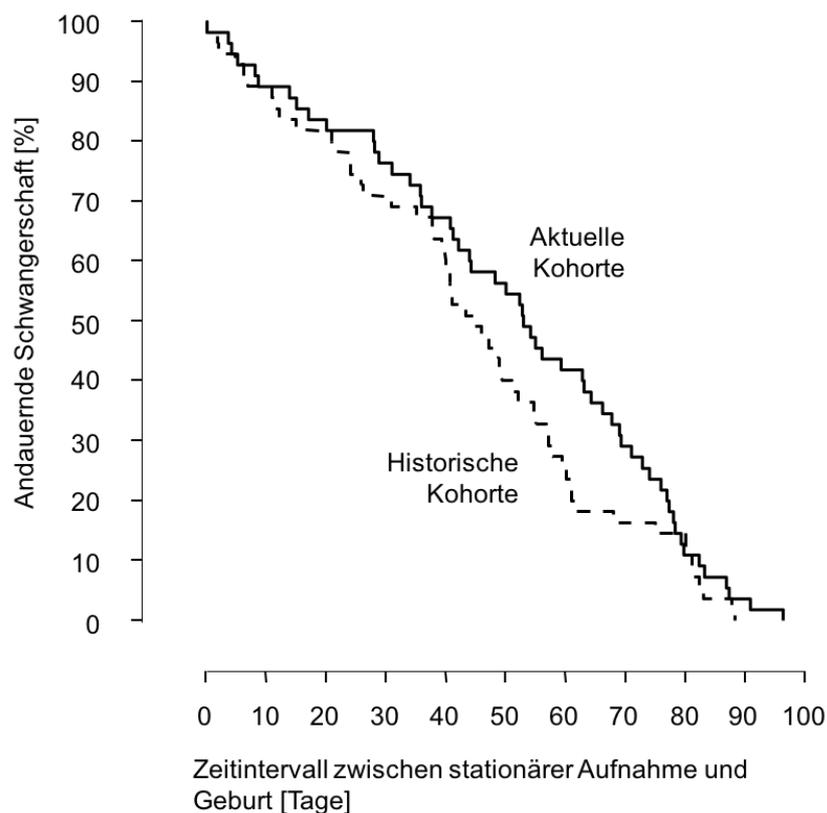


Abbildung 12: Darstellung des Anteils der andauernden Schwangerschaften in Prozent in Abhängigkeit von der Zeitspanne zwischen der stationären Aufnahme der Schwangeren und der Geburt in Tagen [90]

3.2.2 Geburtsgewicht und pH-Wert der Neugeborenen

Das durchschnittliche Geburtsgewicht der Kinder in der aktuellen Behandlungskohorte beträgt 2792 g (SD 698 g) und ist damit etwas höher als das, der historischen Kohorte mit 2615 g (SD 628 g), siehe Tabelle 10. Tabelle 12 ist zu entnehmen, dass das Geburtsgewicht in beiden Kohorten meistens zwischen 2000g und 3000g liegt. Die Verteilung der Gewichtsklassen ist in beiden Gruppen relativ ähnlich, allerdings zeichnet sich in der aktuellen Kohorte eine Tendenz zu höheren Geburtsgewichten ab.

Tabelle 12: Vergleich der Geburtsgewichte der Kinder zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
Kindsgewicht	N (%)	N (%)
< 1000g	1 (2)	1 (2)
1000-2000g	8 (15)	7 (13)
2000-3000g	23 (42)	32 (58)
3000-4000g	22 (40)	15 (27)
> 4000g	1 (2)	0 (0)

In Tabelle 13 sind die pH-Werte des Blutes der Neugeborenen aufgelistet. Im Vergleich zeigt sich eine ähnliche Verteilung. Die Mediane beider Kohorten liegen bei pH 7,3 (IQR jeweils 0,1), siehe Tabelle 10.

Tabelle 13: Vergleich der Blut-pH-Werte der Neugeborenen zwischen der aktuellen und der historischen Kohorte

	Therapie	
	aktuell	historisch
pH-Wert	N (%)	N (%)
pH 7	1 (2)	0 (0)
pH 7,1	3 (6)	1 (2)
pH 7,2	14 (26)	14 (26)
pH 7,3	30 (57)	34 (63)
pH 7,4	5 (9)	4 (7)
pH 7,5	0 (0)	1 (2)

3.2.3 Häufigkeiten der Geburtsmodi

Tabelle 14 zeigt die Häufigkeiten verschiedener Geburtsmodi in der aktuellen und in der historischen Kohorte im Vergleich (SPP steht für Spontangeburt; Sectio steht für Kaiserschnitt; VE steht für Vakuumextraktion/Saugglockenentbindung; Forceps steht für die Zangengeburt). Am häufigsten war in beiden Gruppen die Spontangeburt, gefolgt von Sectio und Vakuumextraktion. Notsectio und Forceps kamen nur in Ausnahmefällen vor. Die Anwendung des Chi-Quadrat-Testes bestätigte, dass diese Verteilung in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ist ($\chi^2 = 2,24$; p-Wert = 0,69).

Tabelle 14: Darstellung der Häufigkeiten verschiedener Geburtsmodi in der aktuellen und der historischen Kohorte im Vergleich

	Therapie	
	aktuell	historisch
Modus	N (%)	N (%)
Forceps	1 (2)	1 (2)
Notsectio	0 (0)	2 (4)
Sectio	15 (27)	13 (24)
SPP	33 (60)	32 (58)
VE	6 (11)	7 (13)

3.2.4 Maternale Nebenwirkungen

In der aktuellen Behandlungskohorte wurden keine schweren maternalen Nebenwirkungen auf Grund der Tokolyse festgestellt. In der historischen Kohorte trat in einem Fall ein Lungenödem nach der Einnahme von β_2 -Sympathomimetika auf.

