



- 3 Pränatal- und Geburtsmedizin
- 3.3 Schwangerschaft
- 3.3.1 Medikamentöse Wehenhemmung

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Board für Pränatal- und Geburtsmedizin

Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt

AWMF 015/025 (S1)

Inhalt

1. Präambel
2. Evidenzniveau und Empfehlungsgrad
3. Einleitung
4. Indikationen und Kontraindikationen der Tokolyse
 - 4.1 Indikationen zur medikamentösen Tokolyse
 - 4.2 Kontraindikationen
5. Empfehlungen zur Tokolyse
6. Empfohlene additive Maßnahmen bei vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen 24 und 34 SSW
7. Anhang 1: Gebräuchliche Tokolytika
8. Anhang 2: Charakteristika der einzelnen Tokolytika
 - 8.1 Betasympathikomimetika
 - 8.2 Oxytocin-Antagonisten
 - 8.3 Kalziumantagonisten
 - 8.4 Magnesiumsulfat
 - 8.5 Prostaglandinsynthesehemmer
 - 8.6 NO-Donatoren
9. Anhang 3: Off-Label-Use von Medikamenten
10. Literatur

1. Präambel

Diese Empfehlungen wurden als Stufe-I-Leitlinie von einer Expertenkommission der Arbeitsgemeinschaft für materno-fetale Medizin (AGMFM) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) erarbeitet (s. Namensliste). Sie dienen dazu, die derzeitige Anwendung der medikamentösen Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit in der Klinik zu aktualisieren und Patientinnen mit vorzeitiger Wehentätigkeit Informationen zur effektivsten und nebenwirkungsärmsten Therapie zu übermitteln. Es ist nicht beabsichtigt, starre Vorgaben zur medikamentösen Tokolyse zu geben, sondern den Korridor aufzuzeigen, innerhalb dessen die Verwendung von Tokolytika bei vorzeitiger Wehentätigkeit dem derzeitigen Stand der Wissenschaft und der „guten klinischen Praxis“ entspricht. Die Empfehlungen sind unter Berücksichtigung individueller Patientinnenbedürfnisse,

den wirtschaftlichen Möglichkeiten und Grenzen der durchführenden Institutionen und den individuellen Erfahrungen der ärztlichen Fachpersonen anzuwenden. Diese Empfehlungen lösen die „Empfehlungen zur Tokolyse“ vom April 2000 (AWMF-Leitlinie Nr 015/025) ab. Immer wenn es möglich war, wurde die wissenschaftliche Evidenz der Aussage mit Evidenzgrad und Empfehlungen mit dem Empfehlungs niveau angegeben. Die Cochrane Library und das Cochrane Controlled Trial Register Issue und die darin aufgeführten systematischen Reviews wurden für die Einstufung in Evidenzgrade herangezogen. Daneben wurde eine Suche in Medline 1966–2005 zu relevanten Studien durchgeführt.

2. Evidenzniveau und Empfehlungsgrad

Tabelle 1: Klassifikation des Evidenzgrades (LOE).

Ia	Evidenz aufgrund der Metaanalyse randomisiert kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aus mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie
Iia	Evidenz aus mindestens einer gut konzipierten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
Iib	Evidenz aus mindestens einer gut konzipierten experimentellen Studie
III	Evidenz aus gut konzipierten, nicht experimentellen, beschreibenden Untersuchungen, Korrelationsuntersuchungen und Fallstudien
IV	Evidenz von Expertengremienreports oder –meinungen und/oder klinische Erfahrungen anerkannter medizinischer Experten auf diesem klinischen Gebiet

Tabelle 2: Empfehlungsgrad (EG).

A	Benötigt mindestens eine randomisierte Untersuchung unter weiterer wissenschaftlicher Literatur mit guter Qualität und Konsistenz, die die Empfehlung unterstützt (Evidenzniveau Ia, Ib)
B	Benötigt kontrollierte Studien, aber keine randomisierten Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, Iib, III)
C	Entspricht der Meinung der Expertenkommission

3. Einleitung

Die perinatale Mortalität sowie die Morbidität des Feten und Neugeborenen sind entscheidende Endpunkte, an denen heute die Qualität der modernen Perinatalmedizin gemessen werden muss. Frühgeburten haben mit über 70% einen erheblichen Anteil an der perinatalen Sterblichkeit sowie auch an der Erkrankung des Neugeborenen, und insbesondere die Zahl der sehr kleinen oder frühen Frühgeburten hat in den letzten Jahren ständig zugenommen.

Neben der hohen Mortalität ist bei sehr kleinen Frühgeburten das beträchtliche Risiko für die Entwicklung von schwerwiegenden Langzeitschäden beunruhigend. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen spontan eintretenden Frühgeburten, die sich durch typische Symptome wie vorzeitige Wehen, einen vorzeitigen Blasenprung oder aber auch vaginale Blutungen ankündigen, und induzierten Frühgeburten. Unter der induzierten Frühgeburt versteht man die vorzeitige Schwangerschaftsbeendigung wegen Pathologie des Feten oder aber aufgrund von mütterlicher Erkrankung.

Die Ursachen einer Frühgeburt sind vielschichtig und können in vier Hauptkategorien unterteilt werden:

- ascendierende Infektionen,

- Störungen der Plazentation und Entwicklung der Plazenta,
- Uteruspathologien sowie
- fetale Ursachen wie Fehlbildungen und Mehrlinge.

Fetale Erkrankungen sind häufig Folge anderer Ursachen wie insbesondere aszendierende Infektionen und Störungen der Plazentation.

Umfangreiche Bemühungen um die Problematik der Frühgeburt haben zu der Entwicklung einer Reihe von therapeutischen und prophylaktischen Ansätzen geführt (z.B. Cerclage, Progesteronbehandlung, Tokolyse), wobei keine dieser Maßnahmen als kurativ im Sinne einer Beseitigung der Ursachen und damit der Verhinderung der drohenden Frühgeburt bezeichnet werden kann.

