

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Achim Rody

In Zusammenarbeit
mit der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
des Johannes Wesling Klinikums Minden
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Chefarzt: Prof. Dr. med. Ulrich Cirkel

**Theorie in den Leitlinien und Handlungsablauf in der Praxis:
Studie zum Vorgehen bei drohender Frühgeburt am Beispiel
eines geburtshilflichen Maximalversorgers, der Frauenklinik des
Johannes Wesling Klinikums Minden**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt durch Vivien Anabel Welge geb. Jungmann
geboren in Düsseldorf

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Achim Rody
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Härtel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 20.05.2019

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	5
2	Tabellenverzeichnis	6
3	Abbildungsverzeichnis	7
4	Einleitung	8
4.1	Fakten zum Thema Frühgeburt	8
4.2	Ursachen einer Frühgeburt.....	8
4.3	Risikofaktoren einer Frühgeburt	9
4.4	Folgen der Frühgeburtlichkeit.....	10
4.5	Zielsetzung von Studienanalyse und Datenerhebung	11
5	Präventionsmaßnahmen und Therapiemöglichkeiten nach heutiger Studienlage und den Leitlinien	14
5.1	Vorsorge und Screening	14
5.2	Therapie und Handlungsablauf.....	15
5.2.1	Antibiotika	17
5.2.2	Tokolyse.....	20
5.2.3	Induktion der fetalen Lungenreifung	26
5.2.4	Ergänzende Therapiemaßnahmen	29
5.3	Leitlinien und geltender Standard.....	31
6	Vorgehen und Methodik	35
6.1	Ermittlung des Kollektivs und Datenerhebung.....	35
6.2	Variablendefinition	37
6.2.1	Variablen zur Beschreibung des Kollektivs.....	37
6.2.2	Variablen zur Beschreibung der Therapie	38
6.2.3	Variablen zur Beschreibung des Outcomes	39
6.3	Statistische Methoden.....	40
6.3.1	Deskriptive Statistik.....	41
6.3.2	Inferenzstatistik	43
7	Ergebnisse	46
7.1	Das Kollektiv	46
7.2	Die Therapie	59
7.3	Das Outcome.....	71
8	Diskussion	81
8.1	Bewertung des Kollektivs	81

8.1.1	Die Risikofaktoren.....	82
8.1.2	Die Diagnosen	85
8.2	Bewertung der Therapie.....	92
8.2.1	Antibiotika	92
8.2.2	Tokolyse.....	97
8.2.3	Induktion der fetalen Lungenreifung	99
8.2.4	Ergänzende Therapiemaßnahmen	103
8.3	Bewertung des Therapieoutcomes	106
8.4	Methodenkritik und Studienausblick	112
8.5	Zusammenfassung	114
9	Literaturverzeichnis	115
10	Danksagung.....	124

1 Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
AIS	Amnioninfektionssyndrom
B	Regressionskoeffizient
BE	Base Excess
Bltg	vaginale Blutungen
BMI	Body Mass Index
CI	95%-Konfidenzintervall
CRP	C-Reaktives Protein
CTG	Kardiotokogramm
Cx-Insuffizienz	Cervixinsuffizienz
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DRG	Diagnosis Related Groups
FG	Frühgeburtlichkeit
g	Gramm
GBS	Streptokokken der Gruppe B
JWK	Johannes Wesling Klinikum Minden
KK	Kinderklinik
LR	fetale Lungenreife-Therapie
M	Mittelwert
Max	Maximum
Min	Minimum
mm	Millimeter
NapH	arterieller Nabel-pH
OR	Odds Ratio
Pat.	Patientin(nen)
Sectio	Sectio caesarea
SS	Schwangerschaft(en)
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
Toko	Tokolyse
VBS	Vorzeitiger Blasensprung
VWT	Vorzeitige Wehentätigkeit

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Entbindungen, Fallzahl, Patientenzahl
Tabelle 2 a	Variablen des Kollektivs
Tabelle 2 b	Variablen der Therapie
Tabelle 2 c	Variablen des Outcomes
Tabelle 3	Häufigkeitsverteilung der Aufnahmegruppen
Tabelle 4	Risikofaktoren in den Aufnahmegruppen
Tabelle 5	Regressionsanalyse: Einfluss der Risikofaktoren auf die Frühgeburtlichkeit
Tabelle 6	Aufnahmediagnosen in den Aufnahmegruppen
Tabelle 7	U-Test: Cervixlänge im Subgruppenvergleich
Tabelle 8	Chi ² -Test: Cut-off-Wert der Cervixlänge im Subgruppenvergleich
Tabelle 9	Chi ² -Test: Risikofaktoren im Subgruppenvergleich
Tabelle 10	Chi ² -Test: Aufnahmediagnosen im Subgruppenvergleich
Tabelle 11	Regressionsanalyse: Einfluss der Aufnahmediagnosen auf die Frühgeburtlichkeit
Tabelle 12	Keimnachweis in den Aufnahmegruppen
Tabelle 13	Chi ² -Test: Keimnachweis im Subgruppenvergleich
Tabelle 14	Therapieformen in den Aufnahmegruppen
Tabelle 15	U-Test: Antibiotikagaben im Subgruppenvergleich
Tabelle 16	Chi ² -Test: AB-Dauer im Subgruppenvergleich
Tabelle 17	U-Test: Tokolysedauer im Subgruppenvergleich
Tabelle 18	Chi ² -Test: Tokolysedauer im Subgruppenvergleich
Tabelle 19	Chi ² -Test: Therapieformen im Subgruppenvergleich
Tabelle 20	Regressionsanalyse: Einfluss der Therapieformen auf die Frühgeburtlichkeit
Tabelle 21	T-Test: Geburtsparameter im Subgruppenvergleich
Tabelle 22	Häufigkeitsverteilung der Entbindungsgruppen
Tabelle 23	Verlauf der Aufnahmegruppen
Tabelle 24	Schwangerschaftsverlängerung in den Aufnahmegruppen
Tabelle 25	U-Test: Schwangerschaftsverlängerung im Subgruppenvergleich
Tabelle 26	Chi ² -Test: einwöchige Schwangerschaftsverlängerung im Subgruppenvergleich
Tabelle 27	Chi ² -Test: ambulante Betreuung im Subgruppenvergleich
Tabelle 28	Indikationen für operative Entbindungen in den Gruppen
Tabelle 29	Geburtsparameter in den Gruppen

3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Häufigkeitsverteilung der SSW bei Aufnahme
Abbildung 2 a	Häufigkeiten der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv
Abbildung 2 b	Häufigkeiten der Risikofaktoren in Gruppe I
Abbildung 3	Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen in den Aufnahmegruppen
Abbildung 4	Häufigkeiten der Verlaufsdiagnosen in den Aufnahmegruppen
Abbildung 5	Schnittmengen der Aufnahmediagnosen
Abbildung 6	Häufigkeit der Therapieformen in den Aufnahmegruppen
Abbildung 7	Schnittmengen der Therapieformen
Abbildung 8	Streuung der Anzahl an Antibiotikagaben in den Aufnahmegruppen
Abbildung 9	Streuung der Stundenanzahl bei Tokolyse in den Aufnahmegruppen
Abbildung 10	Häufigkeiten der ergänzenden Maßnahmen
Abbildung 11	Häufigkeitsverteilung der SSW bei Entbindung
Abbildung 12	Streuung der Schwangerschaftsverlängerung in den Aufnahmegruppen
Abbildung 13	Häufigkeit von ambulanter und stationärer Betreuung
Abbildung 14	Häufigkeit von spontanen und operativen Entbindungen
Abbildung 15	Verlauf der APGAR-Werte in den Aufnahmegruppen

4 Einleitung

4.1 Fakten zum Thema Frühgeburt

Eine Frühgeburt ist definiert durch die Entbindung vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche. Kinder, die vor dem Ende der 28. Schwangerschaftswoche auf die Welt kommen, werden als extreme Frühgeborene oder Frühgeborene mit extremer Unreife bezeichnet (44). Darüber hinaus können Frühgeborene über ihr Geburtsgewicht eingeteilt werden, wobei 1250 - 1499 g als niedriges Geburtsgewicht gelten und weniger als 1250 g als extrem niedriges Geburtsgewicht (44). Im Jahr 2013 kamen in Deutschland 53 000 Neugeborene zu früh auf die Welt (92). Das entsprach einem Anteil von knapp 8% aller Lebendgeburten (93). Darunter waren rund 3700 Neugeborene mit extremer Unreife, die ca. 7% der Frühgeburten und 0,6% aller Lebendgeburten ausmachten (92). Im Vergleich zu einer neonatalen Sterblichkeitsrate der Neugeborenen von 0,2% lag die Sterblichkeitsrate der Frühgeborenen bei knapp 2% (94). Trotz medizinischen Fortschritts und breiter Studienlage ist die Frühgeburtenrate in Deutschland über die letzten fünf bis zehn Jahre auf einem Niveau um 8% stabil geblieben, und der Anteil an extrem Frühgeborenen stagnierte bei näherungsweise 7%. Diese Werte lagen etwas über dem europäischen Durchschnitt, aber der Trend entsprach dem, der sich in ganz Europa über die letzten Jahre nachvollziehen ließ (37). Weltweit wird im Durchschnitt jedes zehnte Kind zu früh geboren. Das entspricht etwa 15 Millionen Frühgeborenen im Jahr, und in der globalen Betrachtung sind die Zahlen steigend (37).

4.2 Ursachen einer Frühgeburt

Als direkte Auslöser einer spontanen Frühgeburt kommen vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung, eine Cervixinsuffizienz oder starke vaginale Blutungen in Betracht. Diese Befunde werden auch als Frühgeburtsbestrebungen bezeichnet und sind Ausdruck einer Endstrecke, deren Ursachen vielfältig sind. Es gibt allerdings vier Prozesse, die als Hauptursachen die größte Rolle in der Entwicklung von Frühgeburtsbestrebungen spielen. Dazu gehört eine übermäßige Dehnung des Myometriums und der fetalen Membranen durch eine Mehrlingsschwangerschaft, ein Polyhydramnion oder anatomische Anomalien des Uterus. Des Weiteren gehören deziduale Blutungen genauso dazu wie lokale und

systemische Entzündungen. Die vierte entscheidende Ursache kann eine zu frühe Aktivierung von mütterlichen oder fetalen endokrinen Systemen sein (6). Auf Grundlage dieser Vorgänge entwickeln sich zu 40 - 45% vorzeitige Wehen und zu 25 - 30% ein vorzeitiger Blasensprung (77). Daneben wird etwa ein Drittel der Frühgeburten iatrogen induziert. Grund dafür ist häufig eine Plazentainsuffizienz aber auch schwere mütterliche oder kindliche Erkrankungen bzw. Fehlbildungen, die eine Aufrechterhaltung der Schwangerschaft bis zum Termin nicht erlauben (6).

