

Akuttokolyse – eine kritische Analyse evidenzbasierter Daten

Acute Tocolysis – a Critical Analysis of Evidence-Based Data



Autoren

Werner Rath¹, Sven Kehl²

Institute

- 1 Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel
- 2 Frauenklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

Schlüsselwörter

vorzeitige Wehen, Tokolyse, Indikation und Ziele, Tokolytika, Evidenz, Sicherheitsprofil

Key words

preterm contractions, tocolysis, indication and objectives, tocolytics, evidence, safety profile

eingereicht 11.6.2018

revidiert 24.8.2018

akzeptiert 26.8.2018

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0717-5329>

Geburtsh Frauenheilk 2018; 78: 1245–1255 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Werner Rath
Medizinische Fakultät Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Straße 3, 24105 Kiel
werner.Rath@uksh.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Tokolyse gehört zu den häufigsten geburtshilflichen Maßnahmen. Ziel ist die Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden zum Abschluss der fetalen Lungenreife und zum In-utero-Transfer der Schwangeren in ein Perinatalzentrum. Die Indikation zur Tokolyse sind regelmäßige, vorzeitige Wehen ($\geq 4/20$ min) und eine dynamische Verkürzung der Zervixlänge/Zervixöffnung zwischen 22 + 0 bis 33 + 6 SSW. In diesem Zusammenhang können die sonografisch gemessene Zervixlänge und die Bestimmung von Biomarkern im Zervikovaginalsekret wichtige Entscheidungshilfen sein. Beta-

sympathomimetika sollten aufgrund der hohen Rate schwerer maternaler Nebenwirkungen nicht mehr eingesetzt werden. Bei kontroverser Datenlage wird Magnesiumsulfat in aktuellen Leitlinien nicht mehr zur Tokolyse empfohlen. Atosiban ist zur Schwangerschaftsverlängerung äquieffektiv zu Betasympathomimetika und Nifedipin, weist die geringste Rate maternaler Nebenwirkungen, aber auch die höchsten Arzneimittelkosten auf. Nifedipin und Indometacin werden in internationalen Leitlinien zur Akuttokolyse empfohlen, allerdings bestehen Hinweise für eine erhöhte neonatale Morbidität nach Indometacin. Derzeitige Probleme sind vor allem das Fehlen randomisierter, kontrollierter Vergleichs- und placebokontrollierter Studien, die z. T. kontroverse Datenlage und die unzureichende Evidenz von Tokolytika, das neonatale Outcome signifikant zu verbessern.

ABSTRACT

Tocolysis is among the most common obstetric measures. The objective is to prolong the pregnancy by at least 48 hours to complete foetal lung maturation and for the in-utero transfer of the pregnant woman to a perinatal centre. The indication for tocolysis is regular, premature contractions ($\geq 4/20$ min) and a dynamic shortening of the cervical length/cervical opening between 22 + 0 to 33 + 6 weeks of pregnancy. In this connection, the cervical length measured on ultrasound and the determination of biomarkers in the cervicovaginal secretions can be important decision-making aids. Beta sympathomimetics should no longer be used due to the high rate of severe maternal adverse effects. Given controversial data, magnesium sulphate is no longer recommended for tocolysis in current guidelines. Atosiban is as effective for prolonging pregnancy as beta sympathomimetics and nifedipine, has the lowest rate of maternal adverse effects, but also the highest drug costs. Nifedipine and indomethacin are recommended in international guidelines for acute tocolysis, however there are indications of increased neonatal morbidity following indomethacin. Current problems are, above all, the lack of randomised, controlled comparative and placebo-controlled studies, the data which are controversial to some extent, and the insufficient evidence of tocolytics to significantly improve the neonatal outcome.

Einleitung

Seit Jahrzehnten gehört die medikamentöse Wehenhemmung in das Behandlungskonzept der Frühgeburt, deren Rate in Europa mit 5–18% unverändert hoch ist [1], in Deutschland lag sie 2017 bei 8,6% [2].

Ausweislich der Perinatalstatistik von 2017 [2] werden in Deutschland jährlich ca. 18 800 Tokolyse bei drohender Frühgeburt mit einer medianen Dauer von 3 Tagen (bis zu 106 Tage) durchgeführt.

Aus nachvollziehbaren Gründen (z. B. Wunsch der Schwangeren nach „Therapie“, Sorge vor medikolegalen Auseinandersetzungen im Schadensfall) werden Tokolytika zu häufig und zu lange eingesetzt. Bei ca. 30% der Schwangeren mit vorzeitigen Wehen sistieren diese spontan [3], etwa 50% der Schwangeren werden entbunden ohne Tokolyse in Terminnähe [4] und nur 12–17% innerhalb einer Woche [5]. Vor diesem Hintergrund ist eine differenzierte Indikationsstellung Voraussetzung für die Durchführung der Tokolyse.

Indikationen zur Tokolyse

Nach den aktuellen Empfehlungen der European Association of Perinatal Medicine ist eine Tokolyse indiziert bei Beginn regelmäßiger vorzeitiger Wehen nicht unter 4 Kontraktionen innerhalb 20 Minuten und dynamischen Zervixveränderungen (Verkürzung/Erweiterung der Zervix) zwischen 22 + 0 bis 36 + 6 SSW [1].

Das ACOG Practice Bulletin No. 171 2016 [3] empfiehlt die Tokolyse bei regelmäßigen vorzeitigen Wehen und einer Zervixdilatation ≥ 2 cm.

Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass die sonografische Zervixlängenmessung (Sensitivität 78,1%, Spezifität 82,7%) der digitalen Untersuchung (Sensitivität 65,6%, Spezifität 72,4%) hinsichtlich der Prädiktion der Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen überlegen ist [6].

Schwangere mit vorzeitigen Wehen und einer Zervixlänge ≥ 30 mm weisen ein Frühgeburtsrisiko innerhalb der nächsten 7 Tage $< 2\%$ auf und eine über 95%ige Chance, ohne Behandlung jenseits der 35. SSW zu entbinden [7].

In die Indikation zur Tokolyse wird neben der sonografisch gemessenen Zervixlänge zunehmend die qualitative (quantitative) Bestimmung von Biomarkern (fetales Fibronektin, Insulin-like Growth Factor-binding Protein-1 und Placental α -Microglobulin-1) im zervikovaginalen Sekret zur Prädiktion der Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen miteinbezogen (Übersicht bei [1]).

Nach einer systematischen Übersicht prospektiver Kohorten- und Beobachtungsstudien weist die Bestimmung des Placental α -Microglobulin-1 über alle Risikobereiche den höchsten positiven prädiktiven Wert für eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen im Vergleich zu den beiden anderen Biomarkern auf [8]; hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese eingeschlossenen, nicht randomisiert kontrollierten Studien aufgrund möglicher Bias kritisch betrachtet werden müssen.