Die mit der Einführung potenter Medikamente zur Hemmung von Kontraktionen des Myometriums verbundenen Erwartungen, wie eine substantielle Senkung der Frühgeburtenrate, haben sich nicht erfüllt. Dafür gibt es im Wesentlichen zwei Erklärungen:

- Der Anteil der Frühgeburten, bei denen eine Verlängerung der Schwangerschaft bis zu 37 SSW wünschenswert wäre, beträgt weniger als ein Drittel der Frühgeburten.
- Die Mehrzahl der prospektiv randomisierten Studien zeigt, dass bei vorzeitiger Wehentätigkeit auch bei Fehlen von erkennbarer mütterlicher oder fetaler Pathologie eine Verlängerung der Schwangerschaft um mehr als zwei bis sieben Tage gegenüber Placebo nicht sicher gelingt.

Eine Reihe verschiedener Medikamente wird zur Tokolyse eingesetzt. Derzeit sind dies Betasympathomimetika, Oxytocin-Rezeptorantagonisten, Kalziumantagonisten, Magnesium, Prostaglandinsynthesehemmer und NO-Donatoren. Diese Substanzen unterscheiden sich in ihrer Wirksamkeit, dem Nebenwirkungsprofil und den Kosten. Nur der Betaagonist Fenoterol (Partusisten®) und der Oxytocin-Rezeptorantagonist Atosiban (Tractocile®) sind zur Behandlung vorzeitiger Wehen ausdrücklich zugelassen, während dies für die anderen tokolytisch wirksamen Substanzen nicht gilt.

Das Ziel der vorliegenden Stellungnahme ist es, Empfehlungen zur Anwendung der Tokolyse bei drohender Frühgeburt zu geben. Dies erscheint notwendig, da die bisherige Leitlinie „Empfehlungen zur Tokolyse“ der AWMF aufgrund der Einführung neuer Medikamente nicht mehr aktuell ist. Einige der wirksamen und preiswerten Medikamente sind zur Tokolyse nicht zugelassen, während andere, teurere Medikamente intensiv von der Industrie beworben werden.

Auf weitere Anwendungsgebiete der Tokolyse, wie bei der intrauterinen Reanimation, zur äußeren Wendung oder zur Entwicklung des Feten bei der Sectio caesarea, soll in diesen Empfehlungen nicht eingegangen werden.

4. Indikationen und Kontraindikationen der Tokolyse

Obwohl eine Frühgeburt als Entbindung vor abgeschlossenen 37 Schwangerschaftswochen (37+0) definiert ist, ist die frühgeburtsbedingte kindliche Morbidität und Mortalität bereits nach 34+0 Schwangerschaftswochen gering. Eine medikamentöse Tokolyse ist aufgrund der Nebenwirkungen für die Mutter und des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses für den Feten nach 34+0 Schwangerschaftswochen in der Regel nicht mehr indiziert C. Seltene individuelle Ausnahmen (z.B. Verlegung in ein perinatologisches Zentrum bei zusätzlichen fetalen Problemen) können bestehen.

Der Haupteffekt der Tokolyse besteht in einer Verlängerung der Schwangerschaft um zwei bis sieben Tage gegenüber Placebo (LOE Ia). Somit ist die Einleitung einer medikamentösen Tokolyse vor 24+0 Schwangerschaftswochen in der Regel nicht indiziert C. Individuelle Ausnahmen können begründet vorliegen.

4.1 Indikationen zur medikamentösen Tokolyse

- spontane vorzeitige Wehentätigkeit (schmerzhaft, palpable, länger als 30 Sekunden dauernde Kontraktionen, die häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten) und
- Verkürzung der funktionelle Zervixlänge (transvaginale Messung)
- und/oder Muttermunderweiterung.

4.2 Kontraindikationen

- intrauterine Infektion,
- wegen Fehlbildung nicht überlebensfähiger Fet oder intrauteriner Fruchttod,
- mütterliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung,
- kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung,
- > 34+0 Schwangerschaftswochen.
-

5. Empfehlungen zur Tokolyse

Bei vorzeitiger Wehentätigkeit und nach Ausschluss der Kontraindikationen ist im Zeitraum zwischen der 24+0 und 34+0 Schwangerschaftswoche eine Tokolyse angezeigt (EG A).

Es ist gesichert, dass die Verabreichung der Lungenreifeinduktion mit Betamethason (2 x 12 mg) im Zeitraum zwischen 24 und 34 Schwangerschaftswochen die perinatale Morbidität und Mortalität signifikant reduziert (LOE Ia) (6). Es wird eine signifikante Verlängerung der Schwangerschaft durch die Verwendung von Tokolytika (Betasympathikomimetika, Atosiban, Nifedipin, Indomethacin) gegenüber Placebo um zwei bis sieben Tage nachgewiesen, ohne dass dies jedoch nach der vorliegenden Datenlage einen Einfluss auf die perinatale Mortalität hat (LOE Ia) (13).

Die Ursache dieser offensichtlichen Diskrepanz ist unklar. Es wird diskutiert, dass die durch Tokolyse erzielte Schwangerschaftsverlängerung noch zu wenig für Maßnahmen genutzt wird, die sich als effektiv herausgestellt haben, wie die Verlegung der Schwangeren in ein Perinatalzentrum oder die Lungenreifeinduktion. Ein anderer Grund dürfte sein, dass in den der Cochrane-Stellungnahme zugrunde liegenden Empfehlungen auch Schwangerschaften enthalten sind, bei denen eine Tokolyse nach 34+0 Schwangerschaftswoche durchgeführt wurde, und somit Effekte auf die perinatale Mortalität und Morbidität nur gering ausfallen können.

Es gibt kein „First-line“-Tokolytikum A.

Nach dem derzeitigen Wissensstand sind Atosiban, Betasympathikomimetika und Nifedipin äquieffektiv in der Hemmung vorzeitiger Wehen (LOE Ib). Atosiban ist die nebenwirkungsärmste Substanz. Nifedipin hat ebenfalls wenige Nebenwirkungen. Fenoterol hat mehr Nebenwirkungen als Atosiban und Nifedipin. Durch eine Bolustokolyse mit Fenoterol kann die Rate subjektiver Nebenwirkungen gesenkt werden, wie eine randomisierte Vergleichsstudie zur kontinuierlichen Fenoterolgabe mit oder ohne zusätzliche Magnesiumapplikation nachweisen konnte (14, 38, LOE Ib). Atosiban ist teuer und Nifedipin ist für die Behandlung in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Nifedipin kann oral verabreicht werden, während Fenoterol und Atosiban in tokolytisch wirksamen Dosen parenteral verabreicht werden müssen. Unter Berücksichtigung der Zulassungsindikationen stellt die Gabe von Atosiban bei folgenden Situationen eine sinnvolle Therapieoption dar: Therapieversager auf Betasympathikomimetika, Notwendigkeit des Therapieabbruchs mit Betasympathikomimetika aufgrund nicht tolerierter mütterlicher Nebenwirkungen, bei Konstellationen, die mit dem erhöhten Risiko eines Lungenödems einhergehen (z.B. Präeklampsie, Herz-Lungen-Nieren-Erkrankungen der Mutter, Mehrlingsschwangerschaft) (LOE IV).