4.3 Risikofaktoren einer Frühgeburt

Aus demographischen Beobachtungen und klinischen Evidenzen ergeben sich bestimmte Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburtsbestrebungen. Zwillingschwangerschaften bzw. Schwangerschaften mit mehr als einem Fetus stellen ein erhöhtes Risiko dar. Die Rate an Zwillingschwangerschaften in Deutschland lag 2010 pro 1000 Frauen bei knapp 19, womit die Deutschen etwas über dem europäischen Durchschnitt lagen. Eine gesteigerte Rate an Mehrlingsschwangerschaften hängt unter anderem mit dem Fortschritt in der Reproduktionsmedizin zusammen, die auch für sich alleine genommen einen Risikofaktor für Frühgeburten darstellt. Nicht nur der größere Anteil an Schwangerschaften mit mehr als einem Fetus, der durch künstliche Befruchtung induziert wird, sondern auch Einlingsschwangerschaften durch künstliche Befruchtungen zeigen höhere Raten an vorzeitigen Entbindungen. Das Alter der Schwangeren stellt eine bedeutende Einflussgröße dar, wenn die Mutter zum Zeitpunkt der Entbindung jünger als 20 Jahre oder älter als 35 Jahre ist. Mit einer Rate von 24% an Frauen, die mit über 35 Jahren entbunden haben, lag Deutschland deutlich über dem Median von 19,7% in Europa. Ein anderer wichtiger Risikofaktor, der sich negativ auf die Schwangerschaftsdauer auswirkt, ist das Rauchen. Laut Erhebungen gab es 2010 ungefähr 8,5% Frauen, die während ihrer Schwangerschaft geraucht haben. Zusätzlich hat der soziale Status starke Auswirkungen auf die Entwicklung von Frühgeburten. Dazu gehören Faktoren wie der Bildungsstand, das Einkommen und der Beruf sowie die Wohnsituation und der Zugang zum Gesundheitssystem. Ein anderer wichtiger Faktor ist die emotionale Situation der Schwangeren. Je größer der soziale

Nachteil bzw. die psychische Belastung, desto höher das Risiko für eine Frühgeburt. Dazu passt, dass auch der BMI der Schwangeren, vor allem ein erniedrigter BMI bei Unterernährung, zur Erhöhung des Risikos beiträgt. Ebenfalls gut belegt ist, dass vorausgegangene Frühgeburten das Wiederholungsrisiko deutlich erhöhen. Darüber hinaus wird diskutiert, ob sich ein Migrationshintergrund negativ auf die Schwangerschaftsdauer auswirkt, und inwieweit die genetische Kompatibilität mit dem Partner das Geschehen beeinflusst (37, 77). Auch wenn sich die Frühgeburtenrate in den letzten Jahren nicht relevant geändert hat, so ist doch mit einem Anstieg in der Zukunft zu rechnen, wenn man die bisher schon steigenden Zahlen an künstlichen Befruchtungen, Mehrlingsschwangerschaften und älter werdenden Schwangeren betrachtet (37). Dazu kommen mehr psychische Stressoren, weil Beruf und Nachwuchs immer öfter vereinbar sein müssen.

4.4 Folgen der Frühgeburtlichkeit

Abgesehen von diesen quantitativen Problemen stellt vor allem die qualitative Versorgung Frühgeborener eine Herausforderung dar. Obwohl Frühgeburtlichkeit mit 77% zur neonatalen Sterblichkeit beiträgt und damit den größten Faktor für Neugeborenensterblichkeit in Deutschland darstellt, überleben jährlich 52 000 der zu früh geborenen Kinder (89). Während späte Frühgeborene nur zu knapp 30% länger als sieben Tage auf der Intensivstation bleiben müssen, beträgt die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus von Neugeborenen mit extremer Unreife fünfzehn Wochen (5, 69). Dennoch sind nicht nur die extrem unreifen Kinder entscheidend für den hohen Bedarf an neonataler Intensivmedizin. Studien zeigen, dass jede Woche, um die eine Schwangerschaft verkürzt wird, eine Steigerung des Risikos für bestimmte Komplikationen bedeutet (5). Daher bedarf auch der größere Anteil der späten Frühgeborenen besonderer medizinischer Betreuung. Dazu kommt, dass Studienergebnisse darauf hindeuten, dass bei Frühgeborenen aus der 32. SSW bis 37. SSW vor allem die Komplikationen überwiegen, die später zu Langzeitmorbidity und vermehrter Inanspruchnahme von medizinischen Ressourcen führen (5). Neben einer erhöhten Sterblichkeit gehören zu den generellen akuten Problemen einer Frühgeburt: respiratorische Insuffizienz, Infektionen, Beeinträchtigung des zentralnervösen Nervensystems,

gastrointestinale Komplikationen und die Unreife des Stoffwechsels. Jede Komplikation birgt ein Risiko für Folgeschäden, aber je schwerer das Ausmaß, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass Langzeitschäden auftreten werden. Deshalb gehören zu den Faktoren, die sich zusätzlich negativ auf die Langzeitprognose auswirken, unter anderem eine Beatmungsdauer von mehr als 21 Tagen und eine Antibiotikatherapie für länger als 7 Tage (5). Wie ein Review mehrerer internationaler Studien zusammenfasst, können sich erste Folgen der Frühgeburtlichkeit und ihrer Therapie bereits im Entlassungsbefund manifestieren (90). Dazu gehören vor allem schwerwiegende Befunde wie zerebrale und ophthalmologische Schäden, die wegweisende Indikatoren für spätere sensomotorische und mentale Retardierungen im Kleinkindalter darstellen. Im Laufe der Entwicklung können sich dann weitere sekundäre Defizite demaskieren. Diese bestehen hauptsächlich aus einem defizitären Körperwachstum, schulischer Leistungsschwäche und fehlender sozialer Kompatibilität. Die Resultate der eingeschränkten kindlichen Entwicklung gipfeln, laut Review, in einem deutlich niedrigeren Maß an Selbstständigkeit mit familiärer Abhängigkeit und vermehrter psychosozialer Belastung sowie konsekutivem Einfluss auf das Erwachsenenleben.

4.5 Zielsetzung von Studienanalyse und Datenerhebung

Aus den bisherigen Ausführungen wird deutlich, wie wichtig das Thema Frühgeburt ist, und welche weitreichenden sozialen und ökonomischen Folgen es auch heute noch mit sich bringt. Neben der Forschung über auslösende Faktoren steht besonders die Therapie im Fokus der Studien und der Qualitätssicherung, denn bis heute ist die Behandlung eher symptomatisch und schadensbegrenzend orientiert als kausaler Natur. Darüber hinaus werden vermehrt klinische Daten zu neuen Ansätzen ausgewertet, um durch verbesserte Screeningverfahren Präventivmaßnahmen zu ermöglichen bzw. durch ein früheres Eingreifen bessere therapeutische Optionen zu gewinnen. Ziel aller Bemühungen stellt die Schwangerschaftsverlängerung dar, aber immer unter der Prämisse, dass dadurch ein Gewinn für das Kind und kein Schaden für die Mutter entsteht. Die globale Zielsetzung ist daher die Senkung der Frühgeburtenrate unter Minimierung von gesundheitlichen Folgeschäden für die Frühgeborenen und die Mütter.

Um diese Endpunkte zu erreichen, gibt es sowohl nationale als auch klinikinterne Leitlinien, die ein einheitliches und studienkonformes Vorgehen ermöglichen sollen. Dies sind keine Gesetzestexte oder Regelwerke, sondern Hilfestellungen durch ein Zusammenführen der aktuellen internationalen Studienergebnisse. Die klinikinternen Leitlinien basieren, neben den nationalen Standards, auch oft auf Erfahrungen der leitenden Mediziner. Sie sind angepasst an regionale Begebenheiten. Sowohl national als auch international variiert das therapeutische Handeln deutlich. In Deutschland gibt es mehrere Leitlinien, die sich mit dem Vorgehen bei Frühgeburtsbestrebungen befassen (25, 26, 27, 28, 29). Alle mit einem etwas anderen Fokus auf die verschiedenen Bausteine der Therapie, in Abhängigkeit von der Ursache der vorliegenden Pathologien. Anders ist es zum Beispiel in Deutschlands Nachbarland Österreich, wo es mittlerweile einen gemeinsamen Leitfaden für das Thema „Management der drohenden Frühgeburt“ gibt (79). Die zentralen deutschen Leitlinien zu diesem Thema sind teilweise bis zu neun Jahre alt. Insgesamt erlaubt die aktuelle Situation Zweifel an einem einheitlichen und standardisierten nationalen Vorgehen bei drohender Frühgeburt. Obwohl neuere Ausgaben bzw. eine zusammenfassende Version bereits seit längerem angekündigt sind, stellt sich die Frage, ob der aktuelle Stand der Studien überhaupt wirkliche Neuerungen enthält. Wenn dies der Fall sein sollte, hat sich dann vielleicht schon in den letzten Jahren der Handlungsablauf, nur basierend auf den Studienergebnissen, verändert oder haben neuere Substanzen und Methoden Einzug in den klinischen Alltag gehalten? Eine andere Frage, die es zu klären gilt, ist die, wie mit der Möglichkeit des Off-Label-Gebrauchs umgegangen wird. Viele Präparate in der Geburtshilfe, die auch in den bisherigen Leitlinien angesprochen werden, zeigten in Studien eine gute Wirksamkeit und Sicherheit sind aber dennoch nicht offiziell zugelassen. Wenn in den vergangenen Jahren keine Veränderungen der Therapieregime in der Klinik deutlich wurden, bleibt es weiterhin interessant zu evaluieren, ob dies durch überarbeitete Leitlinien möglich werden könnte und ob eine Verbesserung der Behandlung zu erzielen wäre.

Aufgrund veralteter Leitlinien und einer Vielzahl an teils konträren Studienergebnissen, stellt sich die Frage nach der tatsächlichen klinischen Umsetzung der Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen. Die vorliegende Arbeit basiert auf einer unizentrischen, retrospektiven Analyse des Vorgehens bei

drohender Frühgeburt im Kollektiv der Frauenklinik des Johannes Wesling Klinikums in Minden, einem geburtshilflichen Maximalversorger. Ziel ist es, herauszufinden, wie die Therapiestandards auf diesem Versorgungsniveau definiert und umgesetzt werden. Darüber hinaus soll in dieser Arbeit anhand von individueller Inferenzstatistik untersucht werden, welche Faktoren die Therapieentscheidung beeinflussen bzw. wie die Indikationsstellung aussah und wie sich letztendlich das Outcome der Behandlung darstellt. Anschließend sollen auf dieser Basis der Wissenszuwachs durch Studienergebnisse der letzten Dekade bezüglich unterschiedlicher Therapiemodalitäten bewertet und sein Einfluss auf kommende Leitlinien eingeschätzt werden.