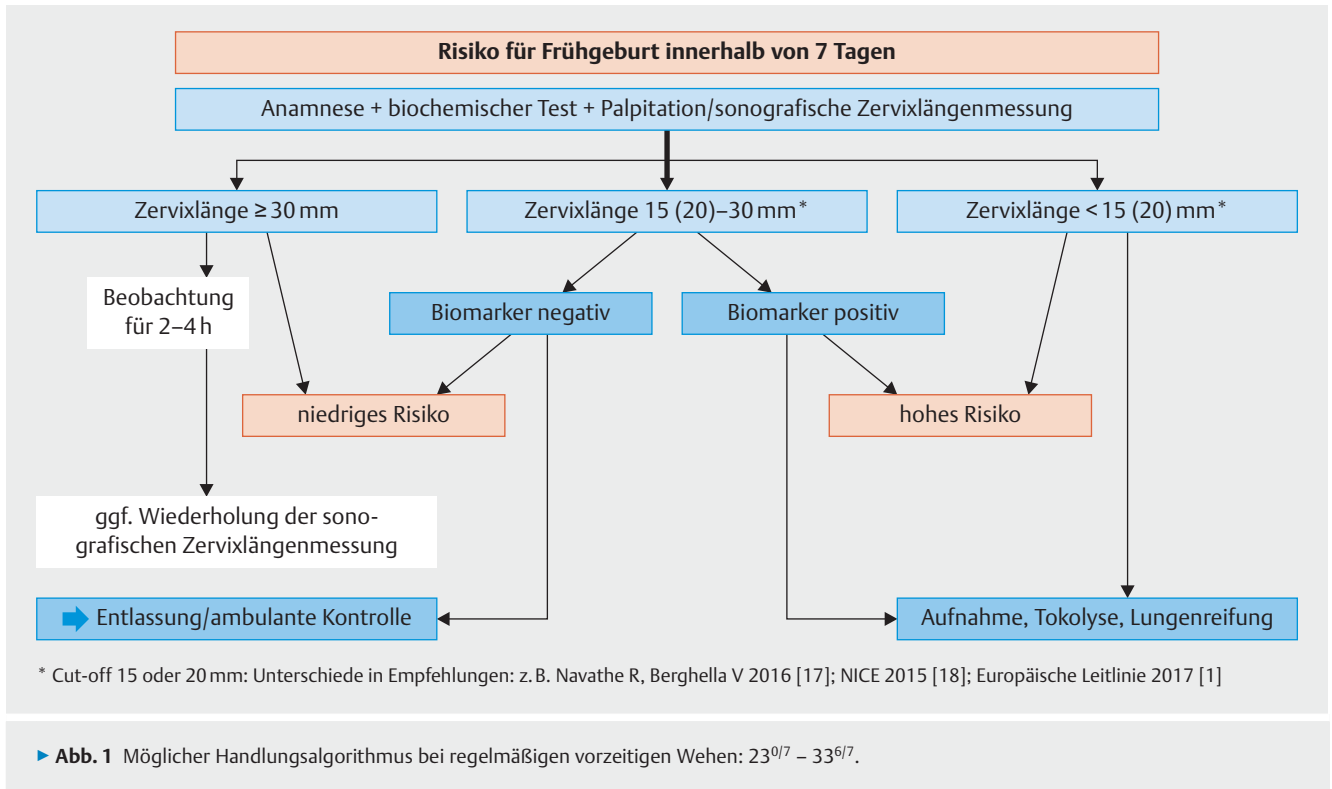
Die Kombination aus sonografischer Zervixlängenmessung und Biomarkertest im Zervikovaginalsekret soll eine Differenzierung in Schwangere mit niedrigem Risiko (< 2 –5%) für eine Frühgeburt innerhalb von 7 Tagen, die keiner Tokolyse bedürfen und

Schwangere mit hohem Risiko, denen eine stationäre Aufnahme und Tokolyse sowie fetale Lungenreifeinduktion zu empfehlen ist, ermöglichen. Richtungsweisend für diese Empfehlung waren eine Metaanalyse von De Franco et al. [9] sowie die Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie ($n = 665$, 24.–34. SSW) mit überproportionalem Einschluss späterer Wochen des genannten Zeitraums und damit einem erheblichen Bias aus den Niederlanden [10]. Schwangere mit vorzeitigen Wehen und einer Zervixlänge > 30 mm oder einer Zervixlänge von 15–30 mm und negativem Fibronektin wiesen eine Frühgeburtsrate $< 5\%$ innerhalb von einer Woche auf. Wie eine nachfolgende randomisierte Studie der gleichen Arbeitsgruppe [11] zeigte, konnte in diesem Niedrigrisikokollektiv (Zervixlänge 10–30 mm, negativer Fibronektintest, intakte Fruchtblase) durch die orale Gabe von Nifedipin im Vergleich zu Placebo keine signifikante Senkung der Frühgeburtsrate innerhalb von 7 Tagen (8,1 vs. 2,8%) und keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des medianen Gestationsalters bei Geburt erreicht werden.

Schwangere mit regelmäßigen vorzeitigen Wehen, einer Zervixlänge < 15 mm oder einer Zervixlänge von 15–30 mm und positivem Fibronektintest wiesen ein Frühgeburtsrisiko innerhalb von 7 Tagen von 52 bzw. 11–17% auf und damit eine Indikation zur Tokolyse [10]. In einer Subgruppenanalyse der APOSTEL-I-Studie erwies sich die Kombination aus sonografischer Zervixlängenmessung und Bestimmung des fetalen Fibronektins als kosteneffektiv durch die Reduktion an stationären Aufnahmen, Tokolyse und fetalen Lungenreifeinduktionen [12]. In einer weiteren Subanalyse dieser Studie kam es durch die Einführung dieses Vorgehens zu einer signifikanten Verkürzung der stationären Verweildauer [13]. Nach einer jüngsten Metaanalyse aus 6 randomisierten, kontrollierten Studien ($n = 546$) führt die Fibronektinbestimmung allein allerdings nicht zu einer Reduktion der Frühgeburtsrate < 28 , < 32 und < 37 SSW und nicht innerhalb von 7 Tagen, zu keiner Senkung der stationären Aufenthalte und Tokolyse, wohl aber zu höheren stationären Kosten [14]. Ob neben der sonografischen Zervixlängenmessung die zusätzliche Bestimmung eines Biomarkers wie z. B. Fibronektin die Prädiktion der Frühgeburt signifikant verbessert und damit in das klinische Management bei drohender Frühgeburt einbezogen werden sollte, ist Gegenstand derzeitiger Diskussionen (Übersicht bei [15]). Bei einer Zervixlänge > 30 mm oder < 20 mm wird die zusätzliche Bestimmung eines Biomarkers wie z. B. Fibronektin nicht empfohlen, da das Frühgeburtsrisiko innerhalb einer Woche in diesen Fällen bei < 2 –5% bzw. $> 25\%$ liegt [16].

Navathe und Berghella 2016 [17] definierten „true preterm labour“ als regelmäßige vorzeitige Wehen in Verbindung mit einer transvaginal gemessenen Zervixlänge < 20 mm oder von 20–29 mm und einem positivem Fibronektintest im Zervikovaginalsekret; sie sehen bei diesen Schwangeren die Indikation zur stationären Aufnahme, Tokolyse und fetalen Lungenreifeinduktion.

Die NICE-Guideline „Preterm labour and birth“ 2015 [18] spricht von „diagnosed preterm labour“ bei Schwangeren mit regelmäßigen vorzeitigen Wehen und einer sonografischen Zervixlänge ≤ 15 mm. Ist eine vaginalsonografische Zervixlängenmessung nicht verfügbar/durchführbar, sollte bei drohender Frühgeburt ≥ 30 SSW der Fibronektintest zur Risikostratifizierung herangezogen werden, eine Kombination beider Methoden wird nicht empfohlen.



Eine Tokolyse sollte bei Schwangeren zwischen 24 + 0–25 + 6 SSW mit intakter Fruchtblase und „suspected preterm labour“ (regelmäßige, schmerzhafte Wehen und durch vaginale Untersuchung verifizierte Zervixverkürzung/-eröffnung, aber nicht ≥ 4 cm) sowie zwischen 26 + 0–33 + 6 SSW bei „suspected“ oder „diagnosed preterm labour“ erfolgen.

Einen möglichen Handlungsalgorithmus, von inzwischen einigen publiziert [1, 17–19], zeigt ► **Abb. 1**.

Ziele der Tokolyse

Es besteht bisher keine Evidenz aus placebokontrollierten Studien, dass Tokolytika zu einer signifikanten Senkung der perinatalen und neonatalen Mortalität sowie der neonatalen Morbidität führen [20–22]. Allerdings ist die diesbezügliche Studienlage infolge der erheblichen Heterogenität und unzureichenden Qualität in Studien/Metaanalysen (u. a. Einbeziehung von Schwangeren mit fortgeschrittenem Gestationsalter, keiner antenatalen Lungenreifeinduktion oder Verlegung in ein Perinatalzentrum, inadäquate statistische Power für seltene Komplikationen z. B. neonataler Tod) kritisch zu bewerten [23]. Nach derzeitiger Auffassung [1, 3, 18, 22, 24] ist das Ziel der Tokolyse die Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden, um den Abschluss der Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden zu gewährleisten, einen In-utero-Transfer der Schwangeren in ein Perinatalzentrum mit neonatologischer Intensivstation zu ermöglichen und um die fetale Neuroprotektion mit Magnesiumsulfat < 32 SSW abzuschließen [3]. Diese Maßnahmen sind evidenzbasierte Verfahren zur Senkung der neonatalen Morbidität und Mortalität [24].