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden zwei verschiedene Therapieprinzipien bei Patientinnen mit vorzeitigen Wehen zwischen SSW 24+ und 34+ ohne stattgefundenem Blasensprung und mit einer Zervixlänge < 15 mm miteinander verglichen.

Die Behandlung der historischen Kohorte aus den Jahren 2006 und 2007 ging mit einer langen Hospitalisierungszeit bis zum Stillstand der Wehen oder bis SSW 34+ einher. Dies bedeutete im Mittel 20 Tage stationärer Aufenthalt, in welchen Bettruhe verordnet wurde. Die Tokolyse erfolgte intravenös mit β_2 -Sympathomimetika (Fenoterol) über einen verhältnismäßig langen Zeitraum von im Mittel 16 Tagen. Oxytocin-Rezeptorantagonisten, wie intravenöses Atosiban, kamen in beiden Kohorten nur als zweite Wahl in Frage. Jede Patientin erhielt unabhängig von der Zervixlänge Glukokortikoide (Betamethason) zur Stimulation der fetalen Lungenreife. Auch ohne Nachweis einer Infektion erhielt in der historischen Kohorte jede Patientin prophylaktisch ein Antibiotikum, davon 56 % der Patientinnen über den gesamten Zeitraum bis zur Geburt.

Die Behandlung der aktuellen Kohorte aus den Jahren 2014 und 2015 bestand aus einer möglichst kurzen Hospitalisierungszeit von im Mittel vier Liegetagen. Bettruhe wurde nicht empfohlen. Die Tokolyse erfolgte oral mit Calciumantagonisten (Nifedipin) und nur für einen kurzen Zeitraum von im Mittel zwei Tagen. Dieser Zeitraum wurde zur Glukokortikoid-Gabe (Betamethason) für die Lungenreife des Feten genutzt, allerdings nur bei Patientinnen mit einer gemessenen Zervixlänge von < 15 mm. Da diese Zervixlänge ohnehin ein Einschlusskriterium für die Studie darstellte, erhielt jede der Patientinnen Glukokortikoide. Anschließend wurde die Tokolyse gestoppt und nur dann wieder eingesetzt, wenn erneut signifikant zervixwirksame Wehen einsetzten. Ein intravenöses Antibiotikum wurde nur dann verordnet, wenn Patientinnen klinische Infektionszeichen hatten oder die Zervixlänge < 5 mm betrug und keine Informationen vorlagen, ob die Patientinnen Gruppe B-Streptokokken positiv waren. Dies war nur bei 11 % der Patientinnen der Fall. Zusätzlich bekamen alle Patientinnen bis SSW 34+ vaginal Progesteron appliziert.

In dieser Arbeit liegt der Schwerpunkt weniger darin, die einzelnen Komponenten der beiden Therapieprinzipien zu vergleichen, sondern eher darin, das Outcome zu betrachten, welches aus der Summe der verschiedenen Therapiekomponenten resultierte. Nachdem die Frühgeburt eine der Hauptursachen für neonatale Morbidität und Mortalität in der Geburtsmedizin ist [1], ist es das Ziel, bei vorzeitigen Wehen die Therapie darauf auszurichten, dass die Geburt des Kindes so lange wie möglich verzögert wird, d.h. die Geburt möglichst erst nach SSW 37+ stattfindet. Der Unterschied zwischen dem mittleren Geburtsalter der Kinder in der historischen Kohorte (im Mittel SSW 35,9) und dem mittleren Gestationsalter der Kinder in der aktuellen Kohorte (im Mittel SSW 37,4) ist mit einer Differenz von 1,5 Wochen erheblich und statistisch signifikant (siehe Tabelle 10 und Kapitel 3.2.1 Abbildung 9). Unter dem Therapieprinzip der historischen Kohorte gab es insgesamt 63,6 % Frühgeburten, während unter dem aktuellen Therapieprinzip nur noch 36,4 % Frühgeburten auftraten; dieser Unterschied ist ebenfalls signifikant (siehe Tabelle 10 und Tabelle 11). Passend hierzu zeigte sich eine Tendenz zu einem höheren Geburtsgewicht der Kinder in der aktuellen Kohorte. Betrachtet man den Zeitverlauf zwischen der stationären Aufnahme und der Geburt der Kinder, so zeigte sich, dass die Prolongation der Schwangerschaften in den ersten drei Wochen nach Aufnahme in beiden Kohorten ähnlich erfolgreich verlief, dann aber bis zur elften Woche nach Aufnahme in der historischen Kohorte deutlich mehr Kinder zu früh geboren wurden (siehe Abbildung 12). Somit scheint der aktuelle Therapieplan insbesondere zwischen der dritten und elften Woche nach Beginn der Therapie seine Vorteile ausspielen zu können.

Aus den Ergebnissen der zugrunde liegenden Studie lassen sich keine Aussagen zu den ursächlichen Zusammenhängen, die zu den unterschiedlichen Outcomes führten, treffen. Dennoch könnten verschiedene Erklärungen der Schwangerschaftsprolongation im Mittel um 1,5 Wochen unter den aktuellen Therapieprinzipien zu Grunde liegen:

Obgleich es auf den ersten Blick sinnvoll zu sein scheint, dass sich Bettruhe und lange Hospitalisierung (Therapieprinzip der historischen Kohorte) auf Pati-

entinnen mit vorzeitigen Wehen positiv auswirken könnten bzw. es mehr Sicherheit bieten könnte bei eventuellen Komplikationen bereits im Krankenhaus zu sein, zeigen einige Studien, dass diese Maßnahmen im Gegenteil eher negative Auswirkungen haben können. So können dadurch potentiell unerwünschte maternale Komplikationen wie Krankenhausinfektionen, Thrombosen, Gewichtsverlust der Mutter und evtl. reduziertes Geburtsgewicht auftreten (siehe Kapitel 1.5.4). Zudem verursacht eine lange Hospitalisierungszeit höhere Kosten für das Gesundheitssystem. Auch sozio-ökonomische Probleme im häuslichen Umfeld können durch einen kürzeren Krankenhausaufenthalt eher vermieden werden.