5 Präventionsmaßnahmen und Therapiemöglichkeiten nach heutiger Studienlage und den Leitlinien

5.1 Vorsorge und Screening

Am Anfang steht zunächst die primäre Detektion von Schwangeren mit einem Risiko bzw. die sekundäre Prophylaxe von Frühgeburtsbestrebungen bei diesen Frauen. Hier ist vor allem der ambulante Sektor als entscheidende Station anzusehen, der nach den gesetzlichen Vorsorgemaßgaben die Schwangeren betreut. Neben der Kontrolle von mütterlichen und fetalen Parametern und ihrer Entwicklung in der Schwangerschaft zählen vor allem der Ultraschall der Cervix und die vaginale pH-Messung zu wichtigen Detektoren von Frühgeburtsbestrebungen (35).

Viele Studien belegen den starken Zusammenhang von einer verkürzten Cervixlänge und einer drohenden Frühgeburt, wobei die Beurteilung maßgeblich von dem Gestationsalter und dem individuellen Risikoprofil abhängig ist. Unter Berücksichtigung dieser Parameter lässt sich aber dennoch die Länge der Cervix bereits in frühen Schwangerschaftswochen als Screening und Entscheidungshilfe für ein therapeutisches Vorgehen nutzen (53, 3). Einen universellen Cut-off-Wert für eine relevante Cervixinsuffizienz gibt es nicht, aber oft wird eine Cervixlänge von <25 mm als Referenzwert für eine drohende Frühgeburt angegeben (35). Viele Studien kommen allerdings zu dem Schluss, dass eine patientenadaptierte Evaluation viel aussagekräftiger ist. Beispiele aus einer Kohortenstudie für angepasste Referenzwerte nach Gestationsalter liegen unter anderem bei 36 mm, 33 mm, 24 mm und 21 mm für die Patientengruppen 32+0 bis 33+6, 30+0 bis 31+6, 27+0 bis 29+6 und 24+0 bis 26+6 (53). In einer anderen Untersuchung zeigten Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen in ihrer Anamnese ein höheres Risiko für eine erneute vorzeitige Entbindung und wiesen dabei kürzere Cervixlängen als Frauen mit einer unauffälligen Anamnese auf. Daraus ließ sich ableiten, dass der sensitivste Wert in diesem Patientenkollektiv bei <30 mm lag, um eine Frühgeburt vor der 36. SSW vorherzusagen (18). Laut Metaanalysen zeigen sich darüber hinaus neben einer frühzeitigen Detektion auch Hinweise dafür, dass sich durch eine tokolytische Intervention, die auf die Messung der Cervixlänge folgt, die Frühgeburtenrate senken lässt (7).

Bei der vaginalen pH-Messung sollen frühzeitig Veränderungen des Scheidenmilieus durch lokale Infektionen entdeckt werden. Entzündungsreaktionen gelten als die häufigste Ursache für spontane Frühgeburtsbestrebungen. Allerdings wird der Benefit dieses Screenings noch intensiv diskutiert. Neueste Metaanalysen der Cochrane Datenbank bestätigen jedoch erste Hinweise darauf, dass ein Screening vor der 20+0 SSW eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate bewirken kann (88). Weiterhin ungeklärt bleibt die Frage, ob das Screening durch Selbstmessung der Schwangeren gleichwertige statistische Ergebnisse erzielt. Die Datenlage ist aufgrund methodischer Mängel bisher unklar (82).

5.2 Therapie und Handlungsablauf

Ziel der Vorsorge ist es, asymptotische Schwangere mit Frühgeburtsbestrebungen möglichst früh zu entdecken und sie einer adäquaten Therapie in entsprechenden Zentren zuzuführen, um ein Fortschreiten der Frühgeburtsbestrebungen zu verhindern. Bedarf es einer dauerhaften Überwachung oder einer erweiterten Therapie ist die stationäre Einweisung unabdingbar. Ein wichtiger Grundstein für eine einheitliche und risikoadaptierte Betreuung von Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen wurde mit der „Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen vom 20. September 2005“ (43) gelegt, die durch den Gemeinsamen Bundesausschluss beschlossen wurde. Mittlerweile ist aus dieser Vereinbarung eine klar definierte Richtlinie geworden (45). Es wurden dadurch vier Versorgungsstufen definiert, die festlegen, welche Qualifikationen ein Krankenhaus braucht, um Schwangere mit einem bestimmten Risiko zu betreuen. Die Voraussetzungen, die erfüllt werden müssen, um eine Versorgungsstufe zu erreichen, betreffen sowohl medizinische, räumliche als auch personelle Strukturen der Versorgungseinheit. Entsprechend des Beschlusses sollen Schwangere mit höchstem Risiko nur noch in sogenannten **Perinatalzentren LEVEL 1** betreut werden. Das höchste Risiko ist hier definiert als: Frühgeburtsbestrebungen vor der 29+0 SSW bzw. bei einem fetalen Gewicht von weniger als 1250 g, Drillingschwangerschaften vor der 33+0 SSW, alle höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften und alle pränatal diagnostizierten

fetalen oder mütterlichen Erkrankungen, die eine unmittelbare neonatale Versorgung des Kindes nach der Geburt notwendig machen. Laut der Vereinbarung erbringt ein **Perinatalzentrum LEVEL 2** nur die Voraussetzungen, um Schwangere mit einem hohen Risiko zu betreuen. Darunter fallen Frühgeburtsbestrebungen zwischen der 29+0 und 32+0 SSW, Zwillingsschwangerschaften nach der 29. SSW sowie einige schwangerschaftsassozierte Erkrankungen. Entbindungen bei fetaler Unreife bis zur 32+1 SSW bzw. bis 1500 g können in **Krankenhäusern mit perinatalem Schwerpunkt** stattfinden. In **Geburtskliniken** sollen nur Schwangere nach der 36. SSW entbinden, bei denen keine Komplikationen zu erwarten sind (45).

Zur Aufnahmediagnostik gehört zuerst die Evaluation des fetalen Zustandes, um die vorrangige Entscheidung treffen zu können, ob das primäre Therapieziel überhaupt verfolgt werden sollte. Das entspricht, im Falle einer drohenden Frühgeburt, dem Versuch der Schwangerschaftserhaltung bei maternaler und fetaler Gesundheit, damit die Chancen auf ein komplikationsfreies Überleben des Feten erhöht werden (89). Um das Ausmaß der Frühgeburtsbestrebungen zu objektivieren, werden außerdem der Status der Cervix, die Intaktheit der Fruchtblase und das Kardiotokogramm beurteilt. Während im ambulanten Sektor die Vermessung der Cervix oft als Screening gilt, dient die Biometrie bei bereits symptomatischen Patientinnen als Entscheidungshilfe für die Dringlichkeit und Intensität der Therapie. Um eine noch höhere Aussagekraft zu erreichen, gibt es einen Faktor, der zusätzlich bestimmt werden kann. Das fetale Fibronectin ist ein Glycoprotein, das an der Verbindung von Chorion und Dezidua beteiligt ist und an dieser Grenzfläche konzentriert vorliegt. Unter physiologischen Bedingungen kommt es bis zur 22. SSW auch im vaginalen bzw. cervicalen Sekret vor, danach gilt eine Konzentration von über 50 ng/ml als Hinweis auf ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko (8). Gepoolte Ergebnisse mehrerer Studien beschreiben eine Sensitivität von 77% und eine Spezifität von 83% für die Aussage über eine Entbindung innerhalb von 7 - 10 Tagen, die in Verbindung mit einem cervicalen Ultraschall noch gesteigert werden könnten (23,24). Die Kombination mit der Cervixlängenmessung ergab in einer Studie ein Risiko von kleiner 5% für eine Frühgeburt innerhalb der nächsten sieben Tage bei Frauen mit einem negativen Fibronectin-Test und einer Cervixlänge von 15 - 30 mm (103). In einer ersten

Auswertung über den Einsatz des Tests an der Charité in Berlin wird deutlich, wie sehr sich der Verlauf von Patientinnen in Abhängigkeit von dem Fibronektin-Testergebnis unterscheidet. Ein negativer Test korreliert in einem mittleren Gestationsalter bei Entbindung von knapp 38 SSW und einem Zeitraum seit Aufnahme von 68 Tagen. Bei positivem Testergebnis lag das durchschnittliche Gestationsalter zum Entbindungszeitpunkt bei 34 SSW mit einem zurückliegenden Zeitraum von 52 Tagen seit Aufnahme (108). Darüber hinaus kann in Metaanalysen eine signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate gezeigt werden, herbeigeführt durch das Wissen über das Testergebnis (8). Durch Anwendung beider Methoden ergibt sich eine gute Qualität, um Patienten mit einem Risiko für vorzeitige Entbindung zu identifizieren. Gleichzeitig kann ein hoher negativer Vorhersagewert dafür verwendet werden, um belastende und teure Therapien nicht unnötig einzusetzen. Die anschließende Behandlung soll kausal eventuelle Ursachen beheben oder symptomatisch die Befundprogression verhindern. Sie besteht hauptsächlich aus drei Säulen: Die antibiotische Sanierung von Infektionen, die medikamentöse Wehenhemmung und die medikamentöse Induktion der fetalen Lungenreife (6).

5.2.1 Antibiotika

Die Therapie mit Antibiotika spielt die größte Rolle im Rahmen eines vorzeitigen Blasensprunges, der definitionsgemäß dem Reißen der fetalen Membranen vor dem Einsetzen der Wehen entspricht. Oft ist selbst in diesem Fall eine Verlängerung der Schwangerschaft möglich. Dabei ist die Prävention eines aufsteigenden Infektes von enormer Bedeutung. Dazu kommt, dass auch schon bestehende asymptomatische Infektionen in ihrem Fortschreiten gehindert werden sollen. Eine Chorioamnionitis findet sich histologisch in 50% der Fälle nach einer Frühgeburt, davon sind allerdings vorher nur 5% - 10% klinisch apparent (14). Die Hälfte der Frauen, bei denen die Fruchtblase vorzeitig springt, entbinden in den ersten 48 Stunden danach und bei weiteren 20% - 40% kommt es innerhalb einer Woche zur Geburt (56). In dieser Zeit trägt der Einsatz von Antibiotika dazu bei, dass die Rate an kindlichen und mütterlichen Infektionen gesenkt wird. Trotzdem konnte ein direkter Nachweis über eine signifikant reduzierte Mortalität bisher nicht erbracht werden. Hingegen konnte eine Verlängerung der Schwangerschaft in

randomisierten Studien nachgewiesen werden. Diese zeigten ebenfalls, dass sich auch die Hospitalisierungszeit signifikant verkürzen ließ.