Wahl des Tokolytikums

Folgende Kriterien sollten berücksichtigt werden:

- zugelassen oder Off-Label Use
- tokolytische Effizienz zur Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens 48 Stunden
- Rate maternalen Nebenwirkungen/Komplikationen
- Rate fetaler Nebenwirkungen/Komplikationen
- Früh-, Spät-, Langzeitmorbidität
- Praktikabilität (z. B. Applikationsmodus), Überwachungsaufwand
- Kosten, Kosteneffektivität

Betasymphathomimetika

Seit den 70er-Jahren war für einige Jahrzehnte Fenoterol das am häufigsten eingesetzte Tokolytikum in Deutschland. Nach einer Metaanalyse 2009 [25] kann mit Betasymphathomimetika eine Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden in 75% und um 7 Tage in 65% der Fälle erreicht werden.

Ausweislich einer Netzwerk-Metaanalyse 2012 [26] sind Betasymphathomimetika zwar effektiv zur Verlängerung der Schwangerschaft über 48 Stunden (OR 2,41; 95%-KI 1,27–4,55), aber signifikant weniger effektiv als Kalziumantagonisten und Indometacin und weisen darüber hinaus die höchste Rate an maternalen Nebenwirkungen aller Tokolytika im Vergleich zu Placebo auf (OR 22,67; 95%-KI 7,51–73,67, s. u.).

Ein 2014 publizierter Cochrane Review [27] aus 28 randomisierten, kontrollierten Studien der Jahre 1974–2010 (alle Applikationsformen) ergab für Betasymphathomimetika im Vergleich zu Placebo (10 Studien, n = 1209) eine signifikante Verminderung

der Frühgeburtenrate innerhalb von 48 Stunden (RR 0,68; 95%-KI 0,53–0,87) und innerhalb von 7 Tagen (RR 0,80; 95%-KI 0,65–0,89). Allerdings zeigte sich keine signifikante Senkung der Häufigkeit an Frühgeburten vor 37 SSW (RR 0,95; 95%-KI 0,88–1,03, 10 Studien, n = 1212), der perinatalen Mortalität (RR 0,89; 95%-KI 0,46–1,55, 6 Studien, n = 1174 Kinder) sowie der Rate an RDS (RR 0,87; 95%-KI 0,71–1,08, 8 Studien, n = 1239 Kinder), Zerebralparenese, nekrotisierender Enterokolitis und Verlegung auf die neonatale Intensivstation. Kritisch ist anzumerken, dass in dieses Cochrane Review 24 (von 28) Studien vor 1990 einbezogen wurden und zu dieser Zeit die fetale Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden kein Standard war. Zudem sind Zielparameter wie Frühgeburten vor 37 SSW kritisch zu betrachten, da in vielen Ländern ab 34 + 0 SSW keine Tokolyse mehr erfolgt. Bestimmte Morbiditäten wie RDS sind vor allem bei frühem Gestationsalter relevant und können daher je nach Studienkollektiv (z. B. großer Anteil von Schwangerschaften über 30 SSW) auch nur noch schwer Signifikanzen nachweisen.

Betasymphathomimetika beeinflussen die Langzeitentwicklung des Kindes nicht (Übersicht bei [28]). Die prophylaktische Gabe von Betasymphathomimetika senkt bei Geminigraviditäten die Rate an Frühgeburten < 37 Wochen nicht [29]. Nach einem Cochrane Review aus dem Jahr 2012 [30] unter Einschluss von 13 randomisierten, kontrollierten Studien (n = 1551) führt die orale Anwendung von Betasymphathomimetika nach initialer Tokolyse im Vergleich zu Placebo/keine Behandlung zu keiner signifikanten Senkung der Frühgeburtenrate < 37 SSW (RR 1,11; 95%-KI 0,91–1,35) und zu keiner Verminderung der Verlegungsrate der Kinder auf die neonatale Intensivstation (RR 1,28; 95%-KI 0,68–2,41).

Aufgrund der pharmakologischen Wirkungen mit Anstieg der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens sowie peripherer Vasodilatation sind Betasymphathomimetika vor allem mit kardiovaskulären Nebenwirkungen in bis zu 80% der Fälle belastet [27]: signifikant höhere Inzidenz an Palpitationen (RR 10,11; 95%-KI 6,56–15,58), Tachykardien (RR 4,08; 95%-KI 1,55–10,73), Brustschmerzen (RR 11,3; 95%-KI 3,8–33,46), Dyspnoe (RR 3,86; 95%-KI 2,21–6,77) und Kopfschmerzen (RR 4,1; 95%-KI 2,6–6,35) im Vergleich zu Placebo. Hinzu kommen neurologische Beschwerden, insbesondere Tremor (RR 10,74; 95%-KI 6,2–18,6), innere Unruhe/Angst und Schlaflosigkeit. Metabolische Nebenwirkungen betreffen vor allem Hyperglykämie und Hypokaliämie.

Nach einer prospektiven Kohortenstudie [31] liegt die Rate an schweren, vorwiegend maternalen Nebenwirkungen bei 1,7% und damit um das 3,8-Fache höher im Vergleich zu anderen Tokolytika. Insgesamt liegt die Therapieabbruchrate zwischen 6 und 38% (RR 11,38; 95%-KI 5,2–24,9) [21, 27].

Die schwerste Komplikation der Betasymphathomimetika ist das Lungenödem bei ca. 0,3% der Schwangeren bis zum mütterlichen Tod in Einzelfällen [21]. Die Verminderung der diastolischen Herzfüllung bei Tachykardie begünstigt die Entwicklung von Lungenödem, insbesondere bei unbalanzierter und erhöhter Volumenzufuhr, gleichzeitiger Kortikosteroidgabe, Präeklampsie, Bluttransfusionen und Mehrlingsschwangerschaften [32]. Im Vergleich zur kontinuierlichen Applikation von Betasymphathomimetika (Fenoterol) weist die Bolustokolyse mit Fenoterol eine signifikant geringere Rate maternaler Nebenwirkungen auf [33].

Für Betasymphathomimetika sind keine teratogenen Effekte bekannt, sie passieren die Plazentaschranke und können daher zu fetaler Tachykardie (in bis zu 28% der Fälle), Einschränkungen der Herztonvariabilität sowie neonataler Hyperinsulinämie/Hypoglykämie führen.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- zur Tokolyse zugelassen
- effektiv zur Schwangerschaftsverlängerung um 48 h (7 Tage)
- ungünstigstes Nebenwirkungsprofil aller Tokolytika und höchste Therapieabbruchrate
- Immobilisierung der Schwangeren bei parenteraler Anwendung
- hoher Überwachungsaufwand (z. B. EKG, Labor), engmaschige Kreislaufkontrolle notwendig (vgl. [1])

In aktuellen Leitlinien werden Betasymphathomimetika nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [18, 22, 24].

NO-Donatoren

Die transdermale Anwendung von Nitroglycerin (Pflaster, 10 mg/24 h) galt einige Jahre als neue innovative Methode der Tokolyse, da sie effektiv, nebenwirkungsarm, leicht zu applizieren und preisgünstig ist. Während NO-Donatoren in der Metaanalyse von Haas et al. 2009 [25] nicht erwähnt wurden, stuft die Netzwerk-Metaanalyse 2012 [26] NO-Donatoren als die am wenigsten wirksamsten Tokolytika im Vergleich zu Placebo ein, die Geburt um 48 Stunden zu prolongieren (RR 1,19; 95%-KI 0,64–5,33).