Ein längerer Krankenhausaufenthalt kann auch Komplikationen wie z.B. ein Wiederauftreten von vorzeitigen Wehen nicht verhindern. Folgerichtig zeigte sich auch in der zugrunde liegenden Studie bei einer Prüfung des direkten Zusammenhangs zwischen den Liegetagen und dem Gestationsalter bei Geburt in beiden Kohorten keine signifikante Korrelation. Der kürzere Krankenhausaufenthalt war auch nicht mit einem schlechteren perinatalen Outcome assoziiert, was man beispielsweise an einem leichten Anstieg des Geburtsgewichts in der aktuellen Kohorte sieht. Dies passt zu den Ergebnissen der Apostel II Studie, in der ebenfalls eine kürzere Liegedauer ohne offensichtliche negative Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes beobachtet wurde [58,91,92].

In der aktuellen Kohorte wurden die Patientinnen nicht mehr über längere Zeit mit β_2 -Sympathomimetika, sondern stattdessen nur wenige Tage mit Calciumantagonisten behandelt. Die Tatsache, dass die aktuelle Kohorte das bessere Outcome zeigte, passt u.a. zu den Erkenntnissen von Flenady et al., welche in einer Cochrane Analyse zeigten, dass bei β_2 -Sympathomimetika im Vergleich zu Calciumantagonisten die Schwangerschaftsverlängerung geringer ist [34]. Ebenso zeigten Haas et al. in einer großen Metaanalyse, dass Calciumantagonisten und Prostaglandin-Synthesehemmer im Vergleich zu anderen Tokolytika mit höchster Wahrscheinlichkeit die beste Therapie von vorzeitigen Wehen sind und das neonatale und maternale Outcome verbessern [93]. β_2 -Sympathomimetika sollten nach einer aktuellen WHO-Empfehlung auch auf

Grund von häufig auftretenden maternalen Nebenwirkungen [33,35,36] nicht mehr zur Tokolyse verwendet werden [35]. Stattdessen wird der Einsatz von Calciumantagonisten oder Oxytocin-Rezeptorantagonisten empfohlen (siehe Kapitel 1.5.1.3). Hierzu passend traten in der aktuellen Kohorte der zugrunde liegenden Studie keine schweren maternalen Nebenwirkungen auf, während sich bei einer Mutter in der historischen Kohorte – nach Einnahme von β_2 -Sympathomimetika – ein Lungenödem entwickelte.

Was die Dauer der Tokolyse mit dem Calciumantagonisten in der aktuellen Kohorte angeht, war es das Ziel, die Patientinnen nur kurzfristig stationär zu behandeln und bei Sistieren der Wehen wieder zu entlassen. Es wurde sich also bewusst gegen eine Langzeittokolyse mit einem üblichen Tokolytikum entschieden. Passend hierzu zeigten verschiedene Metaanalysen keine Überlegenheit in der Schwangerschaftsprolongation oder im neonatalen Outcome durch eine Langzeittokolyse (siehe Kapitel 1.5.2).

Mehrere Metaanalysen zum Thema Erhaltungstokolyse mit vaginalem Progesteron nach einer erfolgreichen primären Hemmung von vorzeitigen Wehen durch andere Tokolytika kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen (siehe Kapitel 1.5.2.1). Die Applikation von vaginalem Progesteron könnte jedoch auch ein entscheidender Faktor gewesen sein, der zu dem besseren Outcome in der aktuellen Behandlungskohorte führte, da die historische Kohorte vergleichsweise kein vaginales Progesteron erhalten hatte.

Nachdem schon früher Studien gezeigt hatten, dass die generelle prophylaktische Antibiotika-Gabe bei vorzeitigen Wehen nicht zu einer Schwangerschaftsprolongation oder einem verbesserten neonatalen Outcome führt (siehe Kapitel 1.5.3), wurden in der aktuellen Behandlungsstrategie möglichst wenig Antibiotika verabreicht. Wie sich zeigte, könnte auch diese Therapie-Komponente dazu beigetragen haben, dass die Kinder später geboren wurden als in der historischen Kohorte.

Nikotinkonsum der Mutter während der Schwangerschaft zählt zu den bekannten Risikofaktoren für Frühgeburt und andere Komplikationen wie z.B. ein zu

geringes Geburtsgewicht der Kinder [4,8,94]. Das verbesserte Outcome ist daher möglicherweise nicht allein auf die unterschiedlichen Therapieregime zurückzuführen, sondern könnte auch durch den geringeren Raucherinnenanteil in der aktuellen Kohorte mitbedingt sein.

Mehrfach wurde in verschiedenen Studien belegt, dass Glukokortikoide zur Lungenreifeinduktion bei drohender Frühgeburt geeignet sind und dadurch das Risiko für neonatale Mortalität und Komplikationen wie das neonatale Atemnotsyndrom reduziert wird (siehe Kapitel 1.5.5). Wie die Cochrane Metaanalyse von Roberts et al. zusammenfasst, hatte sich diese Erkenntnis bereits vor Beginn der historischen Kohorte durchgesetzt [87]. Daher wurden beide Kohorten mit Glukokortikoiden behandelt.