Dabei schien die Wahl des Präparates und die Dauer der Therapie keine entscheidende Rolle zu spielen bzw. lieferte die Datenlage noch keine validen Ergebnisse. Die in den Studien eingesetzten Makrolide und Betalactame wirkten weitestgehend äquipotent, abgesehen von einer stärkeren Reduktion an Geburten innerhalb von 48 Stunden durch Betalactame. Allerdings trat unter der Therapie mit Amoxicillin und Clavulansäure signifikant häufiger eine nekrotisierende Enterokolitis auf. Die Anwendung von Ampicillin alle sechs Stunden über drei oder sieben Tage führte zu keinen relevanten Unterschieden bezüglich Schwangerschaftsverlängerung, maternalen Infektionen und fetalem Outcome (14, 56). Einschränkungen der oben aufgezählten Ergebnisse gelten für Schwangere mit einem vorzeitigen Blasensprung nach der 35. SSW. Hier zeigten neuste Analysen, dass keine Reduktion von mütterlichen oder fetalen Infektionen bzw. deren Komplikationen durch den Einsatz einer prophylaktischen Antibiotikatherapie erzielt werden konnte (112). Präpartal nicht-objektivierbare intraamniotische Infektionen können sich ebenfalls in vorzeitigen Wehen mit noch intakter Fruchtblase äußern, weshalb der standardisierte Einsatz von Antibiotika unabhängig vom Infektnachweis zunächst sinnvoll erscheint. Die Studienlage macht allerdings deutlich, dass die oben beschriebenen Vorteile für diese Befundkonstellation nicht eindeutig nachweisbar sind (38). Andere Studien befassten sich mit der routinemäßigen Antibiotikaprophylaxe in den letzten zwei Trimestern der Schwangerschaft. Die Rate an Frauen mit vorzeitigem Blasensprung und postpartaler Endometritis konnte dadurch signifikant gesenkt werden, das galt jedoch nicht für die Rate an Frauen mit vorzeitigen Wehen (98).

Neben der Beurteilung von kurzfristigen Infekt-assoziierten Parametern, die durch ein Antibiotikaregime beeinflusst werden, sind vor allem die Langzeitergebnisse von großer Bedeutung für das Aussprechen von Therapieempfehlungen. Als federführend in diesem Bereich gelten die Ergebnisse der MRC ORACLE Children Study I und II. Hierbei wurde der Entwicklungsstand von über 8000 Kindern im Alter von sieben Jahren nachuntersucht, die in Folge eines vorzeitigen Blasensprunges (OCS I) oder vorzeitiger Wehen (OCS II) zur Welt kamen und

deren Mütter in diesem Zusammenhang ein Antibiotikum erhalten hatten (57). Die Kinder, deren Mütter ein Antibiotikum aufgrund eines vorzeitigen Blasensprunges ohne Infektzeichen bekamen, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht mehr kognitive oder soziale Beeinträchtigungen. Die Rate an medizinischen Problemen entsprach ebenfalls der Vergleichsgruppe. Generell ließen sich keine gravierenden Langzeitfolgen der Antibiotikatherapie nachweisen (58). Im Gegensatz dazu wiesen Kinder von antibiotisch therapierten Müttern mit vorzeitigem Wehen im Alter von sieben Jahren vermehrt funktionale Beeinträchtigungen im Alltag und eine erhöhte Rate an Zerebralpareesen auf (59). Unter Berücksichtigung von kurzfristigen Zielen und Langzeitergebnissen kann entsprechend der Studienlage nur ein Antibiotikaeinsatz bei Frühgeburtsbestrebungen mit Infektzeichen und bei einem asymptomatischen vorzeitigem Blasensprung bis zu 35. SSW empfohlen werden. Für andere Indikationen zeigen sich keine Vorteile durch die Therapie oder die Langzeitergebnisse sind schlecht bzw. fehlen.

Ein weiteres Problem, bei dem Antibiotika in der Geburtshilfe Verwendung finden, ist die lokal-begrenzte vaginale Infektion und Fehlbesiedelung. Im Abstrich von Schwangeren treten Streptokokken der Gruppe B in 10% - 30% der Fälle auf und die Häufigkeit einer bakteriellen Fehlbesiedelung bei Schwangeren schwankt zwischen 10% - 20%. Eine Besiedelung mit Streptokokken stellt vor allem eine Gefahr für das Kind dar, weil diese Bakterien ein hoher Risikofaktor für die Entstehung einer early-onset Sepsis nach der Geburt sind. Knapp die Hälfte der bakteriellen Vaginosen wird durch typische Anaerobier verursacht und kann sowohl symptomatisch als auch asymptomatisch verlaufen (70). Dieser lokale Reizfaktor birgt vor allem ein großes Risiko für Frühgeburtsbestrebungen und ein damit assoziiertes schlechteres Outcome des Neugeborenen. Eine suffiziente Eradikation durch Metronidazol oder Clindamycin ist durch Studien belegt. Gleichzeitig wird die systemische Applikation, vor allem in Risikogruppen, als wirkungsvoller eingestuft. Die aktuelle Cochrane Metaanalyse, die den Einsatz von Antibiotika in diesem Zusammenhang evaluiert hat, kommt zu dem Schluss, dass die Behandlung einer unspezifischen bakteriellen Vaginose nicht in einer Reduktion der Frühgeburtenrate oder in weniger Frühgeburtsbestrebungen resultiert. Auch in der Betrachtung von Subgruppen kann die Therapie vor der 20.

SSW oder die Anwendung bei Patientinnen mit einer positiven Frühgeburtsanamnese kein besseres Resultat liefern (11). Bezieht man allerdings in ein frühes Screening alle in Frage kommenden Erreger einer vaginalen Infektion mit ein und reagiert mit einer entsprechend spezifischen Therapie, dann lässt sich in den ersten wenigen Studien ein Trend zu einer geringeren Frühgeburtenrate erkennen (88).

5.2.2 Tokolyse

Als zentraler Teil der Behandlung von drohenden Frühgeburten gilt die Tokolyse, vor allem bei vorzeitigen Wehen und bei relevanter Cervixinsuffizienz. Per definitionem sind dies schmerzhaft palpable Kontraktionen, die länger als dreißig Sekunden dauern und häufiger als dreimal pro halbe Stunde auftreten, bzw. eine Cervixverkürzung, deren Relevanz von Gestationsalter und Risikoprofil abhängt (27). Das Ziel ist eine Wehenhemmung, die zumindest eine Verlängerung der Schwangerschaft bis zur vollendeten Lungenreifetherapie und bis zum abgeschlossenen Transport in ein entsprechendes Perinatalzentrum erlaubt. Darüber hinaus ist jeder Tag der Schwangerschaftsverlängerung ein Gewinn für das Kind. Idealerweise verursachen die Medikamente nur geringe bzw. keine Nebenwirkungen bei der Mutter und sind nicht plazentagängig. Der Standard der Therapieregime wird international sehr unterschiedlich definiert. Generell unterscheiden sich die Präferenzen für die Medikamentenklasse, die Applikationsart und die Therapiedauer. In Deutschland sind nur die Präparate Fenoterol und Atosiban zugelassen.

Weltweit wurden bisher am häufigsten die **Betamimetika** eingesetzt, die über eine Bindung an adrenerge Rezeptoren das Calciumlevel in den glatten Muskelzellen herabsetzen, wodurch eine Reduktion der Kontraktion erreicht wird (73). Fenoterol, als Vertreter dieser Klasse, ist nur in Deutschland und Österreich zugelassen und wird hier zu 95% verwendet (89). International wird vor allem Ritodrin standardmäßig eingesetzt. Ein evidenter Klassenunterschied der Substanzen konnte bisher nicht festgestellt werden (73). Die Betamimetika sorgen nachweislich für eine Reduktion an Geburten innerhalb von 48 Stunden und innerhalb einer Woche nach Einsetzen vorzeitiger Wehen. Das Risiko einer Geburt vor Ende der 37. SSW wird allerdings nicht beeinflusst. Genauso wenig

konnte eine Verbesserung von fetaler Morbidität, Mortalität und Hospitalisierungszeit gezeigt werden. Besonderes Augenmerk dieser Therapie liegt auf den systemischen Nebenwirkungen, vor allem dem medikamentenassoziierten erhöhten Sympathikotonus, der für die Schwangere und für das Kind eine enorme Belastung darstellt (73). Ebenfalls dokumentiert ist eine kleine Anzahl an lebensbedrohlichen kardiovaskulären bzw. pulmonalen Komplikationen der Mutter, die mit der Wirkung der Betamimetika in Verbindung stehen (97).

Eine Alternative stellen die **Oxytocinrezeptorantagonisten** dar, die selektiver als die Betaagonisten an die Oxytocinrezeptoren binden und diese blockieren. Bei gleicher Effektivität und Erfolgsquote zeigten Frauen unter der Therapie mit Oxytocinrezeptorantagonisten weniger leichte und weniger schwerwiegende Nebenwirkungen als unter der Therapie mit Betamimetika (45, 97). Dazu kommt, dass bei gleichem Outcome die Therapiedauer signifikant verkürzt werden konnte (75). Neben diesen medizinischen Vorteilen, das heißt breiterer therapeutischer Sicherheit, wies eine Kostenanalyse auf Basis von Daten mehrerer randomisierter Studien nach, dass in Deutschland der Einsatz von Atosiban, der einzige zugelassene Vertreter der Oxytocinrezeptorantagonisten, auch aus ökonomischer Sicht vorteilhaft sei. Pro Patient wurde, in Abhängigkeit von der Therapiedauer, eine Kosteneinsparung für das Krankenhaus von 100€ - 200€ prognostiziert, wenn Atosiban an Stelle von Fenoterol verwendet würde. Für den Kostenträger waren es sogar bis zu 400€ (111). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie aus Italien, welche die Kostenreduktion auf das günstigere Nebenwirkungsprofil zurückführte (110). Ein weiterer Unterschied der Substanzklassen liegt in den Applikationsschemata. Fenoterol kann entweder gepulst oder kontinuierlich intravenös verabreicht werden, wobei das kontinuierliche Schema als eine Intensivierung der Therapie verstanden wird, aber sowohl mit mehr Kosten als auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden ist (52). Bisher gilt Atosiban, das kontinuierlich appliziert wird, in Deutschland nur als Alternative zur kontinuierlichen Behandlung mit Fenoterol oder als Ausweichpräparat bei Kontraindikationen. Die mittlerweile gut beschriebenen Vorteile könnten dazu beitragen, dass der primäre Einsatz dieses Oxytocinrezeptorantagonisten anstatt der gängigen Therapie mit Fenoterol immer mehr an Bedeutung gewinnt (75).