Für Magnesiumsulfat fehlt ein Wirkungsnachweis in der Hemmung vorzeitiger Wehen **Ib**. Hinweise auf eine vermehrte perinatale Sterblichkeit nach längerer hochdosierter intravenöser Magnesiumsulfatbehandlung (mit kumulativen Dosen über 48 g) sind bisher nicht ausgeräumt worden. Eventuell ist die Verabreichung von Magnesiumsulfat in einer niedrigeren Dosierung als der zur Tokolyse üblichen (nämlich bis kumulativ 28 g) mit einer Neuroprotektion des fetalen ZNS assoziiert (8).

Beim Einsatz von Indomethacin ist auf fetale Risiken besonders zu achten (s. Tabelle 3).

Die Datenlage zum Einsatz von NO-Donatoren ist für eine abschließende Bewertung nicht ausreichend.

Eine Dauertokolyse über 48 Stunden hinaus ist in der klinischen Routine nicht angezeigt (EG A).

Auch wenn die Tokolysetherapie zunächst angesprochen hat, haben viele Frauen weiterhin ein hohes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit. Cochrane-Reviews zur Erhaltungstokolyse über 48 Stunden hinaus liegen für Magnesium und Nifedipin vor. Für Magnesium konnte keine Wirkung gegenüber Placebo nachgewiesen

werden (9). In die Cochrane-Analyse zur Erhaltungstherapie mit Nifedipin ging nur eine randomisierte Untersuchung ein, die eine Schwangerschaftsverlängerung um 37 Tage in der Nifedipingruppe und 32,8 Tage in der Kontrollgruppe zeigte. Diese Untersuchung ist eindeutig „underpowered“, so dass Aussagen zur Effektivität der Erhaltungstherapie mit Nifedipin nicht möglich sind (11). Für die Erhaltungstherapie mit Atosiban gibt es eine placebokontrollierte Untersuchung, die bei der subkutanen kontinuierlichen Verabreichung eine Dauer bis zum Wiederauftreten von Wehen von 33 Tagen gegenüber 27 Tagen in der Placebogruppe feststellten (41). Diese Untersuchung wartet derzeit auf Bestätigung durch Folgestudien.

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

Für eine orale Tokolyse mit Betasympathikomimetika und/oder Magnesium fehlt der Effektivitätsnachweis; sie sollte deshalb nicht durchgeführt werden (EG A).

Es existieren mehrere Untersuchungen, die eine tokolytische Aktivität von oral verabreichtem Magnesium nicht nachweisen konnten (25, 33). Für oral verabreichte Betasympathikomimetika wurden in randomisierten Untersuchungen widersprüchliche Ergebnisse gewonnen: Während eine prospektiv randomisierte, doppelt verblindete Untersuchung einen günstigen Effekt von oralem Ritodrin in einer Slow-Release-Form nachwies (15), erbrachte die Mehrzahl der Untersuchungen keinen Vorteil (16, 24).

Eine Kombination von Tokolytika sollte in der klinischen Routine nicht erfolgen (EG C).

Auch unter Beachtung der substanzspezifischen Kontraindikationen sind schwere mütterliche Komplikationen durch die alleinige Anwendung von Betasympathikomimetika und Magnesiumsulfat in hoher Dosierung beschrieben worden. Nifedipin kann schwere Komplikationen verursachen, wenn es in Kombination mit Betasympathikomimetika und/oder hochdosiertem Magnesiumsulfat verabreicht wird. Die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten in der Schwangerschaft sind für die meisten zur Tokolyse verwendeten Substanzen unbekannt. Die Kombination von Tokolytika ist ungenügend untersucht und deren Nebenwirkungen nach dem derzeitigen Wissen unabsehbar. Die Kombination von Tokolytika ist deshalb für die klinische Routine nicht angezeigt und speziellen Situationen (z.B. offene Fetalchirurgie) vorbehalten.

6. Empfohlene additive Maßnahmen bei vorzeitiger Wehentätigkeit zwischen 24+0 und 34+0 Schwangerschaftswochen

- **In-utero-Verlegung in ein Perinatalzentrum (EG C)**

S. Indikationen zur Verlegung in ein Perinatalzentrum anhand der Leitlinie „Antepartaler Transport von Risikoschwangeren“ (AWMF-Leitlinie Nr. 024/001) der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin.

- **Verabreichung eines einzelnen Zyklus von Betamethason (zweimal 12 mg i.m. im Abstand von 24 h) (EG A)**

Es ist gesichert, dass die Verabreichung der Lungenreifeinduktion mit Betamethason (2 x 12 mg i.m.) im Zeitraum zwischen 24+0 und 34+0 Schwangerschaftswochen die perinatale Morbidität und Mortalität signifikant reduziert (LOE Ia) (6).

- **Die routinemäßige Anwendung von Antibiotika bei erhaltener Fruchtblase aus dem alleinigen Grund der Prävention der Frühgeburt ist nicht indiziert (EG A)**

Vorzeitige Wehentätigkeit, vor allem in frühen Schwangerschaftsstadien, ist mit latenten Infektionen des oberen Genitaltraktes assoziiert. Es wurden deshalb zahlreiche Untersuchungen zur therapeutischen Verabreichung von Antibiotika bei vorzeitiger Wehentätigkeit und intakter Fruchtblase durchgeführt. Eine Cochrane-Metaanalyse von acht randomisierten, placebokontrollierten klinischen Untersuchungen, die Antibiotika mit Placebo in der Therapie der vorzeitigen Wehentätigkeit verglichen, wiesen keinen Unterschied bezüglich Schwangerschaftsverlängerung, Frühgeburtenrate sowie neonatalem RDS (respiratory distress syndrome) und Sepsis nach (18). Diese Ergebnisse wurden auch in einer neueren multizentrischen Untersuchung bestätigt (17).