In der zugrunde liegenden Studie konnte aufgezeigt werden, dass das Weglassen bzw. Verkürzen von bestimmten Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise eine kürzere Tokolyse oder möglichst keine Antibiotika-Gabe, zu einer längeren Schwangerschaftsdauer führt. Ob dieser Effekt durch eine Veränderung einer einzelnen Komponente, mehrerer Komponenten oder die Summe der Veränderungen aller Komponenten im Therapieplan erzielt wurde, wurde in der zugrunde liegenden Studie nicht untersucht und lässt sich daraus auch nicht ableiten. Auf der einen Seite ist dies kritisch zu bewerten, da in anderen wissenschaftlichen Studien zumeist nur ein einzelnes Therapieprinzip (z.B. nur Langzeittokolyse versus Kurzzeittokolyse) herausgegriffen und untersucht wird und dabei besser greifbarere Ergebnisse und dazu passende Erklärungen am Ende zu stehen scheinen. Auf der anderen Seite – und das spricht für die Herangehensweise der zugrunde liegenden Studie und dieser Arbeit – ist es vielleicht gar nicht möglich durch die Veränderung nur einer einzelnen Komponente des historischen Therapieschemas bei vorzeitigen Wehen die Schwangerschaftsdauer so zu verlängern, wie es in der aktuellen Kohorte der Fall war. Die Ätiologie der Frühgeburt ist multifaktoriell und es ist bis heute nicht im Detail verstanden welche pathophysiologischen Mechanismen zu vorzeitigen Wehen oder einem vorzeitigen Blasensprung führen [6].

Daher ist man gezwungen dieser Vielschichtigkeit auf mehreren Ebenen therapeutisch zu begegnen und sich wie in der aktuellen Kohorte von alten Therapieschemata, die bisher in der Geburtsmedizin üblich waren, zu lösen. Das Beispiel Kurzzeit- versus Langzeittokolyse zeigt, dass manchmal weniger mehr ist.

Ein weiterer Nachteil der zugrunde liegenden Studie und dieser Arbeit ist, dass sie retrospektiv ist. Auch wenn die Kohorten sorgfältig ausgewählt wurden, würde eine prospektive Studie stärkere Evidenz bieten. Aus ethischen Gründen ist jedoch nach heutigem medizinischem Wissensstand zu diesem Thema eine prospektive Studie nicht vertretbar.

Ein Vorteil der zugrundeliegenden Studie im Gegensatz zu multizentrischen Studien ist, dass es möglich war, zwei verschiedene Therapiepläne und deren Outcomes mit zwei gut vergleichbaren Kohorten – und dies obendrein im gleichen Institut – durchzuführen bzw. zu untersuchen. Hierdurch blieben auch die behandelnden Ärzte größtenteils dieselben – trotz der Tatsache, dass zwischen den Kohorten einige Jahre vergingen.

Da das aktuelle Behandlungsprotokoll leicht umzusetzen ist, ist es gut klinisch anwendbar und kann in der Zukunft hervorragend als eine Grundlage für die Therapie von vorzeitigen Wehen dienen. Solange jedoch auch unter dem aktuellen Behandlungsprotokoll noch über ein Drittel der Kinder zu früh geboren werden, ist auf diesem Gebiet dringend weitere Forschung notwendig.

Zudem ist es wichtig, sich auf die diagnostische Genauigkeit zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt zu konzentrieren – zum Beispiel durch die schnellere Unterscheidung geburtsrelevanter versus nicht-geburtsrelevanter vorzeitiger Wehen. Dies ist wichtig, um rechtzeitig überlegen zu können, wie und ob man überhaupt tokolytisch behandeln muss.

Die Diagnostik zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt beinhaltet unter anderem folgende Methoden: Die Kardiotokographie dient der Objektivierung der uterinen Kontraktionen und deren Frequenz sowie des fetalen Zustands [4]. Durch die vaginale Untersuchung ist mittels eines mikrobiologischen Zervixabstrichs und einer lokalen pH-Wert-Messung eine Infektionsdiagnostik möglich;

dies ist nicht unwesentlich, da Infektionen bekanntlich zur Ätiologie der Frühgeburt zählen [4,6,43] und das Vorliegen einer Infektion gegebenenfalls die Anwendung eines Antibiotikums im Rahmen der Tokolyse nötig macht (siehe Kapitel 1.5.3). Außerdem können bei der vaginalen Untersuchung biochemische Nachweistests von beispielsweise Fibronektin oder phosphoryliertem Insulinlike Growth Factor Binding Protein (pIIGFBP-1) durchgeführt werden (siehe Kapitel 1.4.2). Die palpatorische Zervixbeurteilung (vaginale Tastuntersuchung) ist eine etablierte Methode zur klinischen Beurteilung der Zervixreifung (siehe Kapitel 1.4.1). Hierzu kann der semiquantitative Pelvic-Score nach Bishop verwendet werden, welcher die Portiolage, die Portiokonsistenz, die Portiollänge, die Dilatation des Muttermundes und den Höhenstand des Kindes mit Punkten bewertet und darüber die Geburtsreife des Muttermundes bestimmt [95,96]. Der Bishop-Score hat sich auch für die Vorhersage einer Frühgeburt als hilfreich erwiesen [97]. Zur Objektivierung der Zervixreifung ist die vaginalsonographische Zervixlängenmessung eine sehr wichtige und etablierte Methode zur Unterscheidung geburtsrelevanter gegenüber nicht-geburtsrelevanter Wehen. Außerdem bietet sich, um bei einer Schwangeren mit Verdacht auf akutes Risiko einer Frühgeburt die Ätiologie abzuklären und um gegebenenfalls therapeutische Schritte einleiten zu können, auch eine abdominale fetale Sonographie unter anderem zur Bestimmung von Fruchtwassermenge und Detektion einer fetalen Wachstumsretardierung an. Eine Doppler-Sonographie der uteroplazentaren und fetoplazentaren Gefäße kann zum Ausschluss einer Plazentainsuffizienz und/oder einer fetalen Mangelversorgung durchgeführt werden [4]. Welche laut Honest et al. [11] nun die besten prädiktiven Faktoren für die Frühgeburt sind, ist ausführlich in Kapitel 1.4.1 beschrieben.