Weitere Möglichkeiten der medikamentösen Wehenhemmung bieten die Kalziumantagonisten, die über kompetitive Bindung das intrazelluläre Kalzium senken, die Prostaglandin-Synthesehemmer, welche die Bildung von Cyclooxygenasen als Auslöser von Kontraktionen verhindern, sowie die NO-Donatoren und das Magnesiumsulfat. Diese Präparate sind alle in Deutschland verfügbar, aber nicht für den Einsatz als Tokolytikum zugelassen. International findet sich in der Geburtshilfe bereits ein häufiger Gebrauch dieser Substanzen. Der populärste Vertreter der **Kalzium-Kanal-Blocker**, das Nifedipin, zeigt eine Reduktion der Geburtenrate in den ersten 48 Stunden gegenüber Placebo und im Vergleich mit Betamimetika sogar eine geringere Frühgeburtenrate, eine signifikante Schwangerschaftsverlängerung, weniger schwerwiegende fetale Komplikationen und maternale Nebenwirkungen (40). Eine randomisierte Studie untersuchte die psychosoziale Entwicklung von Kindern im Alter von zwei Jahren nach einer Tokolyse mit Nifedipin im Vergleich zu Betamimetika und fand keine signifikanten Unterschiede (104). Für den Vergleich zu dem Oxytocinrezeptorantagonisten Atosiban wurde in den Niederlanden eine große randomisierte Studie an allen Perinatalzentren durchgeführt, der sogenannte APOSTEL-III-Trial, der im Hinblick auf neonatales Outcome und mütterliche Nebenwirkungen keine relevanten Unterschiede aufzeigen konnte (105).

Die **COX-Inhibitoren**, wie das Indometacin, können die Frühgeburtenrate ebenfalls verringern, das Gestationsalter signifikant erhöhen und gleichzeitig das Geburtsgewicht der Kinder steigern. Die Wirkung beschränkte sich laut Studien allerdings nicht nur auf die Mütter, sondern es zeigten sich Hinweise darauf, dass bei Feten nach der 32. SSW ein vorzeitiger Ductus-arteriosus-Verschluss und eine reduzierte Nierenfunktion die Folge waren (61). Durch den Einsatz von selektiven COX2-Inhibitoren blieb die erhoffte Verbesserung des Nebenwirkungsprofils bisher aus (63). Die Datenlage bezüglich der Komplikationen wird aber noch als zu gering eingestuft, um Verbesserungen sicher auszuschließen. Der erste Versuch, die Prostaglandin-Synthesehemmer als Prophylaxe einzusetzen, zeigte ein erhöhtes Risiko für Frühgeburten und einen vorzeitigen Blasensprung, allerdings bei nicht beeinträchtigter neonataler Morbidität und Mortalität (60).

Die **Stickstoffmonoxid-Donatoren** bewirken als direkte Aktivatoren der cGMP-Kaskade die Muskelrelaxation. Die neuesten Metaanalysen können die Wirksamkeit dieses Mechanismus nicht belegen und ein routinemäßiger Einsatz wird nicht empfohlen (34).

Keine schwangerschaftsverlängernde Wirkung konnte dem **Magnesiumsulfat** als kompetitivem Antagonisten zum Kalzium nachgewiesen werden (20). Die amerikanische Food and Drug Administration warnt sogar ausdrücklich vor einer längeren intravenösen Applikation zur Wehenhemmung (48 g Kumulativdosis pro Tag) aufgrund schwerer Folgestörungen im fetalen Knochenstoffwechsel (100). Abgesehen davon zeigte der Einsatz niedrigerer Dosen (28 g Kumulativdosis pro Tag) eine deutlich neuroprotektive Wirkung und einen geringeren Anteil an Zerebralpareesen bei Frühgeborenen, weshalb international immer häufiger eine pränatale Prophylaxe bei einem Frühgeburtsrisiko vor der 34. SSW empfohlen wird (17, 66, 74). Der pränatale Einsatz bei Frauen mit reiferen Kindern wird noch untersucht (74).

Eine Kombinationstherapie aus mehreren tokolytischen Substanzen ist bis heute selten Ziel von randomisierten Studien gewesen. Eine Aussage über Effektivität und Sicherheit ist bisher nicht möglich und ein potentiell Risiko für erhebliche Nebenwirkungen kann nicht ausgeschlossen werden (107). In der Zusammenschau aktueller Ergebnisse wagten sich die Autoren großer Metaanalysen dennoch an die Aussage über die am besten geeigneten Präparate für die Therapie vorzeitiger Wehen. Sie kamen zu dem Schluss, dass unter der Prämisse von vier gewählten Outcome-Faktoren (Schwangerschaftsverlängerung um 48 Stunden, neonatale Mortalität, neonatales Atemnotsyndrom, maternale Nebenwirkungen) die Kalzium-Kanal-Blocker und die Prostaglandin-Syntheseinhibitoren die beste Wahl darstellen (48). Am Ende bleibt aber das Problem bestehen, dass die Therapie sehr individuell an persönliche Problemkonstellationen angepasst werden muss, und die Datenlage für jegliche Subgruppen bisher kaum ausreichend ist, um offizielle Empfehlungen zu stützen. Darüber hinaus ist der Zulassungsstatus vieler Präparate eine große Hürde für neue und patientenadaptierte Therapien.

Während mögliche Präparate heute relativ gut evaluiert sind, herrscht über die Dauer der Therapie immer noch Unklarheit. Bisher gilt die medikamentöse Wehenhemmung als eine Akuttherapie, die für nicht länger als 48 Stunden empfohlen wird. Dies basiert auf der Tatsache, dass dieser Zeitraum notwendig ist, um die fetale Lungenreife zu induzieren und die Patientin in ein entsprechendes Zentrum zu verlegen. Nach Durchführung dieser wichtigen therapeutischen Maßnahmen wird daher im Hinblick auf die Nebenwirkungen von einer Fortführung abgeraten. Generell fällt es aber anhand der Studienlage schwer, Aussagen über die beste Therapiedauer zu machen, weil man prinzipiell drei Konzepte unterscheiden muss: Tokolyse als Akutintervention, die Langzeittokolyse und Tokolyse als Erhaltungstherapie. Die Studien, die in den großen Cochrane Reviews zur Bewertung der Wirksamkeit von Wehenhemmung analysiert wurden, zeigten große Variationen in ihren Interventionsdauern. In den Studiendesigns wurde die Tokolyse bis zum Ende der Kontraktionen eingesetzt, oder sie lief bis einschließlich 6, 12, 24 bzw. 48 Stunden nach Ende der Kontraktionen, oder sie wurde unabhängig von den Kontraktionen nach 24 Stunden abgesetzt (73). Oft wurde die Behandlung auch noch zusätzlich durch eine Erhaltungstherapie ergänzt. Die Metaanalysen liefern in der Zusammenschau signifikante Ergebnisse über die Wirksamkeit, aber eine Aussage über die zu präferierende Therapiedauer ist kaum möglich. Eine japanische Studie hat retrospektiv die Effektivität einer Langzeittokolyse, definiert als eine Tokolyse dauer länger als zwei Tage, ausgewertet und gegen die Therapie mit Bettruhe verglichen. Laut den Autoren verdeutlichte die Analyse vor allem die Wirksamkeit in Bezug auf die Schwangerschaftsverlängerung und bot durch niedrigere Dosen, die in dieser Tokolyseform Verwendung gefunden haben, auch Vorteile im Nebenwirkungsprofil (96). Eine weitere Studie konnte dieses Ergebnis reproduzieren (83). Eine Aussage über die Überlegenheit einer der beiden Methoden lässt sich durch diese Form der Studien allerdings nicht treffen. Ebenso wenig kann beantwortet werden, wie lange die Wehenhemmung über die ersten zwei Tage hinaus fortgeführt werden soll. Die Idee einer Erhaltungstherapie richtet sich an die Frauen, die nach erfolgreicher Tokolyse wehenfrei sind, aber noch ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv haben. Die Reviews über die Erhaltungstherapie im Anschluss an eine standardisierte Tokolyse lassen bisher nicht darauf schließen, dass sich daraus eine Verbesserung für fetale Morbidität oder Mortalität ergibt,

bzw. dass sich die Frühgeburtenrate dadurch senken lässt (15, 31, 49, 80). Dies gilt praktisch für alle Substanzen gleichermaßen, abgesehen vom Atosiban, für dessen Wirkung auf die Schwangerschaftsverlängerung es eine valide Studie gibt, die bisher aber nicht durch Folgearbeiten bestärkt werden konnte (101).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entwicklung von Therapieschemata stellt die Untersuchung von Subgruppen dar, um Therapieempfehlungen genauer zu differenzieren. Im Falle der wehenhemmenden Therapie wäre vor allem der Vergleich von Schwangeren mit einem unterschiedlichen Gestationsalter von Bedeutung, der sich aber bis heute in der Literatur kaum finden lässt. Auch die direkte Gegenüberstellung nach Indikationen ist entscheidend für ein einheitliches Vorgehen. Es zeigte sich zum Beispiel bei Frauen mit einem vorzeitigen Blasensprung trotz Verlängerung der Schwangerschaft durch eine Tokolyse kein Vorteil für das fetale Outcome, sondern eher ein Trend zu mehr Infektionen der Mutter und niedrigeren APGAR-Werte des Kindes (65). Weitere Ansatzpunkte bieten Untersuchungen, die den Fibronektin-Test als Gruppierungsfaktor verwenden. Dementsprechend wurde für die Nifedipin-Tokolyse gezeigt, dass sie gegenüber dem Einsatz von Placebo keine Vorteile für Frauen mit einem negativen Fibronektin Testergebnis hatte (106). Eine Studie über die Wirksamkeit der Nifedipin-Erhaltungstherapie wurde mit Fibronektin-positiven Patientinnen durchgeführt und lieferte keine Hinweise dafür, dass sich in dieser Patientengruppe die Schwangerschaft deutlicher verlängern ließ als durch die Gabe von Placebo (81).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die akute tokolytische Therapie die Schwangerschaft bei den meisten Patientinnen mit vorzeitigen Wehen um mindestens 48 Stunden effektiv verlängern kann. Trotzdem kann auch eine Verlängerung der Schwangerschaft um eine Woche keine Verbesserung des neonatalen Outcomes erzielen. Alle dafür in Frage kommenden Substanzen weisen Nebenwirkungen auf, aber mit unterschiedlicher Intensität und Ausprägung. Um unnötige Belastungen der Mutter zu reduzieren und aus Mangel an Beweisen für die Wirksamkeit wird die Langzeit- und Erhaltungstokolyse nicht befürwortet. Einigkeit über eine first-line Therapie besteht nicht, und eine Differenzierung der Therapie für Subgruppen wurde bisher nur unzureichend

untersucht. Gründe für die schwierige Studienlage sind: die hohe Anzahl kleiner Untersuchungen mit mangelnder Aussagekraft, fehlende Zulassungen der Medikamente für die Tokolyse, international inkohärente Richtlinien, viele unterschiedliche Studiendesigns und eine große Anzahl an Faktoren anhand derer das Outcome beurteilt wird.