- **engmaschige fetale Überwachung mit Kardiotokographie und Ultraschall (Biometrie und Dopplersonographie) (EG C).**
- **Additive Maßnahmen wie absolute Bettruhe, Hydratation, Sedation und die Verabreichung von Gestagenen sind im Regelfall nicht angezeigt (EG A).**

Es liegen keine prospektiv randomisierten Untersuchungen zur Bedeutung der Bettruhe in der Prävention oder Therapie vorzeitiger Wehentätigkeit bei Einlingsschwangerschaften vor. Bei Zwillingschwangerschaften konnte kein Nutzen von Bettruhe nachgewiesen werden (12). In der klinischen Erfahrung ist eine Reduktion körperlicher Aktivität bei erhöhtem Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit oder bei eingetretener vorzeitiger Wehentätigkeit sinnvoll, es gibt aber keine Evidenz, dass diese, vor allem, wenn eine vollständige Immobilisierung durchgeführt wird, die Frühgeburtenrate verringert.

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

Es gibt keine Evidenz, dass die mütterliche Sedation bei vorzeitiger Wehentätigkeit die Schwangerschaft verlängern kann oder einen sonstigen Benefit für Mutter und Kind aufweist.

Nach einer aktuellen Metaanalyse reduziert die prophylaktische Verabreichung von Progestagenen und 17-alpha-Hydroxyprogesteroncaproat bei

Schwangeren mit hohem Risiko die Frühgeburtenrate (35), während Untersuchungen zur Verwendung von Progestagenen bei symptomatischen Patientinnen bisher keinen Erfolg nachgewiesen haben (26).

7. Anhang 1: Gebräuchliche Tokolytika

Tabelle 3: Übersicht der Charakteristika der gebräuchlichen Tokolytika.

Stoffgruppe	Zugelassen zur Tokolyse	Wirksamkeit gegenüber Placebo	Nebenwirkungen	Administration
Betasymphatikomimetika	Fenoterol (Partusisten®)	nachgewiesen	+++ als Bolustokolyse ++	intravenös
Oxytocin-Rezeptorantagonisten	Atosiban (Tractocile®)	nachgewiesen	+	intravenös
Kalziumantagonisten	nein	nicht untersucht	+ - ++	oral
Magnesium	Magnesiumsulfat	nicht nachgewiesen	+++	intravenös
Indomethacin	nein	nachgewiesen	+ (Mutter) +++ (Fet)	oral
NO-Donatoren	nein	Datenlage nicht ausreichend	+ - ++	transdermal

Tabelle 4: Charakteristika gebräuchlicher Tokolytika.

	Tagestherapiekosten	Wirksamkeit gegenüber anderem Tokolytikum	Schwangerschaftsverlängerung von mindestens 2–7 Tagen nachgewiesen
Betasymphatikomimetika	mittel	nachgewiesen	ja
Atosiban	sehr hoch	nachgewiesen	ja
Kalziumantagonisten	niedrig	nachgewiesen	ja (im indirekten Vergleich mit anderen Tokolytika)
Magnesium	mittel	nicht nachgewiesen	nein
Indomethacin	niedrig	nachgewiesen	ja
NO-Donatoren	niedrig	Datenlage uneinheitlich	Datenlage nicht ausreichend

Tabelle 5: Dosierung gebräuchlicher Tokolytika.

	Dosierung
Fenoterol	intravenös über Perfusor/Infusomat Beginn: 2 µg/min, Steigerung um 0,8 µg alle 20 min (4 µg/min maximal) Perfusor <ul style="list-style-type: none"> • Bolustokolyse: Beginn: 3–5 µg alle 3 min
Tractocile	intravenös über Perfusor/Infusomat <ul style="list-style-type: none"> • 6,75 mg über 1 min (Bolus) • 18,00 mg/h über 3 h = 300 µg/min • 6,00 mg/h über 15–45 h = 100 µg/min
Nifedipin	oral Die optimale Dosis von Nifedipin zur Behandlung vorzeitiger Wehen wurde bisher nicht eindeutig definiert. Eine gebräuchliche Dosierung ist die Verabreichung von <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg oral alle 20 Minuten mit bis zu 4 Dosen (Aufsättigung), gefolgt von • 20 mg oral alle 4 bis 8 Stunden. Alternativ kann nach der Aufsättigung ein retardiertes Nifedipin (Nifedipin CR 30, 60) in 2 oder 3 Dosen mit einer Höchstdosis von 150 mg/die verabreicht werden
Magnesium	intravenös über Perfusor/Infusomat <ul style="list-style-type: none"> • 4–6 g als Bolus über 15–30 min • 1–2 (–3) g/h
Indomethacin	oral/rektal Beginn: 50 mg, Fortsetzung: 25 mg alle 4–6 h rektal: 100 mg, Fortsetzung oral: 25 mg alle 4–6 h (nicht länger als 48 h, nur bis 32 SSW)
NO-Donatoren	transdermal Die optimale Dosis von NO-Donatoren zur Behandlung vorzeitiger Wehen wurde bisher nicht eindeutig definiert. Bisher in Studien verwendete Dosierungen sind 1–2 Pflaster mit 10 mg/die bis 1–2 Pflaster mit 50 mg/die.

8. Anhang 2: Charakteristika der einzelnen Tokolytika

8.1 Betasympathikomimetika

Wirkungsweise – Betasympathikomimetika (= Betasympathomimetika) binden an zellmembranständige beta-adrenerge Rezeptoren. Die Folge ist die Erhöhung von intrazellulärem cAMP. cAMP inhibiert die Phosphorylierung der Myosinkinase. Daraus resultiert eine myometrane Relaxation. Obwohl die zur Tokolyse verwendeten Betasympathikomimetika als beta-2-selektiv beschrieben wurden, binden sie in unterschiedlichem Ausmaß auch an Beta-1- und Beta-3-Rezeptoren.

Effizienz – Betasympathikomimetika sind die am besten untersuchten Substanzen zur Tokolyse. Eine Metaanalyse von King et al. (21) wies die Effizienz von Betasympathikomimetika in der Prolongation der Schwangerschaft um 24–48 Stunden nach, wobei ein signifikanter Effekt auf die perinatale Mortalität nicht nachgewiesen wurde. In diese Untersuchung gingen auch Studien ein, in denen auch nach 32–34 Schwangerschaftswochen eine Tokolyse durchgeführt und eine fetale Lungenreifeinduktion nicht regelmäßig erfolgte. Der Cochrane-Review zu Betasympathikomimetika wertete elf randomisierte Studien aus, die Betasympathikomimetika gegen Placebo verglichen und die Hauptergebnisse der Metaanalyse von King et al. bestätigten (1).