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013 (13 randomisierte, kontrollierte Studien, n = 1302) konnte in 2 Studien mit kleiner Fallzahl (gesamt n = 186) keine signifikanten Unterschiede zwischen transdermale Nitroglycerin und Placebo hinsichtlich einer Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden aufzeigen [34]. Transdermales Nitroglycerin führte aber im Vergleich zu Betasymphathomimetika (9 Studien, n = 1024) zu einer signifikanten Reduktion der Frühgeburtenrate < 34 SSW (20 vs. 28%, RR 0,71; 95%-KI 0,51–0,99) und < 37 SSW (44 vs. 57%, RR 0,76; 95%-KI 0,60–0,96) ohne Beeinflussung der neonatalen Morbidität. Darüber hinaus war transdermales Nitroglycerin mit einer signifikant niedrigeren Rate maternaler Nebenwirkungen belastet bis auf Kopfschmerzen und Hypotension. Zwei weitere randomisierte, kontrollierte Studien verglichen transdermales Nitroglycerin mit Nifedipin und Magnesiumsulfat ohne signifikante Unterschiede bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden. Die Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass die Evidenz für die Anwendung von transdermale Nitroglycerin zur Tokolyse unzureichend ist [34]. Zu vergleichbaren Ergebnissen und Schlussfolgerungen kam auch ein Cochrane Review von 2014 [35] unter Einschluss von 12 randomisierten, kontrollierten Studien mit 1227 Schwangeren mit dem Hinweis, dass die Studien bezüglich der meisten Variablen eine inadäquate statistische Power aufweisen.

In aktuellen internationalen Leitlinien werden NO-Donatoren zur Tokolyse nicht erwähnt oder nicht empfohlen [1, 3, 18, 22, 24].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- nicht zur Tokolyse zugelassen (Off-Label Use)
- effektiver im Vergleich zu Betasympathomimetika hinsichtlich Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden
- möglicherweise Akzeptanzminderung durch hohe Rate an Kopfschmerzen
- unzureichende Datenlage, keine Empfehlung in internationalen Leitlinien

Cyclooxygenase-Inhibitoren

Der unspezifische Hemmer der Cyclooxygenase Indometacin (Dosierung initial 50–100 mg oral oder rektal, gefolgt von 25–50 mg alle 4–6 h) wird am häufigsten zur Tokolyse eingesetzt und ist das einzige antiinflammatorisch wirksame Tokolytikum. Ausweislich einer Metaanalyse 2009 [25] wird mit Indometacin < 32 SSW ein Hinausschieben der Geburt um 48 Stunden in 93% und über 7 Tage in 76% erreicht, allerdings schränkt die geringe Zahl eingeschlossener Schwangerer (n = 442) die Aussagekraft dieser Metaanalyse ein.

Eine nachfolgende Netzwerk-Metaanalyse von 2012 [26] zeigte unter Einschluss von 18 Studien (1980–2007) COX-Inhibitoren als die wirksamsten Tokolytika zur Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden im Vergleich zu Placebo auf (OR 5,39; 95%-KI 2,14–12,34) – bei gleichzeitig geringster Rate maternalen Nebenwirkungen und gutem neonatalen Outcome (vgl. ► **Tab. 1**). Erstaunlich ist, dass ein Cochrane Review aus dem Jahr 2015 [36]

unter Berücksichtigung von 20 randomisierten, kontrollierten Studien (n = 1509), davon 15 Studien mit Indometacin, aus den Jahren 1980–2012 zu anderslautenden Ergebnissen kam, obwohl mehrheitlich die gleichen Studien ausgewertet wurden. In diesem Cochrane Review konnte im Vergleich zu Placebo (3 Studien, n = 102) keine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate < 48 Stunden nachgewiesen werden (RR 0,20; 95%-KI 0,03–1,28). Im Vergleich zu Betasympathomimetika führten COX-Inhibitoren zu einer signifikanten Verminderung der Frühgeburtenrate < 48 Stunden (RR 0,27; 95%-KI 0,08–0,96) und zu einer höheren Senkung der Frühgeburtenrate < 37 SSW (RR 0,53; 95%-KI 0,28–0,99; 4 Studien, n = 180) ohne Beeinflussung der neonatalen Morbidität und Mortalität. Gegenüber Betasympathomimetika hatten COX-Inhibitoren signifikant geringere Raten an maternalen Nebenwirkungen (RR 0,19; 95%-KI 0,11–0,31; 5 Studien, n = 248) und eine geringere Therapieabbruchrate (RR 0,39; 95%-KI 0,25–0,62; 5 Studien, n = 635).

Das Cochrane Review kommt zu dem Schluss, dass aufgrund der geringen Fallzahl in Studien, der unzureichenden Angaben zum Sicherheitsprofil und zu den Langzeitfolgen die Evidenz für den Einsatz von COX-Inhibitoren zur Tokolyse nicht ausreicht.

COX-Inhibitoren passieren rasch die Plazentaschranke und führen zu einer Hemmung der fetalen Prostaglandinsynthese mit potentiellen Folgen für den Feten: infolge einer gesteigerten Vasopressin-Wirkung mit Verminderung des renalen Blutflusses [37] kann es nach Indometacin zu einer verminderten Urinproduktion (selten bis hin zum Nierenversagen) beim Feten mit der Folge eines Oligohydramnions in 5–15% der Fälle kommen, bei Anwendung über 72 h hinaus sogar in bis zu 70% der Fälle [38]. Nach Absetzen von Indometacin soll sich die Fruchtwassermenge innerhalb von 24 (– 96) h wieder normalisieren [39]. Nach den Empfehlungen der European Association of Perinatal Medicine 2017 [1]

► **Tab. 1** Netzwerkmetaanalyse aus 95 randomisierten, kontrollierten Studien (1982–2012). Placebo als Referenz: mediane OR (95%-KI).

Tokolytika	SS-Verlängerung 48 h*	Probability of being best	neonatale Mortalität*	Probability of being best	RDS*	Probability of being best	maternale NW#	Probability of being best
Betamimetika	2,41 (1,27–4,55)	0,01	0,62 (0,14–2,48)	0,12	0,85 (0,5–1,45)	0,14	22,68 (7,5–73,7)	< 0,01
PG-Inhibitoren	5,39 (2,14–12,34)	0,83	0,62 (0,04–4,63)	0,28	0,87 (0,4–1,75)	0,20	1,63 (0,4–6,85)	0,21
Kalzium-antagonisten	2,71 (1,17–5,9)	0,06	0,39 (0,09–1,5)	0,41	0,71 (0,37–1,43)	0,47	3,50 (1,0–16,9)	0,01
Magnesium-sulfat	2,76 (1,58–4,94)	0,02	0,97 (0,3–3,3)	0,03	0,99 (0,55–1,7)	0,03	8,15 (2,47–27,7)	< 0,01
Atosiban	2,02 (1,1–3,8)	0,01	0,62 (0,16–2,35)	0,13	0,89 (0,55–1,37)	0,10	1,99 (0,61–6,94)	0,08
NO-Donatoren	1,91 (0,64–5,33)	0,04	k. A.	–	k. A.	–	3,2 (0,4–20,84)	0,10

* Odds Ratio > 1 favorisiert Wirkstoff

* Odds Ratio < 1 favorisiert Wirkstoff

Odds Ratio > 1 favorisiert Placebo

Fazit: Indometacin und Kalziumantagonisten haben die höchste Wahrscheinlichkeit, eine Geburt hinauszuzögern und neonatales und maternales Outcome zu verbessern.

Haas DM et al. BMJ 2012; 345: e6226 [26]

sollte die Fruchtwassermenge vor Therapiebeginn sowie nach 48–72 h kontrolliert werden. Indometacin sollte nur bei normaler Fruchtwassermenge gegeben werden und bei Auftreten eines Oligohydramnions abgesetzt oder zumindest die Dosis reduziert werden [1].