Insgesamt hat sich bisher kein einheitlicher klinischer Algorithmus für die Vielzahl der aufgezählten Untersuchungsmethoden zur Feststellung der Ätiologie der vorzeitigen Wehen und des Risikos für eine Frühgeburt durchgesetzt. Hierfür ein valides und in der Breite akzeptiertes System zu etablieren, wäre sehr hilfreich für ein zukünftig noch erfolgreicherer Management von vorzeitigen Wehen und drohender Frühgeburt.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Die Frühgeburt stellt eine der Hauptursachen für neonatale Morbidität und Mortalität dar. Eine Prävention wird u.a. durch die medikamentöse Behandlung von vorzeitigen Wehen erreicht und die Empfehlungen hierzu unterliegen einem ständigen Wandel. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität dieser Veränderungen anhand einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zu untersuchen.

Material und Methoden: Die dieser Arbeit zugrunde liegende Fall-Kontroll-Studie verglich das Outcome einer historischen (2006/2007) mit einer aktuellen (2014/2015) Kohorte aus Patientinnen, die sich mit vorzeitigen Wehen in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Tübingen vorstellten. Hierbei handelte es sich um Einlingsschwangerschaften zwischen SSW 24+ und 34+ und es wurden nur Frauen mit einer Zervixlänge < 15 mm eingeschlossen. Die Therapiepläne der beiden Kohorten unterschieden sich folgendermaßen: Die historische Kohorte wurde kontinuierlich intravenös mit β_2 -Sympathomimetika (Fenoterol) behandelt und blieb entweder bis zu SSW 34+ oder bis zum Wehenstillstand hospitalisiert. Die Frauen erhielten bei SSW \leq 34+ Glukokortikoide (Betamethason) zur Lungenreifeinduktion, unabhängig von der Zervixlänge. Häufig wurde ein Antibiotikum verabreicht, wobei dieses anhand des vaginalen Abstrichs ausgewählt wurde. Den Patientinnen wurde grundsätzlich Bettruhe verordnet. Die aktuelle Kohorte wurde mit einem oralen Calciumantagonisten (Nifedipin) behandelt. Die Tokolyse wurde nur für einen Zeitraum von ca. zwei Tagen verabreicht. Anschließend wurde bis zu SSW 34+ vaginal Progesteron appliziert. Das Ziel war es, die Patientinnen nur kurzfristig stationär zu behandeln und bei Sistieren der vorzeitigen Wehentätigkeit wieder zu entlassen. Wenn die Zervixlänge < 15 mm betrug erhielten die Patientinnen Glukokortikoide. Ein intravenöses Antibiotikum wurde nur sehr seltenen verordnet. Bettruhe wurde nicht empfohlen.

Ergebnisse: Die Studienpopulation bestand aus 110 Frauen, wobei jede Kohorte 55 Patientinnen enthielt. Das mediane Gestationsalter bei stationärer Aufnahme lag in der aktuellen Kohorte bei SSW 29,6 und in der historischen Ko-

horte bei SSW 29,9 (IQR 3,6 bzw. 4,4). Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war in der aktuellen Kohorte 4 Tage und in der historischen Kohorte 20 Tage (IQR 3 bzw. 25), während die mediane Dauer der Tokolyse jeweils 2 Tage gegenüber 16 Tage betrug (IQR 2 bzw. 20,75). In der aktuellen Behandlungskohorte wurden die Kinder im Mittel in SSW 37,4 und in der historischen Kohorte im Mittel in SSW 35,9 geboren (IQR 4,2 bzw. 3,3). Dies stellt mit einer Differenz von 1,5 Wochen einen signifikanten Unterschied dar (p-Wert = 0,006). Die Frühgeburtenrate war signifikant geringer: 36,4 % Frühgeburten in der aktuellen versus 63,6 % Frühgeburten in der historischen Kohorte (p-Wert = 0,004).

Schlussfolgerung: Das verbesserte Outcome wurde durch eine kurze Hospitalisierungszeit ohne Bettruhe, eine kurze Tokolyse mit oralen Calciumantagonisten, gefolgt von der Verabreichung von vaginalem Progesteron und einem sehr zurückhaltenden Einsatz von Antibiotika erreicht. Dies zeigt, dass das aktuelle Behandlungsprinzip effektiver ist, als das historische Behandlungsprinzip. Es fiel auf, dass das Weglassen bzw. Verkürzen von Therapiemaßnahmen der Gesundheit von Mutter und Kind durchaus zuträglich sein kann. Welche konkreten Unterschiede zwischen den Therapieprinzipien für das bessere Outcome ausschlaggebend waren, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht beantworten. Vielmehr zeigte sich, dass Veränderungen innerhalb mehrerer Therapie Säulen das bessere Outcome bedingten. Dies passt zu den Beobachtungen einer multifaktoriellen Ätiologie der Frühgeburt. Obwohl das Management vorzeitiger Wehen heutzutage wesentlich effektiver geworden ist, stellt die Frühgeburt nach wie vor eines der größten Probleme in der Geburtsmedizin dar, so dass weiterhin dringender Forschungsbedarf besteht. Um beispielsweise die Indikation zur Tokolyse rechtzeitig stellen zu können, ist es wichtig, zuverlässig zwischen geburtsrelevanten und nicht-geburtsrelevanten vorzeitigen Wehen unterscheiden zu können. Hierbei spielt unter anderem die vaginalsonographische Zervixlängenmessung eine herausragende Rolle. Ein einheitlicher klinischer Algorithmus für die Reihenfolge und Gewichtung der Untersuchungsmethoden und der daraus resultierenden Therapiemaßnahmen fehlt allerdings bislang und sollte Gegenstand intensiver Forschung sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Walker KF and Thornton JG (2016) Tocolysis and preterm labour. *Lancet* 387: 2068-2070.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J and Born Too Soon Preterm Birth Action G (2013) Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 10 Suppl 1: S2.
3. Bick D (2012) Born too soon: the global issue of preterm birth. *Midwifery* 28: 341-342.
4. Schlußner E (2013) Drohende Frühgeburt. *Dtsch Arztebl International* 110: 227-236.
5. Kirschner W, Halle H and Pogonke M-A (2008) Kosten der Früh- und Nichtfrühgeburten und die Effektivität und Effizienz von Präventionsprogrammen am Beispiel von BabyCare. *Prävention und Gesundheitsförderung* 4: 41.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD and Romero R (2008) Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 371: 75-84.
7. Flood K and Malone FD (2012) Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 17: 58-63.
8. Murphy DJ (2007) Epidemiology and environmental factors in preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21: 773-789.
9. Schneider H, Husslein P and Schneider KTM, Hrsg. (2016) *Die Geburtshilfe*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer: 307.
10. Xiao ZH, Andre P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V and Dehan M (2000) Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 90: 67-71.
11. Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ and Khan KS (2009) Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 13: 1-627.
12. Sotiriadis A, Kavvadias A, Papatheodorou S, Paraskevidis E and Makrydimas G (2010) The value of serial cervical length measurements for the prediction of threatened preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 148: 17-20.
13. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L and Nicolaides KH (2005) Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in

singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25: 353-356.

14. Wagner P, Sonek J, Heidemeyer M, Schmid M, Abele H, Hoopmann M and Kagan KO (2016) Repeat Measurement of Cervical Length in Women with Threatened Preterm Labor. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 76: 779-784.

15. Kagan KO, To M, Tsoi E and Nicolaides KH (2006) Preterm birth: the value of sonographic measurement of cervical length. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 113: 52-56.

16. Moore ML (1999) Biochemical markers for preterm labor and birth: what is their role in the care of pregnant women? *MCN Am J Matern Child Nurs* 24: 80-86.

17. Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, Macpherson C, Leveno KJ, Moawad AH, Sibai B, Heine RP, Ernest JM, Dombrowski MP, Miodovnik M, Wapner RJ, Iams JD, Langer O, O'Sullivan M J and Roberts JM (2000) Vaginal fetal fibronectin measurements from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 183: 469-475.

18. Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B and Nicolaides KH (2006) Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 27: 368-372.

19. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J and Rutanen EM (2001) Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 80: 546-551.

20. Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HC, Spaanderman ME, Bloemenkamp KW, Haak MC, Bolte AC, Vandebussche FP, Woiski MD, Bax CJ, Cornette JM, Duvet JJ, Nij Bijvank BW, van Eyck J, Franssen MT, Sollie KM, van der Post JA, Bossuyt PM, Opmeer BC, Kok M, Mol BW and van Baaren GJ (2016) Comparison of the Actim Partus test and the fetal fibronectin test in the prediction of spontaneous preterm birth in symptomatic women undergoing cervical length measurement. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 206: 220-224.

21. Conde-Agudelo A and Romero R (2016) Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 214: 57-73.

22. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2010) Leitlinie Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Stand August 2010. (Accessed 11.03.2017, at http://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015025_Medikamentose_Wehenhemmung_bei_drohender_Fruehgeburt/015025_2010.pdf)

23. Romero R, Dey SK and Fisher SJ (2014) Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 345: 760-765.

24. Haram K, Mortensen JH and Morrison JC (2015) Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28: 371-378.
25. Voigt F, Farrokh A, Franz C, Maass N, Stickeler E and Goecke TW (2016) Tokolyse – Update 2016. *Der Gynäkologe* 49: 201-211.
26. Schleußner E (2017) Medikamentöse Therapie bei drohender Frühgeburt. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg:265-270.
27. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG and Papatsonis DNM (2014) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. Wiley-Blackwell.
28. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study G (2001) Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *BJOG* 108: 133-142.
29. Wex J, Connolly M and Rath W (2009) Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation. *BMC Pregnancy Childbirth* 9: 23.
30. Wex J, Abou-Setta AM, Clerici G and Di Renzo GC (2011) Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 157: 128-135.
31. Hosli I, Sperschneider C, Drack G, Zimmermann R, Surbek D, Irion O, Swiss Society of O and Gynecology (2014) Tocolysis for preterm labor: expert opinion. *Arch Gynecol Obstet* 289: 903-909.
32. Fachinformation Partusisten® (Fenoterol) (Stand: Dezember 2014) Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein. Zulassungsnummer: 3362.00.00.
33. Neilson JP, West HM and Dowswell T (2014) Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004352.
34. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA and Carbonne B (2014) Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. Wiley-Blackwell.
35. (2015). Geneva.
36. Schleussner E, Moller A, Gross W, Kahler C, Moller U, Richter S and Seewald HJ (2003) Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 106: 14-19.
37. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, Harmark L, van Holsbeke CD, Duvetkot JJ, Schobben FF, Wolf H and Visser GH (2009) Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 338: b744.