Maternale Nebenwirkungen – In der Literatur werden zur Tokolyse verschiedene Betasympathikomimetika (z.B. Ritodrin [USA und England], Terbutalin [USA], Fenoterol [Deutschland] und Hexoprenalin [z.B. Schweiz]) beschrieben. Diese Medikamente – obwohl zur selben Substanzgruppe gehörig – sind im Nebenwirkungsprofil und vermutlich auch in der Wirkung unterschiedlich. Häufige Nebenwirkungen für die Mutter umfassen bei Ritodrin Palpitationen (48%), Tremor (39%), Übelkeit (20%), Kopfschmerz (23%) und Thoraxschmerzen (10%). Schwere maternale Nebenwirkungen (v.a. maternale Herzrhythmusstörungen und Lungenödem), die zu mütterlichen Sterbefällen führten, sind beschrieben, wobei das Lungenödem in etwa 1:425 Fällen (in manchen Berichten auch häufiger) auftritt (13). Prädisponierende Faktoren sind Hydratation (**Cave!** Strenge Flüssigkeitsretention in den ersten 48 Stunden), gleichzeitige Präeklampsie, Bluttransfusion, Mehrlingsschwangerschaften und maternale Herzerkrankung (gegebenenfalls EKG). Die Bolustokolyse mit Fenoterol ist eine nebenwirkungsärmere Alternative zur kontinuierlichen Infusion von Fenoterol (14, 38).

Fetale Nebenwirkungen – Studien zur Auswirkung der Langzeitverabreichung von Betasympathikomimetika zur Tokolyse erbrachten keine Veränderungen der Apgar-Werte, des kindlichen Kopfumfanges und des neurologischen Status post partum. Falls Betasympathikomimetika weniger als zwei Tage vor der Entbindung abgesetzt werden, sind fetale Hypoglykämien häufig. Andere Komplikationen wie die reversible fetale kardiale Septumhypertrophie und Herzrhythmusstörungen sind genauso in Einzelfällen beschrieben wie fetale und neonatale Todesfälle mit histologischem Nachweis von myokardialer Ischämie.

Kontraindikationen – Eine maternale Herzerkrankung, Hypertonie, Hyperthyreose und die schwere Anämie sind Kontraindikationen zur Verabreichung von Betasympathikomimetika. Bei Diabetes der Mutter besteht eine relative Kontraindikation.

Achtung: Fenoterol ist in Deutschland zur Tokolyse zugelassen. Es gibt keine Evidenz, dass eines der verwendeten Betasympathikomimetika besser ist als ein anderes (1).

8.2 Oxytocin-Antagonisten

Wirkungsweise – Kompetitiver, nicht selektiver Antagonist für Oxytocin und den Arginin-Vasopressin-Rezeptor, der Oxytocin-induzierte Kontraktionen unterdrückt.

Effizienz – Es gibt größere klinische Erfahrungen nur mit Atosiban. Romero et al. wiesen in einer doppelt verblindeten randomisierten Studie nach, dass Atosiban gegenüber Placebo bei vorzeitiger Wehentätigkeit signifikant effektiver ist in der Verlängerung der Schwangerschaft um 24 und 48 Stunden und um 7 Tage (34). Eine Veränderung des perinatalen Outcomes zwischen den beiden Gruppen war nicht nachweisbar. Moutquin et al. 2000 wiesen in einer doppelt verblindeten randomisierten Studie nach, dass Atosiban und das Betasympathikomimetikum Ritodrin äquieffektiv sind (29). Eine gleiche Effektivität von Atosiban und verschiedenen Betasympathikomimetika wurde in einer internationalen Studie aufgezeigt (39).

Maternale Nebenwirkungen – Atosiban weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Nebenwirkungen für die Mutter umfassen Palpitationen (2%), Tachykardie (6%), Hypotonie (3%), Übelkeit (12%), Erbrechen (7%) und Kopfschmerzen (10%) (39). Schwere Nebenwirkungen wurden unter alleiniger Therapie mit Atosiban bisher nicht beschrieben.

Fetale Nebenwirkungen – Nebenwirkungen auf den Feten sind nicht bekannt und unterscheiden sich hinsichtlich der Verabreichung von Betasympathikomimetika durch eine geringere Rate an fetalen Tachykardien. Die fetalen Plasmaspiegel sind geringer als die maternalen (etwa 12%). Das kindliche Follow-up aus zwei Studien, die Atosiban mit Placebo verglichen, zeigte im Alter von 24 Monaten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich mentalem, neurologischem und körperlichem Entwicklungsstatus.

Substanzspezifische Kontraindikationen – Bekannte Überempfindlichkeit.

Hinweis: Atosiban ist in Deutschland seit April 2000 zur Tokolyse zugelassen.

8.3 Kalziumantagonisten

Wirkungsweise – Kalziumantagonisten blockieren direkt den Influx von Kalzium-Ionen durch die Zellmembran. Sie blockieren daneben die Freisetzung von intrazellulärem Kalzium aus dem ER (endoplasmatisches Reticulum) und erhöhen

den Kalzium-Efflux aus der Zelle. Die Abnahme von intrazellulärem freiem Kalzium führt zur Blockade von Kalzium-abhängiger Phosphorylierung der Myosinkinase und resultiert in einer myometranen Relaxation.

Effizienz – Größere Untersuchungen existieren nur zu Nifedipin. Es gibt keine publizierten placebokontrollierten Studien zur Therapie vorzeitiger Wehen durch Nifedipin.

Die Einstufungen der Wertigkeit von Kalziumantagonisten zur Wehenhemmung basieren auf vergleichenden Untersuchungen mit anderen Tokolytika (v.a. Ritodrin). In der Cochrane Database wurden zwölf randomisiert kontrollierte Studien mit 1029 Frauen zur Beurteilung zugrunde gelegt (20). Kalziumantagonisten wurden dabei vor allem im Vergleich zu Betasympathikomimetika als günstig eingestuft.