Um einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus botalli zu vermeiden, wird empfohlen, COX-Inhibitoren nur bis 32 SSW für 48 Stunden zu verabreichen. Unter diesen Bedingungen wurde bei 403 Schwangeren mit Indometacin-Exposition nur 1 Fall mit einem antenatalen Verschluss des Ductus arteriosus botalli nachgewiesen [40, 41]. Vor 32 SSW wird eine echokardiografische Untersuchung des fetalen Ductus botalli mit Beurteilung der Trikuspidalklappe (Trikuspidalregurgitation) bei Überschreiten einer Behandlungsdauer von >48 Stunden empfohlen [1]. Übereinstimmend fanden sich in dem Cochrane Review von 2015 und in einer nachfolgenden Metaanalyse [42] kein erhöhtes Risiko für eine signifikante Erhöhung der neonatalen Mortalität sowie der Rate an RDS, bronchopulmonaler Dysplasie, offenem Ductus botalli und pulmonaler Hypertonie sowie an intraventrikulären Blutungen aller Schweregrade. Allerdings ergab sich in der Metaanalyse [42] unter Einschluss von 27 Beobachtungsstudien (n = 1731) ein signifikant erhöhtes Risiko für

- intraventrikuläre Blutungen Grad III/IV RR 1,29 (95%-KI 1,06–1,50),
- nekrotisierende Enterokolitis RR 1,36 (95%-KI 1,08–1,71) sowie
- periventrikuläre Leukomalazie RR 1,59 (95%-KI 1,17–2,17).

In dieser Metaanalyse wurden allerdings keine Angaben zur Dosierung und zur Dauer der Indometacin-Anwendung gemacht, ebenso keine detaillierten Angaben zum Anteil der Schwangeren, die eine antenatale Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden erhalten hatten. Ebenso muss berücksichtigt werden, dass Indometacin in sehr frühen Schwangerschaftswochen eingesetzt wurde/wird, bei denen die zuvor beschriebenen Komplikationen naturgemäß häufiger auftreten.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Off-Label Use
- einfache Applikation, preisgünstig
- Anwendung nur bis zu 32 SSW über 48 Stunden
- Hinweise auf erhöhte neonatale Morbidität (schwere intraventrikuläre Blutungen, nekrotisierende Enterokolitis, periventrikuläre Leukomalazie): Kinderarzt über Gabe informieren!
- unterschiedliche Empfehlungen (z. T. kontroverse Datenlage)
 - nicht empfohlen/unzureichende Datenlage: Cochrane Review 2015 [36], Hammers et al. 2015 [42], Nijman et al. 2016 [5]. WHO Recommendations 2015 [24]
 - eingeschränkt empfohlen: Navathe und Berghella 2016 [17], Europäische Empfehlungen 2017 [1]
 - empfohlen: u. a. Metaanalyse 2009 [25], Netzwerk-Metaanalyse 2012 [27], ACOG Practice Bulletin 2016 [3]

Magnesiumsulfat

Die Datenlage zu Magnesiumsulfat als Tokolytikum ist kontrovers. Ausweislich der Metaanalyse von 2009 [25] kann mit Magnesiumsulfat in 89% der Fälle eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden und in 61% um bis zu 7 Tagen erreicht werden. Auch eine Netzwerk-Metaanalyse aus 2012 [26] bestätigte unter Einschluss von 29 Studien die hohe tokolytische Effizienz von Magnesiumsulfat zur Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden (OR 2,76; 95%-KI 1,58–4,94) ohne Beeinflussung der neonatalen Mortalität (OR 0,97; 95%-KI 0,29–3,29). Diese Arbeit kam aber in einer Wahrscheinlichkeitsanalyse zu dem Ergebnis, dass Magnesiumsulfat nicht das effektivste und nebenwirkungsärmste Tokolytikum ist. Konträre Ergebnisse fanden sich in dem Cochrane Review aus dem Jahr 2014 [43] unter Einschluss von 37 Studien mit 3571 Schwangeren (Zeitraum 1982–2012). Dabei ergab sich keine Evidenz (4 Studien), dass Magnesiumsulfat im Vergleich zu Placebo/keine Behandlung effektiver zur Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden ist (RR 0,57; 95%-KI 0,28–1,15) und das Gestationsalter bis zur Geburt erhöht. Außerdem zeigte sich eine grenzwertige Erhöhung der perinatalen/neonatalen Todesfälle nach Magnesiumsulfat (Risk Ratio 4,56; 95%-KI 1,00–20,86, 2 Studien, 257 Kinder). Dementsprechend kam die Cochrane-Analyse zu dem Schluss, dass Magnesiumsulfat zur Schwangerschaftsverlängerung oder zur Vermeidung der Frühgeburt ineffektiv ist. Im Hinblick auf diese kontroversen Ergebnisse ist interessant, dass die Netzwerk-Metaanalyse (2012) und der Cochrane Review (2014) annähernd die gleichen Studien bei vergleichbarem Erfassungszeitraum auswerteten – in das Cochrane Review wurde nur noch eine Studie nach dem Erfassungszeitraum der Netzwerk-Metaanalyse eingeschlossen [44].

Die myometriumparalysierende Wirkung von Magnesiumsulfat sowie Ausmaß und Häufigkeit an Nebenwirkungen sind dosisabhängig (Übersicht bei [45]). So lag bei einer Initialdosis von 4 g und einer Erhaltungsdosis von 2 g/Stunde als Infusion die Erfolgsrate bezüglich einer Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden zwischen 60–77%, bei einer Initialdosis von 6 g, gefolgt von 2 (4) g/Stunden zwischen 84–94% [46]. Auch in einer randomisierten Vergleichsstudie zwischen Nifedipin und Magnesiumsulfat (4 g Magnesiumsulfat initial, gefolgt von 2–4 g als Erhaltungsdosis) konnte mit Magnesiumsulfat eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden in 87% der Fälle erreicht werden, allerdings war die Rate mütterlicher Nebenwirkungen mit 62% (einschließlich von 3 Lungenödem) hoch [47]. Nach einer aktuellen retrospektiven Fallkontrollstudie (n = 150) erhöht Magnesiumsulfat das Risiko für ein Lungenödem signifikant (adjustierte OR 3,51; 95%-KI 1,26–9,76; [48]). Dies steht in Übereinstimmung mit einem Cochrane Review aus 2015 zur Tokolyse mit Magnesiumsulfat in unterschiedlichen Dosierungen [49].

Nach Auffassung von Elliott et al. [50] ist Magnesiumsulfat äquieffektiv zu anderen Tokolytika bei adäquat hoher Dosierung mit Erreichen von Magnesiumspiegeln zwischen 5,0–8,0 mg/100 ml (Anmerkung: Der Patellarsehnenreflex erlischt zwischen 9–13 mg/100 ml).

Magnesiumsulfat wird außer in den USA [51] in aktuellen Übersichtsarbeiten und Leitlinien nicht mehr zur Tokolyse empfohlen [1, 4, 17, 22, 43, 52].

Oxytocin-Rezeptorantagonisten (Atosiban)

Der Vorteil des zur Tokolyse zugelassenen selektiven Oxytocin-Rezeptorantagonisten Atosiban im Vergleich zu anderen „ubiquitär“ wirksamen Tokolytika ist die weitgehend uteruspezifische Wirkung ohne signifikanten Einfluss auf das kardiovaskuläre System, das ZNS, die Niere und die Lunge sowie ohne negative metabolische Auswirkungen (Übersicht bei [53]). Bei geringer Plazentagängigkeit von 10–12% sind keine relevanten Nebenwirkungen beim Feten/beim Kind bekannt, auch nicht nach 2 Jahren Beobachtungszeit. Außer „Überempfindlichkeit gegen das Medikament“ gibt es keine substanzspezifischen Kontraindikationen. Nachteile sind die i. v. Applikation und damit verbundene Immobilisierung der Schwangeren sowie die im Vergleich zu anderen Tokolytika deutlich höheren Arzneimittelkosten. Ein Cochrane-Review aus 2014 [54] schloss 14 Studien mit 2485 Schwangeren mit folgenden Ergebnissen ein: Gegenüber Placebo erwiesen sich Oxytocin-Rezeptorantagonisten (Atosiban und Barusiban) als nicht signifikant effektiver zur Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden (4 Studien, n = 854; RR 1,05; 95%-KI 0,15–7,43), keine signifikanten Unterschiede fanden sich auch hinsichtlich der Frühgeburtenrate < 37 SSW, der perinatalen Mortalität und der neonatalen Morbidität.