5.2.3 Induktion der fetalen Lungenreifung

Ein essentieller Baustein in der Versorgung von Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen ist die Initialisierung und Unterstützung der kindlichen Lungenreife vor der Geburt, weil das respiratorische System des Feten als letztes vollständig ausgereift ist. Wenn ein zu früher Start ins Leben nicht aufgehalten werden kann, verbessert dieses Vorgehen maßgeblich die Chance auf ein komplikationsfreies Überleben des Kindes. Induziert wird die fetale Lungenreife durch Verabreichung eines Kortikosteroids an die Mutter. Das Steroid aktiviert vermehrt bei guter Plazentagängigkeit im kindlichen Lungengewebe die Bildung von Surfactant-Bestandteilen. Schon seit Jahren ist die Effektivität dieses Vorgehens durch große Metaanalysen randomisierter Studien belegt. Pränatal verabreichte Kortikosteroide bei einer erwarteten Frühgeburt reduzieren signifikant die neonatale Sterblichkeit und die Rate an Morbiditäten. Hiermit sind unter anderem gemeint das Atemnotsyndrom, intrazerebrale Blutungen, systemische Infektionen und die nekrotisierende Enterocolitis. Außerdem sind atmungsunterstützende Maßnahmen und die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation dadurch deutlich verkürzt. Diese Erkenntnisse gelten sowohl für Entbindungen vor der 37. SSW durch vorzeitige Wehen als auch für Frühgeburten durch einen vorzeitigen Blasensprung oder iatrogene Interventionen. Das Risiko der Mutter bezüglich Mortalität sowie lokaler und generalisierter Entzündungen ist dabei nicht durch die Kortikosteroide erhöht (86).

Die Teilnehmer aus großen randomisierten Studien wurden über viele Jahre nachuntersucht. Die Entwicklung von Frühgeborenen, deren Mütter Kortikosteroide zur Lungenreifung erhalten hatten, wurde bis ins Erwachsenenalter dokumentiert und mit dem Entwicklungsstand der Kinder aus den Kontrollgruppen verglichen. Bis zum Alter von drei Jahren konnten keine Defizite in der physischen oder psychischen Entwicklung festgestellt bzw. auf die

Behandlung zurückgeführt werden (16). Auch im Schulalter entsprachen der schulische Progress und das kognitive Leistungsniveau dem der Kinder aus der Kontrollgruppe (64). Andere Studien konnten Nachuntersuchungen bei 20% ihrer ursprünglichen Testpersonen im durchschnittlichen Alter von 31 Jahren durchführen. Es zeigten sich weiterhin keine Auffälligkeiten bezüglich körperlicher und geistiger Gesundheit bzw. Leistungsfähigkeit, und die Teilnehmer gaben das gleiche Maß an gesundheitsbezogener Lebensqualität an wie die Personen aus der Vergleichsgruppe (22).

Da die Vorteile der Verwendung von Kortikosteroiden in der Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen gut belegt sind, richten sich die Ziele aktuellerer Untersuchungen auf die Vereinheitlichung und Differenzierung des Vorgehens. Variationen in der klinischen Anwendung finden sich bezüglich der Präparate und ihrer Dosis bzw. ihrer Applikation sowie in Bezug auf Anwendungszeitpunkt und Verwendungsdauer. Auch wenn die bisherigen Ergebnisse sehr valide sind, stammt die letzte Cochrane Metaanalyse zur Wirkung von Kortikosteroiden aus dem Jahr 2006. Darin wurde auch der Anwendungszeitraum der Therapie von der 26. SSW bis zur 34. SSW beschrieben und empfohlen. Bisher wurde angenommen, dass ein Einsatz nach der 34. SSW zwar noch wirkungsvoll sei, aber im Verhältnis zu den geringeren Vorteilen in diesem Gestationsalter die Anwendung nicht mehr rechtfertige. Es gibt nur wenige aktuelle Arbeiten, die sich mit diesem Thema befassen haben. Eine randomisierte Studie vertritt den Standpunkt, dass sich keine vorteilhaften Effekte für den späten Einsatz der Therapie nachweisen lassen (84). Andere Analysen berichten allerdings über eine Reduktion von akuter fetaler Morbidität und beschreiben sogar eine daraus resultierende Kosteneinsparung für das Gesundheitswesen (4, 42). Die Diskussion über die Schwangerschaftswoche, ab der ein Effekt zu erwarten ist, und damit den Beginn der Therapie markiert, ist ebenfalls bis heute noch nicht abgeschlossen. Neuere Arbeiten wiesen eine Wirkung der Behandlung auch vor der 26. SSW nach und konnten zeigen, dass sich dadurch eine Reduktion von fetaler Morbidität und Mortalität erreichen ließ (51, 78). Insgesamt ist die Datenlage für den optimalsten Anwendungszeitraum nicht sehr aussagekräftig und eine Evaluation der neuesten Ergebnisse in einem Update der Cochrane Metaanalyse ist von großer Bedeutung.

Die entsprechenden Substanzen, die im klinischen Alltag Anwendung finden, sind vor allem Betamethason und Dexamethason. Beide können intramuskulär injiziert werden, während Betamethason darüber hinaus intraamniotisch sowie intravenös, und Dexamethason zusätzlich oral verabreicht werden kann. Die Kumulativdosis beträgt oft 24 mg über 12, 24 oder 48 Stunden, wobei die Einzeldosis und Frequenz der Gaben variiert (12). In Studien über den Vergleich der Präparate zeigten beide die gleichen Vorteile für Mortalität und Morbidität des Kindes. Die verschiedenen kindlichen Geburtsparameter bei Geburt wiesen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Bei Anwendung von Dexamethason vor der 34. SSW schien es laut Metaanalyse einen Unterschied zu machen, ob es oral oder intramuskulär appliziert wurde. Die Subgruppenanalyse zeigte ein statistisch signifikant vermehrtes Auftreten von Hirnblutungen und systemischen Entzündungen, wenn Dexamethason oral zugeführt wurde. Insgesamt zeigten sich minimale Vorteile von Dexamethason gegenüber Betamethason bei einem verringerten Auftreten von intraventrikulären Hirnblutungen und verbesserten physiologischen Parametern (Kindsbewegungen, Herzfrequenz, Atempausen). Eine Arbeit berichtete über eine kürzere Hospitalisierungszeit der Neugeborenen, wenn zuvor Dexamethason verabreicht worden war. Die Auswirkungen auf die Mutter wurden bisher noch nicht in direkter Gegenüberstellung der Präparate untersucht, aber ein indirekter Vergleich lieferte Hinweise auf eine geringere Rate an Chorioamnionitiden bei Verwendung von Betamethason. Ein weiterer untersuchter Aspekt war das Applikationsschema. Wenn die Betamethasondosis auf vier Gaben alle zwölf Stunden aufgeteilt wurde, zeigte sich ein signifikant verkürzter Krankenhausaufenthalt nach der Geburt. Dieser Unterschied ist vor dem Hintergrund von Studienquantität und -qualität nicht klinisch relevant. Dementsprechend ließ sich kein Vorteil für eines der Applikationsschemata nachweisen, auch nicht bei Untersuchungen von Subgruppen, die nach Gestationsalter differenziert wurden (12, 86).

Aufgrund der Tatsache, dass die Wirksamkeit der induzierten Lungenreife auf sieben Tage beschränkt ist, stellt sich die Frage, ob eine Wiederholung sinnvoll ist, wenn das akute Risiko einer Frühgeburt darüber hinaus besteht. Die aktuellste Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass die zweite Dosis nach einer Woche durchaus empfehlenswert ist, weil sich dadurch die Raten an Atemnotsyndromen

und schweren Folgen der Frühgeburtlichkeit signifikant senken lassen. Auch wenn die Kinder im Mittel ein niedrigeres Geburtsgewicht aufwiesen als die Kinder aus der Kontrollgruppe, waren sie entsprechend ihres Gestationsalters bei Entbindung normalgewichtig (21).

Als eine Alternative bzw. eine Erweiterung der bisherigen Therapie wurden das Medikament Ambroxol und das Schilddrüsenhormon TRH in den letzten Jahren diskutiert. Durch noch nicht komplett verstandene Mechanismen sorgen diese Substanzen ebenfalls für eine vermehrte Surfactant-Produktion in den fetalen Alveolen. Studien, die Ambroxol als Ersatz für Kortikosteroide zur Induktion der Lungenreife verwendet haben, zeigten in der neuesten Cochrane Metaanalyse nicht nur keine eindeutigen, sondern sogar qualitativ mangelhafte Ergebnisse, sodass keine Aussage über Nutzen oder Nachteil dieser Therapie gemacht werden konnte (47). Aus dem Review von Studienergebnissen über den Zusatz von TRH zu Kortikosteroiden resultierte eine Ablehnung dieser Therapieoption. Neben dem Ausbleiben eines verbesserten neonatalen Outcomes zeigten die Kinder im Vergleich zur Kontrollgruppe schlechtere APGAR-Werte und im Verlauf einen vermehrten Bedarf an Atmungsunterstützung. Darüber hinaus konnte eine Entwicklungsbeeinträchtigung im Alter von zwei Jahren anhand der Daten nicht ausgeschlossen werden. Ebenfalls vermehrt aufgetreten sind mütterliche Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Schwindel (19). Auch wenn sich Alternativen bis heute nicht bewährt haben, besteht kein zwingender Handlungsbedarf, denn die standardisierte Therapie mit Kortikosteroiden erbringt gute validierte Ergebnisse und ist fester Bestandteil im Management der drohenden Frühgeburt. Dennoch sind weitere gut differenzierte Studien erforderlich, um die marginalen Unterschiede in den bestehenden Therapieregimen zu belegen, und daraus einen global akzeptierten Standard zu schaffen.