Tsatsaris et al. publizierten im Jahr 2001 eine Metaanalyse von Nifedipin versus Betasympathikomimetika (40). Diese Untersuchung kam zu dem Schluss, dass unter Berücksichtigung des neonatalen Outcomes Nifedipin als Tokolytikum effektiver als Betasympathikomimetika ist und als First-line-Tokolytikum gewählt werden sollte.

Neu ist im BJOG im Dezember 2003 eine Metaanalyse von Nifedipin versus Atosiban bei vorzeitiger Wehentätigkeit erschienen (4). In einem indirekten Vergleich von Metaanalysen zu Nifedipin und Atosiban kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass Nifedipin effektiver sei. Ein direkter Vergleich der tokolytischen Wirksamkeit beider Präparate steht jedoch aus.

Maternale Nebenwirkungen – Nifedipin ist ein peripherer Vasodilatator und kann deshalb Symptome wie Übelkeit, Flush, Kopfschmerz und Palpitationen verursachen. Nifedipin verringert ebenso den mittleren arteriellen Blutdruck durch eine Relaxation glatter Muskeln von Arteriolen. Dies geht häufig mit einem Anstieg der Herzfrequenz einher. Diese Nebenwirkungen sind in der Regel mild und weniger schwer als die Nebenwirkungen, die unter Betasympathikomimetika gesehen werden. In der Kombination mit intravenösem Magnesium oder mit Ritodrin sind schwere Nebenwirkungen bis zu maternalen Todesfällen beschrieben (31, 43). Bei normotensiven Patienten sind die kardiovaskulären Effekte gering.

Fetale Nebenwirkungen – Untersuchungen im Tiermodell haben ergeben, dass es unter Kalziumantagonisten zu einem Abfall des uterinen Blutflusses und einer verminderten fetalen Sauerstoffsättigung kommt. Diese Befunde aus Tierversuchen wurden jedoch beim Menschen nicht bestätigt. Dopplersonographische Untersuchungen beim Menschen zeigten im feto- und uteroplazentaren Stromgebiet unauffällige Befunde (32). Der fetale Säuren-Basenstatus in der Nabelschnurarterie nach der Geburt und von perkutan gewonnenen fetalen Blutproben ergab keinen Nachweis einer fetalen Hypoxie oder Azidose (32). Diese Untersuchungen wurden nach Einnahme von 10 mg Nifedipin sublingual erhoben. Es gibt keine Daten, die den Einfluss der heute üblichen Dosen von Nifedipin zur Tokolyse auf den Feten untersucht haben. Aus den bisherigen Publikationen ergeben sich keine Hinweise für eine erhebliche teratogene Potenz beim Menschen. Nifedipin sollte

nicht mit Magnesium i.v. kombiniert werden, da daraus schwere Bradykardien des Feten resultieren können. In einer Fallbeschreibung wurde eine schwere maternale Hypotonie mit konsekutivem Tod des Feten beobachtet, als Nifedipin gekaut wurde und somit eine schnellere Wirkstoffverfügbarkeit vorhanden war (42).

Substanzspezifische Kontraindikationen – Hypersensitivität auf dieses Medikament, linksventrikuläre Dysfunktion, koronare Herzerkrankung oder kongestive Herzfehler sowie Hypotonie der Mutter. Die gleichzeitige Verwendung von Kalziumantagonisten mit intravenösem Magnesium kann synergistisch in der Wirkung auf die Relaxation von glatter Muskulatur wirken und zu einer Atemlähmung führen.

Achtung: Nifedipin ist in Deutschland zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit in der Schwangerschaft nicht zugelassen.

8.4 Magnesiumsulfat

Wirkungsweise – Magnesium wirkt intrazellulär als Kalziumantagonist. Dies führt zur Blockade der Kalzium-abhängigen Phosphorylierung der Myosinkinase und dadurch zu einer myometranen Relaxation.

Effizienz – Die einzige randomisiert kontrollierte Untersuchung von Magnesiumsulfat gegenüber physiologischer Kochsalzlösung erbrachte keinen Wirkungsnachweis von Magnesiumsulfat (5). In der Cochrane Database ist ein systematischer Review zu Magnesium als Tokolytikum vorhanden. Magnesiumsulfat wird in dieser Übersicht als ineffektiv in der Verzögerung der Geburt oder in der Verhinderung der Frühgeburt beschrieben und ist mit einer Erhöhung der kindlichen Mortalität assoziiert, wenn sehr hohe Dosen angewendet wurden (Loading dose 4–6 g Magnesiumsulfat, Erhaltungsdosis 2–4 g/h über mehr als 24 Stunden) (7). In niedrigerer Dosierung (bis kumulativ maximal 28 g Magnesiumsulfat) zeigte die „Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate“ allerdings einen neuroprotektiven Effekt von Magnesiumsulfat auf das fetale ZNS, ohne die kindlicher Mortalität signifikant zu beeinflussen (8).

Maternale Nebenwirkungen – Magnesiumsulfat in hoher Dosierung hat erhebliche Effekte an der neuromuskulären Endplatte, woraus Schwäche und Abgeschlagenheit der Patientin resultieren. Schwere Nebenwirkungen von Atemdepression bis zu mütterlichen Todesfällen aufgrund von Atem- und Herzstillstand sind beschrieben und werden bei hohen Serumspiegeln von Magnesiumsulfat gesehen.

Fetale Nebenwirkungen – Der Gebrauch von hochdosiertem Magnesiumsulfat zur Tokolyse ist mit einer erhöhten kindlichen Mortalität assoziiert (7). Diese Beobachtung basiert vor allem auf einer Untersuchung zur Magnesiumtokolyse von Mittendorf et al., bei der sich in der Magnesiumgruppe eine Exzessmortalität von Feten und geborenen Kindern zeigte (27).

Substanzspezifische Kontraindikationen – Myasthenia gravis, kongenitaler AV-Block. Renale Erkrankungen und der Z.n. Myokardinfarkt sind relative Kontraindikationen.

Achtung: In der Roten Liste ist Magnesiumsulfat mit der Indikation „vorzeitige Wehen“ aufgeführt.

8.5 Prostaglandinsynthesehemmer

Wirkungsweise – Prostaglandinsynthesehemmer wie Indomethacin inhibieren konstitutive und induzierbare COX-Enzyme, die für die Synthese von Prostaglandinen verantwortlich sind. Prostaglandine wiederum sind neben Oxytocin endogene Stimulanzen des Myometriums.