In 8 Studien (n = 1402) wurde Atosiban mit Betasympathomimetika verglichen; dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Tokolytika hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden (RR 0,89; 95%-KI 0,66–1,22) sowie der perinatalen Mortalität (RR 0,55; 95%-KI 0,21–1,48; 3 Studien mit 812 Kindern). Signifikant war der Unterschied in der Rate mütterlicher Nebenwirkungen (RR 0,38; 95%-KI 0,21–0,68) und an Therapieabbrüchen (RR 0,05; 95%-KI 0,02–0,11; 5 Studien, n = 1161). In einer großen prospektiven Kohortenstudie zeigten sich bei 0,2% der Schwangeren leichte Nebenwirkungen, aber keine schweren (RR 0,07; 95%-KI 0,01–0,4; [31]).

In der Metaanalyse von Haas et al. aus 2009 [25] wurde unter Einschluss von 1249 Schwangeren eine Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden in 86% und um 7 Tage in 78% der Fälle erreicht. Die Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [26] ergab für Atosiban einen signifikanten tokolytischen Effekt zur Verlängerung der Schwangerschaft um 48 Stunden (OR 2,02; 95%-KI 1,10–3,80) ohne Beeinflussung der Rate an RDS und der perinatalen Mortalität.

Interessant ist eine prospektive, randomisierte Studie aus Deutschland [55] bei 105 Schwangeren zwischen der 24 + 0 bis 33 + 6 SSW, in der die pulsatile Applikation von Fenoterol mit Atosiban in Standarddosierung verglichen wurde. Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden (79,8 vs. 86,3%) und um 7 Tage (66,7 vs. 78,4%). Allerdings wurden unter Fenoterol kardiovaskuläre Nebenwirkungen in 78% der Fälle und unter Atosiban nur in 4% beobachtet (Therapieabbruchrate 9% versus 0). Unklar war die Datenlage zum Vergleich von Nifedipin und Atosiban zur Akuttokolyse, nachdem 3 randomisierte Studien mit kleinen Fallzahlen zu kontroversen Ergebnissen kamen (Übersicht bei [56]). Klärung brachte die APOSTEL-III-Studie, eine randomisierte, kontrollierte Studie (n = 510) bei Schwangeren mit regelmäßigen vorzeitigen Wehen, einer Zervixlänge ≤ 10 mm oder einer Zervixlän-

ge von 11–30 mm und positivem Fibronektintest [57]. Dabei wurden 20 mg Nifedipin in der 1. Stunde gegeben, gefolgt von 20 mg Nifedipin retard alle 6 h (bis 48 h) und mit einer Standarddosierung von Atosiban verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Nifedipin und Atosiban hinsichtlich der Schwangerschaftsverlängerung ≥ 48 Stunden (68 vs. 66%) und um 7 Tage (51 vs. 45%), keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der perinatalen Mortalität (5 vs. 2%) und der neonatalen Morbidität (14 vs. 15%), bei höherer Rate maternaler Nebenwirkungen war die Therapieabbruchrate nach Nifedipin nicht signifikant höher (6 vs. 3%).

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- zugelassen (nicht in den USA)
- tokolytische Effizienz vergleichbar mit Betasympathomimetika und Nifedipin
- für Mutter und Kind mit wenigen Nebenwirkungen assoziiert
- intravenöse Applikation und Immobilisierung notwendig
- hohe Arzneimittelkosten
- Empfehlungen: insbesondere bei Kontraindikationen gegen Nifedipin und Indometacin [18] oder als First-Line-Tokolytikum [1], geeignetes Tokolytikum bei vorbestehenden metabolischen und kardiovaskulären Erkrankungen der Mutter [23]

Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin)

Am häufigsten wird Nifedipin eingesetzt (Halbwertszeit 2–3 Stunden, maximale Plasmakonzentration nach einer 10-mg-Tablette 30–60 min); es ist zur Tokolyse nicht zugelassen. Die Dosierungsempfehlungen sind unterschiedlich: z. B.

- NICE 2015 [18]: initial 20 mg oral, gefolgt von 10–20 mg 3- bis 4-mal täglich, abhängig von uteriner Aktivität (vgl. auch [24]).
- ACOG 2016 [3]: 30 mg Nifedipin initial, dann 10–20 mg alle 4–6 h.

Dosierungsabhängige Nebenwirkungen wie Flush, Kopfschmerzen, Schwindel, Palpitationen, Tachykardie und Hypotonie können auftreten. Die Rate schwerer maternaler Nebenwirkungen liegt bei 0,9% und ist signifikant höher als nach Atosiban, die Therapieabbruchrate infolge ausgeprägter Hypotonie liegt bei < 0,5% [31], Einzelfälle mit intrauterinem Fruchttod in diesem Zusammenhang wurden beschrieben [58,59], wobei ein Kausalzusammenhang kritisch hinterfragt werden muss.

Vorsicht ist geboten bei präexistenten kardialen Erkrankungen und vorbestehender Hypotonie: Die Anwendung von Slow-Release-Präparaten kann zu über Stunden anhaltender mütterlicher Hypotension führen [60], die sublinguale Applikation von Nifedipin zu plötzlichen und rapiden Blutdruckabfällen mit konsekutiver fetaler Hypoxie [61].

Ausweislich einer Metaanalyse von 2010 [62] muss bei Überschreiten einer Tagesdosis > 60 mg mit einer ca. 4-fachen Erhöhung maternaler Nebenwirkungen gerechnet werden (OR 3,78; 95%-KI 1,27–11,2); insbesondere kommt es zu einer 3-fachen Er-

höhung an Tachykardien und zu einer 8- bis 9-fachen Erhöhung an Hypotonien, die für die kardial vorbelastete Patientin schwerwiegende Folgen haben können. Einzelfälle von Myokardinfarkten wurden publiziert [63], vor allem aber auch von Lungenödemem nach Nifedipin und auch nach Nifedipin bei Tagesdosierungen ≥ 150 mg in Verbindung mit Mehrlingsschwangerschaften, intramuskulärer Kortikosteroidgabe und hoher Volumenzufuhr [63].

Kalziumantagonisten haben keine signifikanten negativen Auswirkungen auf das Kind, insbesondere auch nicht auf die utero-fetoplazentare Durchblutung [64].

Langzeituntersuchungen von Kindern nach In-utero-Exposition mit Nifedipin ergaben keine negativen Auswirkungen im Kindesalter von 9–12 Jahren [65].

Nach einer Metaanalyse von Conde-Agudelo et al. in 2011 (26 Studien, $n = 2124$; [66]) wurde 2014 ein Cochrane Review [67] unter Berücksichtigung von 38 Studien ($n = 3550$) publiziert, davon 35 Studien mit Nifedipin. Hingewiesen wird auf die große Heterogenität und die z. T. geringe Qualität der Studien. Im Vergleich zu Placebo/keine Therapie (2 Studien, $n = 173$) fand sich eine signifikante Verminderung der Frühgeburtenrate innerhalb von 48 Stunden (RR 0,30; 95%-KI 0,21–0,43) bei erhöhter Rate mütterlicher Nebenwirkungen. Gegenüber Betasympathomimetika wiesen Kalziumantagonisten signifikante Vorteile auf: eine Verlängerung der Schwangerschaft um im Median 4,4 Tage, eine Senkung der Frühgeburtenrate < 32 SSW (RR 0,89; 95%-KI 0,80–0,89), der Rate an RDS (RR 0,64; 95%-KI 0,48–0,86), an nekrotisierender Enterokolitis (RR 0,25; 95%-KI 0,05–0,96), an intraventrikulären Blutungen (RR 0,53; 95%-KI 0,34–0,84) sowie an Aufnahmen auf die neonatale Intensivstation (RR 0,74; 95%-KI 0,63–0,87). Darüber hinaus ergab sich eine signifikant geringere Rate maternaler Nebenwirkungen (RR 0,36; 95%-KI 0,24–0,53). Die Studienlage zum Vergleich von Kalziumantagonisten mit Magnesiumsulfat, NO-Donatoren und Indometacin ist unzureichend.