38. Herzog S, Cunze T, Martin M, Osmer R, Gleiter C and Kuhn W (1999) Pulsatile vs. continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 85: 199-204.
39. Gaspar R and Hajagos-Toth J Calcium channel blockers as tocolytics: principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations.
40. van Vliet EO, Nijman TA, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, Woiski M, Bax CJ, Bloemenkamp KW, Scheepers HC, Jacquemyn Y, van Beek E, Duvekot JJ, Franssen MT, Papatsonis DN, Kok JH, van der Post JA, Franx A, Mol BW and Oudijk MA (2016) Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 387: 2117-2124.
41. Macones GA, Marder SJ, Clothier B and Stamilio DM (2001) The controversy surrounding indomethacin for tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 184: 264-272.
42. Schmidt RF, Lang F and Heckmann M, Hrsg. (2011) *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Ausg. Berlin Heidelberg: Springer: 34.
43. Goldenberg RL, Hauth JC and Andrews WW (2000) Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 342: 1500-1507.
44. Rinaldi SF, Hutchinson JL, Rossi AG and Norman JE (2011) Anti-inflammatory mediators as physiological and pharmacological regulators of parturition. *Expert Rev Clin Immunol* 7: 675-696.
45. American College of O and Gynecologists' Committee on Practice B-O (2016) Practice Bulletin No. 171: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 128: e155-164.
46. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, Dos Santos RA, Kumar S, Souza JP and Flenady V (2015) Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001992.
47. Moise KJ, Jr., Ou CN, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C and Carpenter RJ, Jr. (1990) Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 162: 549-554.
48. Abou-Ghannam G, Usta IM and Nassar AH (2012) Indomethacin in pregnancy: applications and safety. *Am J Perinatol* 29: 175-186.
49. Dudley DK and Hardie MJ (1985) Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. *Am J Obstet Gynecol* 151: 181-184.
50. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW and Golichowski AM (2009) Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 113: 585-594.
51. Amin SB, Sinkin RA and Glantz JC (2007) Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 197: 486 e481-410.

52. Moise KJ, Jr. (1993) Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1350-1353.
53. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R and Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial G (2007) Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 196: 37 e31-38.
54. Conde-Agudelo A and Romero R (2013) Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 209: 551 e551-551 e518.
55. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ and Middleton P (2014) Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001060.
56. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S and Rouse D (2009) Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004661.
57. Elliott JP and Morrison JC (2013) The evidence regarding maintenance tocolysis. *Obstet Gynecol Int* 2013: 708023.
58. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, Duvekot JJ, van Eyck J, Franssen MT, de Groot CJ, Kok JH, Kwee A, Merien A, Nij Bijvank B, Opmeer BC, Oudijk MA, van Pampus MG, Papatsonis DN, Porath MM, Scheepers HC, Scherjon SA, Sollie KM, Vijgen SM, Willekes C, Mol BW, van der Post JA, Lotgering FK and Group A-IS (2013) Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA* 309: 41-47.
59. van Vliet E, Dijkema GH, Schuit E, Heida KY, Roos C, van der Post J, Parry EC, McCowan L, Lyell DJ, El-Sayed YY, Carr DB, Clark AL, Mahdy ZA, Uma M, Sayin NC, Varol GF, Mol BW and Oudijk MA (2016) Nifedipine maintenance tocolysis and perinatal outcome: an individual participant data meta-analysis. *BJOG* 123: 1753-1760.
60. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL and Delke I (1999) Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 181: 484-490.
61. Chawanpaiboon S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US and Dowswell T (2014) Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes. Wiley-Blackwell.
62. Han S, Crowther CA and Moore V (2013) Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Wiley-Blackwell.

63. Papatsonis DN, Flenady V and Liley HG (2013) Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*: CD005938.
64. Navathe R and Berghella V (2016) Progesterone as a tocolytic agent for preterm labor: a systematic review. *Curr Opin Obstet Gynecol* 28: 464-469.
65. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW and Trial P (2011) Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38: 18-31.
66. Diedrich K (2007) *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer: 343.
67. Schneider H, Husslein P and Schneider KTM, Hrsg. (2016) *Die Geburtshilfe*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer: 634.
68. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW and Hassan SS (2016) Vaginal progesterone decreases preterm birth \leq 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48: 308-317.
69. Palacio M, Ronzoni S, Sanchez-Ramos L and Murphy KE (2016) Progesterone as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 128: 989-1000.
70. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Latorra C, Hosli I, Fernandez D, Surbek D, Huespe M, Drack G, Bunader A, Rouillier S, Lopez de Degani G, Seidenstein E, Prentl E, Anton J, Krahenmann F, Nowacki D, Poncelas M, Nassif JC, Papera R, Tuma C, Espoile R, Tiberio O, Breccia G, Messina A, Peker B, Schinner E, Mol BW, Kanterewicz L, Wainer V, Boulvain M, Othenin-Girard V, Bertolino MV, Irion O and group Pt (2015) Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG* 122: 80-91.
71. Suhag A, Saccone G and Berghella V (2015) Vaginal progesterone for maintenance tocolysis: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol* 213: 479-487.
72. Smaill F (2007) Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21: 439-450.
73. Swadpanich U, Lumbiganon P, Prasertcharoensook W and Laopaiboon M (2008) Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006178.

74. Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti A and Offenbacher S (2007) Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 78: 833-841.
75. Bowes WA (2009) The role of antibiotics in the prevention of preterm birth. *F1000 Med Rep* 1.
76. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S and Badawi N (2013) Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Wiley-Blackwell.
77. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W and Group OC (2001) Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 357: 989-994.
78. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A and Taylor DJ (2008) Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 372: 1319-1327.
79. King J and Flenady V (2002) Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000246.
80. Subramaniam A, Abramovici A, Andrews WW and Tita AT (2012) Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2012: 157159.
81. Kenyon S, Bouvain M and Neilson JP (2010) Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001058.
82. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM and Bergel E (2015) Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. Wiley-Blackwell.
83. Maloni JA, Brezinski-Tomasi JE and Johnson LA (2001) Antepartum bed rest: effect upon the family. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 30: 165-173.
84. Maloni JA (2011) Lack of evidence for prescription of antepartum bed rest. *Expert Rev Obstet Gynecol* 6: 385-393.
85. Crowther CA and Han S (2010) Hospitalisation and bed rest for multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD000110.
86. Bigelow CA, Factor SH, Miller M, Weintraub A and Stone J (2016) Pilot Randomized Controlled Trial to Evaluate the Impact of Bed Rest on Maternal and Fetal Outcomes in Women with Preterm Premature Rupture of the Membranes. *Am J Perinatol* 33: 356-363.
87. Roberts D and Dalziel SR (2006) Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Wiley-Blackwell.