Effizienz – Größere Erfahrungen bestehen nur mit Indomethacin. Eine kleine prospektiv randomisierte und doppelt verblindete Studie mit Indomethacin versus Placebo wies einen signifikanten tokolytischen Effekt nach (44). Drei Untersuchungen verglichen Indomethacin mit Betaagonisten. Dabei wurde bei kleinen Untersuchungszahlen (insgesamt 209 eingeschlossene Patientinnen) kein Unterschied in der tokolytischen Effizienz festgestellt (19).

Maternale Nebenwirkungen – Sind bei Beachtung der Kontraindikationen und kurzer Behandlungsdauer gering.

Fetale Nebenwirkungen – Zahlreiche fetale Komplikationen sind mit der Anwendung von Indomethacin publiziert: Bei Anwendung über 48 Stunden sind persistierende fetale Anurie, renale mikrozystische Läsionen und neonatale Todesfälle beschrieben. Bei Applikation von Indomethacin über mehr als 48 Stunden nach 32 Schwangerschaftswochen muss in 20–50% der Fälle mit einer Konstriktion bzw. einem vorzeitigen Verschluss des Ductus Botalli gerechnet werden (28). Die pränatale Konstriktion des Ductus arteriosus und eine Erhöhung des Risikos des Neugeborenen, an einer nekrotisierende Enterokolitis zu erkranken, sind weitere Komplikationen für den Feten bzw. das Neugeborene (30).

Substanzspezifische Kontraindikationen – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, peptische Magen-Darm-Ulcera, Medikamenten-induziertes Asthma; hämatologische, renale oder hepatische Dysfunktion.

Achtung: Prostaglandinsynthesehemmer sind in Deutschland zur Behandlung der vorzeitigen Wehentätigkeit in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Falls Indomethacin dennoch zur Wehenhemmung angewendet wird, sollte die Anwendungsdauer maximal 48 Stunden betragen.

8.6 NO-Donatoren

Wirkungsweise – Die tokolytische Wirkung von Nitroglycerin beruht auf seiner Eigenschaft als Stickoxid-(NO)-Donor. Stickoxid ist ein wichtiger Mediator bei der Relaxation glatter Muskulatur in verschiedenen Geweben und bei der Ruhigstellung des Myometriums während der Schwangerschaft. Über eine Stimulation der zellulären Guanylatcyclase kommt es zu einer erhöhten cGMP-Freisetzung, die einen verstärkten Kalziumausstrom aus der glatten Muskelzelle mit nachfolgender Erschlaffung der Muskulatur zur Folge hat. In In-vitro-Untersuchungen an

isolierten Myometriumstreifen wird die Spontankontraktilität durch NO-Donoren deutlich unterdrückt.

Effizienz – Die Anwendung von Nitroglycerin wurde bisher in zehn randomisierten Studien an über 1000 Patientinnen untersucht (Übersicht bei 36). In einigen Untersuchungen wurde bei transdermaler Anwendung eine im Vergleich zur Tokolyse mit Betasympathikomimetika zumindest gleiche tokolytische Wirksamkeit über 48 Stunden und 7 Tage berichtet. In drei Studien mit 492 eingeschlossenen Patientinnen wurde eine signifikant niedrigere Rate an Frühgeburten vor 37 SSW nach Tokolyse mit Nitroglycerin-Pflastern beobachtet. In einer neuen randomisierten Untersuchung (2) wurde der NO-Donor GTN (Glyceroltrinitrat) als weniger effektiv eingestuft als Betasympathikomimetika. In der Cochrane-Analyse von 2003, die allerdings nur fünf der neun bisher publizierten Studien einbezieht, wird trotz eines günstigeren Nebenwirkungsprofils der Einsatz von Nitroglycerin-Pflastern aufgrund einer noch nicht ausreichenden Datenlage nicht zur Routineanwendung empfohlen (10).

Maternale Nebenwirkungen – An erster Stelle stehen transiente Kopfschmerzen, die durch eine Gefäßweitstellung der zerebralen Arterien verursacht werden (3, 37) und in bis zu 25% zum Therapieabbruch führen. Aufgrund der in bis zu zwei Dritteln der Patientinnen auftretenden Kopfschmerzen stellen anamnestisch bekannte Migräne oder rezidivierende Kopfschmerzen eine Kontraindikation dar. Weitere Nebenwirkungen können Muskelschmerzen, eine Kontaktdermatitis im Bereich der Pflasterklebestellen und bei Therapiebeginn Hypotonie und/oder orthostatische Dysregulation sein.

Fetale Nebenwirkungen – Es wurden in den bisherigen Untersuchungen keine unerwünschten Effekte auf die Plazentafunktion, den fetalen Zustand und das neonatale Outcome beobachtet.

Kontraindikationen – Ausgeprägte Hypotonie, orthostatische Kreislaufregulationsstörung, maternale Herzerkrankung.

Achtung: NO-Donatoren sind zur Behandlung vorzeitiger Wehen nicht zugelassen.

9. Anhang 3: Off-Label-Use von Medikamenten

Medikamente werden mit einer bestimmten Indikation zugelassen. Es liegt in der Therapiefreiheit des Arztes, ein Medikament unter gewissen Bedingungen auch außerhalb des zugelassenen Indikationsbereiches zu verwenden („Off-Label-Use“). Eine fehlende Zulassung kann an einem gescheiterten Zulassungsverfahren oder an der nicht beantragten Zulassung liegen. Die Beantragung der Zulassung eines Medikamentes liegt allein beim Hersteller. Dementsprechend bedeutet die Beantragung der Zulassung eines Medikamentes, dass nicht nur medizinische Risiko-Nutzen-Analysen, sondern auch finanzielle Profit-Verlust-Analysen für den Vertrieb des Medikamentes sprechen. Für preiswerte Medikamente, die bei bestimmten Indikationen nur selten und kurzzeitig angewendet werden, wird daher in der Regel die Zulassung nicht beantragt. Dies ist der Hauptgrund dafür, dass viel gebrauchte und nach EBM-Kriterien wirksame Medikamente in der Geburtshilfe nicht zugelassen sind.

Von den hier diskutierten Tokolytika sind in Deutschland Fenoterol, Atosiban und Magnesiumsulfat zugelassen.

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

Für Nifedipin, NO-Donatoren und Indomethacin wurde die Zulassung als Tokolytikum weltweit von den Herstellern nicht beantragt.