In der Metaanalyse von 2009 [25] konnte mit Kalziumantagonisten ein Hinausschieben der Geburt um 48 Stunden in 66% und um 7 Tage in 62% der Fälle erreicht werden. Nach der Netzwerk-Metaanalyse aus dem Jahr 2012 [26] sind Kalziumantagonisten

nach Indometacin das effektivste Tokolytikum zur Verlängerung der Geburt um 48 Stunden bei geringer Rate maternaler Nebenwirkungen und gutem Neonatal Outcome.

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- nicht zugelassen
- einfacher Applikationsmodus
- hohe tokolytische Effizienz, äquieffektiv zu Betasympathomimetika und Atosiban
- geringe Rate maternaler Nebenwirkungen
- keine negativen Effekte auf den Feten/das Neugeborene, keine negativen Langzeitauswirkungen auf das Kind
- als First-Line-Tokolytikum empfohlen: NICE 2015 [18], WHO 2015 [24], Französische Leitlinie 2017 [22]

Eine Übersicht zu den derzeit gebräuchlichen Tokolytika findet sich in ► **Tab. 2**.

Diskussion

Die Tokolyse gehört nach der Geburtseinleitung zu den häufigsten geburtshilflichen Maßnahmen. Auffällig ist das Fehlen aktueller randomisierter, kontrollierter und vor allem placebokontrollierter Studien und, trotz Bemühungen um innovative Neuentwicklungen, die Stagnation in der klinischen Zulassung und Verfügbarkeit neuer Tokolytika. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Indikationsstellung zur Tokolyse – nicht nur das Symptom „vorzeitige Wehen“ zu behandeln, sondern nur solche, die auch zervixwirksam sind – dürften aus nachvollziehbaren Gründen placebokontrollierte Studien der Vergangenheit angehören. Die Durchführung randomisierter, kontrollierter Studien ist nicht nur in Deutschland in den letzten Jahren zunehmend schwieriger geworden. Schwieriger geworden ist u. a. die Rekrutierung einer ausreichend hohen Zahl von „Studienteilnehmerinnen“, insbesondere bei Off-Label Use des Tokolytikums (nur Fenoterol und Atosiban sind zugelas-

► **Tab. 2** Übersicht: gebräuchliche Tokolytika.

Tokolytika	zuge-lassen	SS-Verlänge-rung* um 48 h	NW Mutter	NW Kind	Applikations-modus	Überwachungs-aufwand	Arzneimittel-kosten
Betasympathomimetika (kontinuierlich i. v.)	+	++	+++	++	i. v.	hoch	mittel
Indometacin	–	++(+)	(+)	+(+)	rektal/oral	niedrig	sehr niedrig
Atosiban	+	++	(+)	–	i. v.	niedrig	hoch
Magnesiumsulfat	–	kontrovers dosisabhängig	dosisabhängig ++	++	i. v.	mittel	mittel
Kalziumantagonisten (Nifedipin)	–	++(+)	+	(+)	oral	niedrig	sehr niedrig
NO-Donatoren	–	++	++	–	transdermal	niedrig	niedrig

*bewertet nach Metaanalysen Haas et al. 2009 u. 2012 [25, 26]

z. T. keine direkten Vergleichsstudien

Präferenz: Nifedipin, Indometacin < 32 SSW (48 h) (off-label use); Atosiban: zugelassen

sen) angesichts des erhöhten Aufklärungsbedarfs/-bedürfnisses der Schwangeren bei rapider Zunahme leicht zugänglicher Informationsquellen mit der Folge einer Verunsicherung oder sogar Ablehnung der Schwangeren, an Studien teilzunehmen. Zugenommen haben die rechtlichen und bürokratischen Hürden zur Durchführung von randomisierten-kontrollierten Studien, gleichzeitig deutlich abgenommen hat die Drittmittelförderung geburtshilflich-klinischer Studien und die finanzielle Unterstützung der Industrie von Studien, in denen bereits eingeführte, preiswerte und in anderen Indikationsgebieten etablierte Medikamente Anwendung finden. Wie eine eigene Recherche ergab, hat beispielsweise der Hersteller von Nifedipin kein Interesse, bei einem derartigen „Niedrigpreisprodukt“ aufwendige placebokontrollierte Studien als Voraussetzung für die Zulassung in der Schwangerschaft durchzuführen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass seit 2016 keine randomisierte, kontrollierte Studie zur Akuttokolyse mit Indometacin und nur eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Akuttokolyse mit Nifedipin publiziert wurden; laut PubMed-Recherche liegen seit 2014 auch zu Atosiban keine neuen Studien vor.

Ein weiteres Problem ist die uneinheitliche und zum Teil kontroverse Datenlage zur Anwendung von Tokolytika. Die geringe Evidenz, insbesondere zu schweren maternalen Nebenwirkungen von Tokolytika und zur neonatalen Morbidität und Mortalität aus Cochrane- und Metaanalysen, liegt vor allem in der erheblichen Heterogenität (z.B. unterschiedliche Indikationsstellung, Einbeziehung von Schwangeren mit fortgeschrittenem Gestationsalter, keine antenatale Lungenreifeinduktion und kein In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum, kumulierte Daten für unterschiedliche Applikationsformen und Dosierungen) und der mehrheitlich mäßigen bis niedrigen Qualität einbezogener Studien sowie an der inadäquaten statistischen Power für seltene schwere Komplikationen oder perinatalen/neonatalen Tod. Aus diesen Gründen sind Metaanalysen bisher den Beweis schuldig geblieben, dass Tokolytika die schwere neonatale Morbidität und Mortalität zu senken in der Lage sind. Andererseits dürfte nachvollziehbar sein, dass durch die mit Tokolytika in ca. 80% der Fälle zu erreichende Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, die den Abschluss der fetalen Lungenreifeinduktion und den In-utero-Transfer in ein Perinatalzentrum sowie die Durchführung der fetalen Neuroprotektion mit Magnesiumsulfat ermöglicht, vor allem vor der 30 SSW eine Senkung der schweren neonatalen Morbidität und Mortalität erreichbar ist. Bei kritischer Betrachtung fällt auch auf, dass Cochrane- und Metaanalysen trotz Einbeziehung von annähernd identischen Studien zu anderslautenden Aussagen kommen (z.B. Magnesiumsulfat: Cochrane-Review 2014 versus Netzwerk-Metaanalyse 2012) und darüber hinaus mehrheitlich „ältere“ vor der Jahrtausendwende publizierte Studien die Ergebnisse beeinflussen, in denen die o.g. evidenzbasierten Maßnahmen noch nicht Standard waren. Beispielsweise wurden in dem Cochrane-Review aus 2015 [36] zu den COX-Inhibitoren von 20 Studien 12 vor dem Jahr 2000 publiziert, in dem Cochrane-Review von Crowther et al. [43] zu Magnesiumsulfat als Tokolytikum 25 von 37. Die Unsicherheit der Datenlage kommt auch dadurch zum Ausdruck, dass fast unisono am Ende aktueller Übersichtsarbeiten und Metaanalysen die Forderung nach weiteren placebokontroll-

lierten oder randomisierten, kontrollierten Studien formuliert wird, die aber offensichtlich nicht durchgeführt werden.