88. Schneider H, Husslein P and Schneider KTM, Hrsg. (2016) Die Geburtshilfe. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer 289-291.
89. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P and Crowther CA (2013) Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*: CD006764.
90. Wagner P, Sonek J, Abele H, Sarah L, Hoopmann M, Brucker S, Wu Q and Kagan KO (2017) Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. *Arch Gynecol Obstet* 296: 27-34.
91. Roos C, Scheepers LH, Bloemenkamp KW, Bolte A, Cornette J, Derks JB, Duvet HJ, van Eyck J, Kok JH, Kwee A, Merien A, Opmeer BC, van Pampus MG, Papatsonis DN, Porath MM, van der Post JA, Scherjon SA, Sollie K, Spaanderman ME, Vijgen SM, Willekes C, Mol BW and Lotgering FK (2009) Assessment of perinatal outcome after sustained tocolysis in early labour (APOSTEL-II trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 9: 42.
92. Lange TS, Roos C, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Duvet JJ, Franssen MT, Kok M, Oudijk MA, Porath MM, van der Post JA and Mol BW (2015) Impact of a randomized trial on maintenance tocolysis on length of hospital admission of women with threatened preterm labor in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 186: 8-11.
93. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ and Welton NJ (2012) Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 345: e6226.
94. Tong VT, England LJ, Rockhill KM and D'Angelo DV (2017) Risks of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Infants: Effects of Nondaily and Low-Intensity Daily Smoking During Pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 31: 144-148.
95. Schneider H, Husslein P and Schneider KTM, Hrsg. (2016) Die Geburtshilfe. 5. Aufl. Berlin Heidelberg: Springer 750.
96. Bishop EH (1964) Pelvic Scoring for Elective Induction. *Obstet Gynecol* 24: 266-268.
97. Newman RB, Goldenberg RL, Iams JD, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, Thom E, Miodovnik M, Caritis SN, Dombrowski M, National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units N (2008) Preterm prediction study: comparison of the cervical score and Bishop score for prediction of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 112: 508-515.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan durchgeführt.

Die Konzeption der zugrunde liegenden Studie erfolgte ebenfalls durch Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan. Die Daten wurden in der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Rahmen der Routinediagnostik erhoben. Die Datenrecherche erfolgte durch Philipp Wagner und mich.

Der Großteil der statistischen Auswertung der Daten erfolgte durch mich unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan und Beratung durch das Tübinger Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie Tübingen.

Die Erstellung aller in der Dissertation vorkommenden Abbildungen und Tabellen erfolgte durch meine Person, sofern im Text nicht anders angegeben.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ein Teil der in diese Dissertation eingeflossenen Daten wurde in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Wagner P, Sonek J, Abele H, Sarah L, Hoopmann M, Brucker S, Wu Q and Kagan KO (2017) Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. Arch Gynecol Obstet 296: 27-34.

Die vorgelegte Dissertation ist deutlich weiterführender und beruht zum Großteil auf bisher unveröffentlichten Daten. Ich bin Koautorin des Papers, wobei es bei der namentlichen Nennung eine Verwechslung gab (Sarah L anstatt Löffler S).

Tübingen, den 19. März 2018

8 Veröffentlichungen

Ein Teil der in diese Dissertation eingeflossenen Daten wurde in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Wagner P, Sonek J, Abele H, Sarah L, Hoopmann M, Brucker S, Wu Q and Kagan KO (2017) Effectiveness of the contemporary treatment of preterm labor: a comparison with a historical cohort. Arch Gynecol Obstet 296: 27-34.

Ich bin Koautorin des Papers, wobei es bei der namentlichen Nennung eine Verwechslung gab (Sarah L anstatt Löffler S).

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. D. Wallwiener, der mir als Leiter der Universitäts-Frauenklinik ermöglicht hat, dort zu promovieren.

Ein großer Dank geht an meinen Doktorvater Professor Dr. K. O. Kagan. Seit meinem Studienbeginn in der Humanmedizin begleitete er mich als regulärer Studienpate und ermutigte mich, eine Doktorarbeit zu schreiben. Für die sehr gute wissenschaftliche und methodische Unterstützung und ein jederzeit offenes Ohr bedanke ich mich herzlich.

Außerdem gilt mein Dank allen PatientInnen, ÄrztInnen und weiteren MitarbeiterInnen, die an der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie teilnahmen, welche meiner Arbeit zugrunde liegt. Frau Dr. A. Naumann und Frau Dr. L. Serna aus dem Tübinger Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie danke ich für ihre Unterstützung in Fragen der Statistik. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle auch herzlich Dominik Wabersich danken, der mir als Freund mit Geduld und viel Verständnis zu einigen statistischen Geistesblitzen verhalf.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Mutter, Frau Dipl. Ing. Dorothea Loeffler, die mich in meinem Leben bisher immer unterstützt hat. Ohne ihren seelischen und finanziellen Rückhalt hätte ich weder Abitur machen, noch meine zwei Ausbildungen abschließen oder Medizin studieren können. Du warst die erste, die mich dazu ermutigte, eine Doktorarbeit zu schreiben und gabst mir die Energie, sie durchzuziehen. Danke, dass Du immer für mich da bist.

Meinem Vater, Dipl. Ing. Hans-Jürgen Burkart, sei an dieser Stelle für alle Anrufe und Gespräche über mein Befinden während meiner Dissertation gedankt („... und, wie läuft's?“). Ich freue mich immer, wenn Du an dem, was mich gerade beschäftigt, teilhast. Danke für Deine Unterstützung.

Schließlich danke ich von Herzen meinem Freund Niko Quaas für sein Verständnis, dass ich so viel am Schreibtisch saß und für die Kraft, die er mir gab. Danke für Deine unermüdliche moralische Unterstützung, die technische Hilfe und die Geduld beim Korrekturlesen sowie die immer guten Denkanstöße.