5.2.4 Ergänzende Therapiemaßnahmen

Als Erweiterung der Behandlungsmöglichkeiten im Falle einer drohenden Frühgeburt wird vor allem der Einsatz von Progesteron viel diskutiert. Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass das Hormon zu strukturellen Veränderungen im Myometrium führt und so die Ausbildung koordinierter

Kontraktionen verhindern kann. Es wird entweder über vaginale Suppositorien zugeführt, oral verabreicht oder intramuskulär injiziert. Die Einsatzmöglichkeiten des Präparates sind vielfältig und es wird aktuell in vielen Studien als Ergänzung der Tokolyse, als Erhaltungstherapie nach Wehenhemmung und als Prophylaxe zur Verhinderung von Frühgeburtsbestrebungen verwendet (95). Die vorläufige Erkenntnis, die sich aus Metaanalysen ziehen lässt, ist, dass Progesteron als Zusatz zur tokolytischen Therapie wahrscheinlich eine Reduktion der Frühgeburtenrate bewirken kann und zu einem gesteigerten Geburtsgewicht beiträgt (95). Einige Studien, die die Effektivität von Progesteron als Erhaltungstherapie untersucht haben, konnten darüber hinaus nachweisen, dass sich das symptomfreie Intervall durch diese Form der Therapie verlängern ließ (2, 9). Die bisher größte randomisierte Studie, die erst kürzlich veröffentlicht wurde, konnte dagegen keine der oben beschriebenen Vorteile beweisen (67). Auch wenn keine Vorbehalte bezüglich der Therapiesicherheit bestehen, reichen die vorliegenden Studienergebnisse nicht aus, um eine Empfehlung für den regelmäßigen Einsatz auszusprechen. Grund dafür sind inhomogene Studiendesigns, die große Unterschiede in der Dosis, der Substanzform, der Applikationsart, der Dauer und der zusätzlich verwendeten Tokolyse aufweisen. Wie wichtig die Diskriminierung genau dieser Faktoren ist, zeigen die Resultate der einzelnen Studien, die sich zum Teil deutlich unterscheiden (95).

Andere Evidenzen liefern randomisierte Studien und Peer Reviews über die Verwendung von Progesteron zur Verhütung von Frühgeburtsbestrebungen bei Frauen mit einem Risikoprofil. Wurden asymptotische Schwangere zwischen der 19. und 24. SSW mit einer verkürzten Cervixlänge durch ein Screening detektiert, konnte durch eine Progesteron-Prophylaxe bis zur Entbindung die Anzahl an Frühgeburten vor der 35. SSW, 33. SSW und 28. SSW signifikant verringert werden. Die Reduktion des relativen Risikos eine Frühgeburt vor der 33. SSW zu erleiden, lag bei über 50%. Außerdem profitierten die Neugeborenen durch ein höheres Geburtsgewicht sowie geringere Mortalitäts- und Morbiditätsraten. Darüber hinaus konnten nicht mehr maternale Nebenwirkungen festgestellt werden als in den Kontrollgruppen (50, 87). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich auch für Kinder von Frauen mit einer Frühgeburt in der Anamnese (32). Weitere Analysen, die einen anderen Schwerpunkt in der Evaluation dieser

Vorsorgemaßnahme gewählt hatten, berichteten neben den medizinischen Vorteilen auch über potentielle Kosteneinsparungen, wenn ein suffizientes Screening mit den oben beschriebenen Ergebnissen internalisiert werden würde (13). In dieser Verwendungsform des Progesterons scheinen die unterschiedlichen Studiendesigns keinen großen Einfluss auf den Effektivitätsnachweis zu haben, im Gegensatz zum Einsatz des Hormons als Tokolytikum. Trotzdem braucht es auch hier weitere Explorationen, um zu klären, welche Länge den optimalen Referenzwert in der Cervixvermessung darstellt, und welche Dosis bzw. Applikationsart die größten Erfolge erzielen kann. Ein flächendeckender Einsatz von Progesteron ist gerade deshalb sehr wichtig und bei aktueller Datenlage vertretbar.

Eine bis heute häufiger angewandte Methode zur Prophylaxe von Frühgeburtlichkeit, die Cerclage, kommt vor allem bei Frauen mit einem hohen Risiko aufgrund einer positiven Anamnese oder einer verkürzten Cervix zum Einsatz. Laut Metaanalyse sorgt diese Stabilisierung der Cervix für ein selteneres Auftreten von Geburten vor der 37. SSW, ohne jedoch die fetale Mortalität oder Morbidität zu verbessern. Außerdem traten bei den Studienteilnehmerinnen mehr Nebenwirkungen durch den lokalen Reiz auf und die Sectio-Rate war erhöht (1). Ein direkter Vergleich zu Progesteron ließ sich in keiner relevanten Studie finden.

Ebenfalls oft verordnet wird eine Schonung der Patientinnen durch Immobilisation. Die Wirksamkeit von absoluter Bettruhe wurde bisher nur wenig und in schlechter Qualität untersucht. Bis heute lässt sich kein Nutzen valide nachweisen und der Einfluss von Nebenwirkungen ist auch nicht gut evaluiert. Aus der Studienlage ergibt sich deswegen bis heute keine Empfehlung für absolute Bettruhe (91).

5.3 Leitlinien und geltender Standard

In Deutschland gibt es maßgeblich drei durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe veröffentlichte Leitlinien, die Empfehlungen zum Vorgehen bei einer drohenden Frühgeburt aussprechen. Die Leitlinien „Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt“ (27) „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung“ (26) und „Antenatale

Kortikosteroide zur Lungenreifung“ (25) gelten seit 2006 bzw. 2008. Als Ergänzungen betrachtet werden können „Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe“ (29) und „Indikationen zur Einweisung von Schwangeren in Krankenhäuser adäquater Versorgungsstufe“ (28). Alle drei federführenden Leitlinien gelten als abgelaufen und werden derzeit überarbeitet. Dennoch haben sie die bestehenden Standards geprägt und gelten weiterhin bis zu ihrer Erneuerung als Maßstab.

Zu den prophylaktischen Maßnahmen, die von den Leitlinien unterstützt werden, gehören: die vaginale pH-Messung und ein Nativpräparat des Fluors, um bakterielle Vaginosen früh zu detektieren und zu behandeln. Die Leitlinien empfehlen darüber hinaus die Betreuung von Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen in entsprechenden Spezialzentren, die nach Angaben der „medizinischen Fachgesellschaften für die strukturellen Voraussetzungen der perinatalogischen Versorgung in Deutschland“ oder des „Gemeinsamen Bundesausschusses“ definiert wurden.

Ein diagnostisches Vorgehen zur Objektivierung bzw. Prognosebestimmung der Frühgeburtsbestrebungen wird durch die Leitlinien nur für den Fall des vorzeitigen Blasensprunges beschrieben. Empfohlen wird: Nachweis des Blasensprungs durch SpekulumEinstellung, Kontrolle der Fruchtwassermenge durch Abdominalsonographie, Ausschluss eines Amnioninfektionssyndroms anhand mütterlicher Vitalparameter sowie Sicherung von Keimnachweis und GBS-Status durch Cervix- und Vaginalabstrich. Ein cervikaler Ultraschall und eine vaginale Palpationsuntersuchung sind in diesem Falle kontraindiziert.

Laut Leitlinien ist bei vorzeitiger Wehentätigkeit, Cervixinsuffizienz und Muttermundserweiterung zwischen 24+0 und 34+0 SSW eine Tokolyse indiziert, sofern intrauterine Infektionen sowie fetale und mütterliche Kontraindikationen ausgeschlossen wurden. Es wird kein Tokolytikum vorgegeben, sondern es wird darauf hingewiesen, dass die zugelassenen Substanzen Fenoterol und Atosiban genauso effektiv sind wie das nicht zugelassene Nifedipin. Der Oxytocinrezeptorantagonist ist laut Bericht am nebenwirkungsärmsten, ist aber am teuersten und gilt nur als Alternativpräparat zum Fenoterol. Das Indometacin birgt

das Risiko fetaler Nebenwirkungen, und über NO-Donatoren kann keine Aussage gemacht werden. Die Wirkung von Magnesiumsulfat als Tokolytikum ist unsicher, genauso wie das Ausmaß seiner Nebenwirkungen. Seine neuroprotektive Wirkung ist nicht bewiesen. Die orale Tokolyse mit Betamimetika oder Magnesium wird aufgrund mangelnder Wirksamkeit nicht empfohlen, ebenso wenig wie eine Kombination von tokolytischen Substanzen. Letzteres soll aufgrund von Nebenwirkungspotenzierung vermieden werden. Die Leitlinien fordern für den Regelfall eine maximale Tokolysedauer von 48 Stunden. Während dieses Zeitraums sind eine engmaschige Kontrolle von Mutter und Kind sowie die fetale Lungenreifeinduktion indiziert, wohingegen prophylaktische Antibiotika- und Gestagengaben nicht empfohlen werden. Alle genannten Empfehlungen gelten für Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und bzw. oder Cervixinsuffizienz, unabhängig von ihrem Gestationsalter.

Dagegen wird das therapeutische Vorgehen bei Frauen mit einem vorzeitigen Blasensprung durch die Leitlinien in Abhängigkeit vom Gestationsalter empfohlen. Es werden vier Gruppen definiert: I (<20+0), II (20+0 bis 23+6), III (24+0 bis 33+6), IV (≥34+0). Dabei ist in Gruppe I und II ein abwartendes Verhalten indiziert oder es ist eine Schwangerschaftsbeendigung nach Absprache mit der Schwangeren in Erwägung zu ziehen. Ab Gruppe III ist ein therapeutisches Eingreifen durch eine prophylaktische Gabe von einem Antibiotikum sowie durch eine Tokolyse für mindestens 48 Stunden und eine Lungenreifeinduktion empfohlen. Wenn ein Blasensprung nach der 34. SSW auftritt, sollte eine Entbindung angestrebt werden. Antibiotika sollten dabei bis zur 36+0 SSW generell verabreicht und danach nur bei fehlendem Wehenbeginn innerhalb von 18 Stunden eingesetzt werden.

Ein positiver GBS-Status oder eine Neugeborenenensepsis in der Vorgeschichte stellen bei einem vorzeitigen Blasensprung und unter der Geburt immer eine Indikation zur Antibiose dar. Bei Auftreten eines Amnioninfektionssyndroms, definiert durch die Kriterien der Leitlinie, ist in jedem Gestationsalter die Schwangerschaft zu beenden bzw. die Entbindung anzustreben. Entsprechend der Leitlinien ist für alle Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen von der 24. SSW bis zur 34. SSW eine Induktion der fetalen Lungenreife indiziert.