Wenn Medikamente im Rahmen einer Off-Label-Anwendung zur Tokolyse dennoch eingesetzt werden, ergeben sich daraus mehrere Problemfelder:

- Eine Leistungspflicht der Krankenkasse besteht bei einem Off-Label-Gebrauch von Medikamenten nicht. In einer Entscheidung des 1. Senats des Bundessozialgerichtes vom 19.3.2002 wurde festgestellt, dass eine Leistungspflicht beim Off-Label-Gebrauch durch die Krankenkassen ausnahmsweise in Betracht kommt, wenn es sich bei der zu behandelnden Erkrankung um eine schwerwiegende Erkrankung handelt, für die keine andere Therapie verfügbar ist und für die aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass ein Behandlungserfolg zu erzielen ist. Da für die Tokolyse alternative Medikamente zur Verfügung stehen, ist es fraglich, ob eine Kostenerstattung für diese Medikamente zur Tokolyse erfolgen würde.
- Schwerer wiegen bei der Off-Label-Anwendung haftungsrechtliche Aspekte. Es bleibt dem einzelnen Arzt überlassen, das Medikament in eigener Verantwortung und mit dem Risiko der Haftung für entstehende Gesundheitsschäden außerhalb des Anwendungsgebietes zu benützen.
- Beachtet werden muss auch, dass Patienten erheblich verunsichert werden, wenn diese die Anwendungsbeschränkungen im Beipackzettel lesen und über die Gründe der dennoch erfolgten Anwendung nicht ausreichend aufgeklärt wurden.

Aus dem Gesagten muss gefolgert werden, dass nicht zugelassene Tokolytika nur nach ausführlicher Information der Patientin und Einholen des Einverständnisses für die Anwendung außerhalb der Zulassung angewendet werden sollten.

10. Literatur

1. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3
2. Bisits A, Madsen G, Knox M et al. The randomized Nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 683–690
3. Black R, Lees C, Thompson C, Pickles A, Campbell S. Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 572–576
4. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a meta-analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003; 110: 1045–1049
5. Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of Magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 767–772
6. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000065
7. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004; 1: CD001060
8. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulphate given for neuroprotection before preterm birth. *JAMA* 2003; 290; 2669–2676
9. Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened labour. *Cochrane Database Syst Rev* 1998; 1: CD 000940
10. Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD002860
11. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD 004071
12. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J et al. Bed rest in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 131–136
13. Gyetvai K, Hannah M E, Hodnett E D, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 94 (5 Part 2): 869–877
14. Herzog S, Cunze T, Martin M, et al. Pulsatile vs. Continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 85: 199
15. Holleboom CA, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 702–705
16. How HY, Hughes SA, Vogel RL et al. Oral terbutaline in the outpatient management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1518–1522
17. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001; 1: 591–593
18. King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD 000246
19. King J; Flenady V; Cole S; Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001992
20. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003; 4: CD002255
21. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: An overview of randomized, controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 95: 211–222

3.3.1 Medikamentöse Wehenhemmung

22. Lees C, Lojaco A, Thompson C, Danti L, Black R, Tanzi P, White I, Cambell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 403–408
23. Longo M, Jain V, Vedernikov YP, Saade GR, Goodrum L, Facchinetti F, Garfield RE. Effect of nitric oxide and carbon monoxide on uterine contractility during human and rat pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 981–988.
24. Lewis R, Mercer BM, Salama M, Walsh MA, Sibai BM. Oral terbutaline after parenteral tocolysis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 834–837
25. Martin RW, Perry KG Jr, Hess LW, et al. Oral magnesium and the prevention of preterm labor in a high-risk group of patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 144–147
26. Meis PJ, Aleman A. Progesterone treatment to prevent preterm birth. *Drugs* 2004; 64: 2463–2474
27. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG et al. Association between use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1111–1118
28. Moise KJ. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1350–1353
29. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H et al. Double-blind, randomized, and controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191–1199
30. Norton ME, Merrill J, Cooper BA et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602–1607
31. Oei SG, Oei SK, Brölmann HAM. Myocardial infarction during nifedipine therapy for preterm labor. *N Engl J Med* 1999; 340: 154–155
32. Ray D, Dyson D. Calcium channel blockers. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 713
33. Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A et al. Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 603–610
34. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1191–1199
35. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 273–279
36. Schlußner E, Richter S, Groß W, Nitschke U, Hoyne U, Heine D, Möller A, Seewald HJ. Transdermale NO-Donoren zur Tokolyse – Abschlußbericht der Thüringer Multicenterstudie 2004
37. Schlußner E. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 14–19
38. Spätling L, Fallenstein F, Schneider H, Dancis J. Bolus tocolysis: treatment of preterm labor with pulsatile administration of a beta-adrenergic agonist. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 713–717
39. The Worldwide Atosiban Versus Beta-agonists Study group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 133–142
40. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 840–847
41. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R et al. Maintenance treatment with the oxytocin antagonist atosiban. The atosiban PTL-098 study group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1184–1190
42. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJHM. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 1–2
43. Verhaert D, van Acker R. Acute myocardial infarction during pregnancy. *Acta Cardiol* 2004; 59: 331–339
44. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974; 44: 787–792

Konsensverfahren

Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. B.J. Hackelöer, Hamburg

Redaktion: PD Dr. Ernst Beinder

Prof. Dr. E. Beinder, Zürich

Prof. Dr. J. Dudenhausen, Berlin

Prof. Dr. A. Feige, Nürnberg

Prof. Dr. B.J. Hackelöer, Hamburg

Prof. Dr. K. Hecher, Hamburg

Prof. Dr. W. Rath, Aachen

Prof. Dr. E. Schlußner, Jena

Prof. H. Schneider, Bern

Prof. Dr. L. Spätling, Fulda

Prof. Dr. K. Vetter, Berlin

Die an der Leitlinienerstellung beteiligten oben genannten Mitglieder der Expertenkommission der DGKG haben sich dreimal zu Konsensgesprächen getroffen. Jeder der Teilnehmer erarbeitete einen Teilbereich und stellte ihn in der Gruppe vor. Die letztlich in dem Schriftstück enthaltenen Aussagen wurden von allen Teilnehmern gutgeheißen.

Erstellungsdatum:

Juni 2006

Gültigkeit bestätigt

Mai 2008