Unabhängig von unzureichender Datenlage und mangelnder Evidenz insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des neonatalen Outcomes, und um dieses geht es vorrangig, ist und bleibt die medikamentöse Tokolyse eine unverzichtbare Maßnahme im geburtshilflichen Alltag. Es gibt bisher nicht das „ideale“ Tokolytikum. Nifedipin und Atosiban sind nach Auffassung der Autoren geeignete Tokolytika im Hinblick auf Effizienz, Nebenwirkungsprofil und Auswirkungen auf das Kind. Indometacin ist ein potentes, antiinflammatorisch wirksames Tokolytikum mit geringer maternaler Nebenwirkungsrate und dürfte vor allem bei früher Frühgeburt seine Berechtigung haben, es ist aber unklar, ob Indometacin zu einer Erhöhung fetaler Komplikationen führt oder nicht.

Betasymphathomimetika sollten aufgrund der hohen Rate maternaler und fetaler Nebenwirkungen und Magnesiumsulfat aufgrund der kontroversen Studienergebnisse und dem Nebenwirkungsprofil bei hoher Dosierung nicht mehr zur Tokolyse verwendet werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] De Renzo GC, Roura LC, Facchinetti F et al. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 2011–2030
- [2] IQTIG. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen 2018. Basisauswertung zum Erfassungsjahr 2017: Geburtshilfe. Online: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/16n1gebh/QSKH_16n1-GEbH_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf; Stand: 01.08.2018
- [3] ACOG. Practice Bulletin No. 171. Management of preterm labour. *Obstet Gynecol* 2016; 128: e155–e164
- [4] Hackney DN, Olson-Chen C, Thomberg LL. What do we know above the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27: 452–460
- [5] Nijman TAJ, van Vliet EOG, Koullali B et al. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016; 21: 121–128
- [6] Onderoglu LS. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 59: 223–228
- [7] Gomez R, Romero R, Medina L et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 350–359
- [8] Melchor JC, Khalil A, Wing D et al. Prediction of preterm delivery in symptomatic women using PAMG-1, fetal fibronectin and pHIGFBP-1 tests: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018. doi:10.1002/uog.19119
- [9] De Franco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labour: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 233.e1–233.e6

- [10] van Baaren GJ, Vis JY, Wilms FF et al. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1185–1192
- [11] Vis JY, van Baaren GJ, Wilms FF et al. Randomized comparison of Nifedipine and placebo in fibronectin-negative women with symptoms of preterm labor and a short cervix (APOSTEL-I Trial). *Am J Perinatol* 2015; 32: 451–460
- [12] van Baaren GJ, Vis JY, Grobman WA et al. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened labor. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 436.e1–436.e8
- [13] Lange TS, Roos C, Bloemenkamp KW et al. 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* 2015; 186: 8–11
- [14] Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 431–438
- [15] Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol* 2017; 41: 445–451
- [16] McIntosh J, Feltoovich H, Berghella V et al.; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). The role of routine cervical length screening in selected high- and low-risk women with preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: B2–B7
- [17] Navathe R, Berghella V. Tocolysis for acute preterm labour: Where have we been, where are we now, and where are we going? *Am J Perinatol* 2016; 33: 229–235
- [18] NICE. Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25]. 2015. Online: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng25>; Stand: 31.03.2018
- [19] Kiefer DG, Vintzileos AM. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm births. *Rev Obstet Gynaecol* 2008; 1: 106–112
- [20] Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 869–877
- [21] Anotayanonth S, Subhedhar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD004352
- [22] Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 210: 217–224
- [23] RCOG. Green-top Guideline No. 1b. Tocolysis for women in preterm labour. February 2011. Online: <http://www.wisdom.wales.nhs.uk/opendoc/296835>; Stand: 31.03.2018
- [24] Vogel JP, Oladapo OT, Manu A et al. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health* 2015; 3: e589–e590
- [25] Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 585–594
- [26] Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick PR et al. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e6226
- [27] Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (2): CD004352
- [28] Petousis S, Margioulas-Sierkon M, Kalogeannidis I. Effectiveness of tocolytic agents on prevention of preterm delivery, neonatal morbidity, and mortality: Is there a consensus? A Review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2016; 71: 243–252
- [29] Yamasmit W, Chaitongwongwatthana S, Tolosa JE et al. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD004733. doi:10.1002/14651858.CD004733
- [30] Dodd JM, Crowther CA, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (12): CD003927. doi:10.1002/14651858.CD003927
- [31] de Heus R, Mol BW, Erwich JJ et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 338: b744
- [32] Besinger RE, Jannucci TA. Tocolytic Therapy. In: Elder MG, Lamont RF, Romero R, eds. *Preterm Labor*. New York: Churchill Livingstone; 1997: 243–297
- [33] 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: 199–206
- [34] Conde-Agudelo A, Romero R. Transdermal nitroglycerin for the treatment of preterm labour: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 551.e1–551.e18
- [35] Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP et al. Nitric oxide donors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5): CD002860
- [36] Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CLT et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (6): CD001992
- [37] Gordon MC, Samuels P. Indomethacin. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38: 697–711
- [38] Hendricks SK, Smith JR, Moore DE et al. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 312–318
- [39] Sandrock JC, Grobman WA, Garbour SE. The effect of short-term indomethacin therapy on amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1443–1445
- [40] King J, Flenady V, Cole S et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD001992
- [41] Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis. A systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 173–179
- [42] Hammers AL, Sanchez-Romero L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increased the risk of severe intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 505.e1–505.e13
- [43] Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (8): CD001060
- [44] Klausner CK, Briery CM, Keiser SD et al. Effect of antenatal tocolytics on neonatal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2778–2781
- [45] Haram K, Mortensen JHS, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 371–378
- [46] Lewis DF. Magnesium sulfate: the first-line tocolytic. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005; 113: 485–500
- [47] Lyell DJ, Pullen K, Campbell L et al. Magnesium sulphate compared with Nifedipine for acute tocolysis of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 61–67
- [48] Xiao C, Gangal M, Abenhaim HA. Effect of magnesium sulfate and nifedipine on the risk of developing pulmonary edema in preterm births. *J Perinatal Med* 2014; 42: 585–588
- [49] McNamara HC, Crowther CA, Brown J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD011200
- [50] Elliott JP, Lewis DF, Morrison JC et al. In defense of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1341–1348
- [51] Committee Opinion No. 652. Summary: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 195

- [52] Mercer BM, Merlino AA; for the Society for Maternal-Fetal Medicine. Magnesium sulfate for preterm labour and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 650–667
- [53] Tsatsaris V, Carbonne B, Cabrol D. Atosiban for preterm labour. *Drugs* 2004; 64: 375–382
- [54] Flenady V, Reinebrant HE, Liewley HG et al. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD004452
- [55] Nonnenmacher A, Hopp H, Dudenhausen J. Wirksamkeit und Sicherheit von Atosiban vs. pulsatile Applikation von Fenoterol bei der Behandlung vorzeitiger Wehen. *Z Geburtsh Neonatol* 2009; 213: 201–206
- [56] van Vliet EOG, Boormans EM, de Lange TS et al. Preterm labor: current pharmacotherapy options to tocolysis. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 787–797
- [57] van Vliet EOG, Nijman TA, Schuit E et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2117–2124
- [58] van Veen AJ, Pelinek MJ, van Pampus MG et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with Nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 509–510
- [59] Papatsonis DN, Carbonne B, Dekker GH et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 582–583
- [60] Stones W. Nifedipine for tocolysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e24
- [61] Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *BJOG* 1993; 100: 959–961
- [62] Khan K, Zamora J, Lamont RF et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1020–1038
- [63] Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 137–145
- [64] Lima MM, Souza ASR, Diniz C et al. Doppler velocimetry of the uterine, umbilical and fetal cerebral arteries in pregnant women undergoing tocolysis with oral nifedipine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 311–315
- [65] Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG* 2006; 113: 324–331
- [66] Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 134.e1–134.e20
- [67] Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (6): CD002255