Empfohlen wird eine Dosis von zweimal 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden. Außerdem sollten alle Schwangeren mit bakteriellen Vaginosen eine Therapie mit Metronidazol oder Clindamycin erhalten. Falls in der Anamnese eine Frühgeburt bekannt ist, wird explizit eine systemische Gabe empfohlen.

6 Vorgehen und Methodik

6.1 Ermittlung des Kollektivs und Datenerhebung

Es handelt sich um eine retrospektive, unizentrische, klinisch-epidemiologische Studie. Um das Kollektiv und das therapeutische Vorgehen bei drohender Frühgeburt zu erfassen, sollten alle Patientinnen eingeschlossen werden, die sich mit Frühgeburtsbestrebungen in der Frauenklinik des JWK vorstellten bzw. eingewiesen und daraufhin stationär aufgenommen wurden. Weitere Voraussetzungen waren:

- VWT, VBS, Cx-Insuffizienz, Bltg oder AIS bei Aufnahme
- Gestationsalter >20+0 bei Aufnahme
- Gestationsalter <37+0 bei Aufnahme
- Mindestens eine Nacht stationärer Aufenthalt
- Einlingsschwangerschaft
- keine vorangegangene stationäre Therapie in der bestehenden SS
- Entbindung im JWK im Verlauf

Der Zeitraum, aus dem die Fälle eingeschlossen wurden, umfasst vier Jahre vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2013. Die Patientendaten wurden mit Hilfe des Datenbankprogrammes *Pegasos* aus dem Intranet des Johannes Wesling Klinikums ermittelt. Zunächst wurden alle Fälle der Jahre 2010 bis einschließlich 2013 identifiziert, in denen sich eine Patientin in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe vorstellte. Anschließend wurden diese Fälle mittels der eingetragenen ICD-Diagnosen gefiltert. Einbezogen wurden nur diejenigen, die mindestens eine ICD-Kodierung der folgenden Diagnosen erhielten: vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitiger Blasensprung, Cervixinsuffizienz, vaginale Blutungen und bzw. oder Amnioninfektionssyndrom. Dies entsprach den ICD-Codes: O34.3-, O41.-, O42.-, O44.-, O45.-, O46.-, O60.- (30). Es entstand eine chronologisch geordnete Liste aller Fälle der Jahre 2010 bis 2013, bei denen es aufgrund von Frühgeburtlichkeitsbestrebungen zu einer stationären Vorstellung gekommen war. Diese Auflistung umfasste 2628 Fälle. Jeder Fall wurde mit Hilfe der individuellen Fallnummer im *Pegasos* aufgerufen und anhand der digitalisierten Patientenakte exploriert. Die Datengewinnung gelang aus den Geburtsprotokollen, der

Kreissaaldokumentation, dem Pflegebericht sowie der labormedizinischen und pädiatrischen Befunddokumentation. Die relevanten Patientendaten wurden anonymisiert in einer Excel Tabelle erfasst.

Nachdem der Ethikkommission das Vorgehen angezeigt worden war, bestand keine Notwendigkeit eines Ethikvotums, weil es sich um eine an der Quelle anonymisierte, retrospektive Datenerhebung handelte (36).

Aus den 2628 Fällen wurden letztendlich 496 Patientinnen ermittelt, die alle Voraussetzungen erfüllten. Die absoluten Zahlen der Entbindungen, Fallzahlen und Patientenzahlen der einzelnen Jahre sind in Tabelle 1 dargestellt.

	Jahr			
	2013	2012	2011	2010
Entbindungen	1520	1494	1510	1463
Fallzahl	661	642	690	635
Patientenzahl	121	121	117	137

Tab. 1: Entbindungen pro Jahr; Fälle pro Jahr mit den Diagnosen VWT, VBS, Cx-Insuffizienz, Bltg, AIS; Eingeschlossene Pat. pro Jahr.

Die Differenz zwischen der Fallzahl und der Patientenzahl ist Ausdruck der Tatsachen, dass die Liste der Fälle nur nach Diagnosen erstellt wurde. Das bedeutet, darin waren noch enthalten:

- Patientinnen mit VBS, Bltg oder AIS nach der 37. SSW
- Patientinnen, die eine stationäre Behandlung ablehnten
- Patientinnen, bei denen eine stationäre Aufnahme nicht nötig war
- Patientinnen mit einer Zwillingsschwangerschaft
- Patientinnen mit vorangegangener stationärer Therapie in der bestehenden SS
- Behandlungsfälle von Patientinnen, die mehrfach innerhalb einer Schwangerschaft aufgenommen wurden
- Patientinnen, die im Verlauf nicht im JWK entbunden haben

6.2 Variablendefinition

Aus 496 Patientenakten wurden 42 Variablen erfasst, die in den Tabellen 2a, 2b und 2c aufgeführt sind.

SSW bei Aufnahme	Antibiotikum	SSW bei Entbindung
Gruppe bei Aufnahme	Antibiotisches Präparat	Gruppe bei Entbindung
Gravidität	Antibiotikagaben	Schwangerschaftsverlängerung
Parität	Lokaltherapie	Schwangerschaftsverlängerung >7d
Spätaborte	Tokolyse	Frühgeburt
Frühaborte	Tokolyseschema	Gruppenwechsel
Abruptiones	Tokolysepräparat	Ambulanter Aufenthalt
Frühgeburten	Tokolysedosis	Geburtsmodus
vorzeitige Wehentätigkeit	Verlauf der Tokolysedosis	Indikation für operative Entbindung
vorzeitiger Blasensprung	Tokolysedauer	1. / 2. / 3. APGAR-Wert
Cervixinsuffizienz	Tokolyseverlauf	NapH
vaginale Blutung	Lungenreife	BE
AIS	Ergänzende Maßnahmen	Gewicht
Keimnachweis		Länge
		Kinderklinik

Tab. 2 a: Variablen des Kollektiv

Tab. 2 b: Variablen der Therapie

Tab. 2 c: Variablen des Outcomes

6.2.1 Variablen zur Beschreibung des Kollektiv

Angelehnt an die Leitlinie „Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung“ (26) der DGGG wurden die Patientinnen unterschieden in Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW), Gruppe II (24+0 bis 33+6 SSW) und Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) je nach Gestationsalter bei Aufnahme. Patientinnen vor der 20. SSW werden in der Leitlinie ebenfalls erwähnt, waren aber nicht Teil dieser Erhebung.

Die Schwangerschaftsanamnese wurde erhoben über die Anzahl bisheriger Schwangerschaften, Geburten, Früh- (<12+0 SSW) und Spätaborte (≥12+0 SSW), Abruptiones und Frühgeburten (<37+0 SSW).

Bei den Diagnosen wurde unterschieden in „bei Aufnahme“ und „im Verlauf entwickelt“. Ausnahme war die Cervixinsuffizienz, hier wurde immer der Aufnahmebefund dokumentiert. Je nach Befund wurde die Länge der Restcervix

oder die Muttermundseröffnung notiert. Eine Cervixlänge von mehr als 30 mm wurde nicht als Insuffizienz gewertet. Des Weiteren wurde immer das Ergebnis des cervikalen Abstrichs, der unter SpekulumEinstellung entnommen wurde, mit „positiv“ oder „negativ“ beschrieben.

6.2.2 Variablen zur Beschreibung der Therapie

Prinzipiell wurden hier fünf Therapiesäulen betrachtet. Systemische Antibiotikatherapie, Tokolyse und die Lungenreife-Therapie als Hauptbausteine sowie eine vaginale Lokalthherapie und ergänzende Maßnahmen.

Falls eine antibiotische Therapie erfolgte, wurden das Präparat (Penicilline, Cephalosporine, Andere) und die Anzahl der Antibiotikagaben erfasst. Daraus wurde die Dauer der Antibiotikatherapie ermittelt. Unter einer vaginalen Lokalthherapie wurden zusammengefasst: eine antimykotische Therapie mit Clotrimazol, der Einsatz von Metronidazol oder die Behandlung mit Lactobacillus.

Im Falle einer tokolytischen Therapie wurden das Schema (Bolustokolyse, Dauertokolyse) und die Maximaldosis ($x \mu\text{g}$ alle x Minuten bei der Bolustokolyse, $x \mu\text{g}/\text{Minute}$ bei der Dauertokolyse) angegeben. Sollte die Patientin beide Schemata erfahren haben, wurde die Maximaldosis der Dauertokolyse notiert. Der Verlauf der Tokolyse dokumentierte, ob die Dosis gleichbleibend war, reduziert oder gesteigert wurde. Des Weiteren wurden das Präparat (Betamimetika, Oxytocinrezeptorantagonisten) und die Dauer in Stunden erfasst. Unter der Variablen „Tokolyseverlauf“ wurde dokumentiert, ob die Tokolyse durchgängig bis zur Entbindung appliziert oder zwischenzeitlich pausiert wurde bzw. ganz abgesetzt werden konnte.

Zur Lungenreife wurde angegeben, ob Betamethason vollständig verabreicht wurde ($4 \times 6 \text{ mg}$ bzw. $2 \times 12 \text{ mg}$ Celestan®) oder ob Gaben fehlten und die Lungenreife somit unvollständig war.

Zu den ergänzenden Maßnahmen zählten die Beckenhochlagerung, die orale Gabe von Magnesium (Magnesium Verla®) und die vaginale Applikation von Progesteron (Utrogest®).

6.2.3 Variablen zur Beschreibung des Outcomes

Die Gruppen bei Entbindung wurden aus dem Gestationsalter bei Entbindung abgeleitet. Zusätzlich gab es eine vierte Gruppe. Gruppe IV bei Entbindung bedeutete, dass die Patientin außerhalb der Frühgeburtlichkeit (>36+6 SSW) entbunden hatte. Fand ein Wechsel zwischen der Gruppe bei Aufnahme und der Gruppe bei Entbindung statt, wurde dieses Ereignis unter der Variable „Gruppenwechsel“ vermerkt.

Die Verlängerung der Schwangerschaft wurde in Tagen angegeben, wobei 0 Tage einer Verlängerung um weniger als 24 Stunden entsprach, auch wenn sich das Gestationsalter unter Therapie noch änderte. Daraus ergab sich ebenfalls die dichotome Variable „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“. Die Ereignisse „Frühgeburt“ und „Gruppenwechsel“ waren die Variablen, die sich aus der SSW bei Aufnahme und der SSW bei Entbindung ableiteten.

Falls es mehrere Aufnahmen und damit eine zwischenzeitlich ambulante Betreuung gab, wurde dies unter der Variablen „ambulanter Aufenthalt“ dokumentiert.

Die Variable „Geburtsmodus“ umfasste die „vaginale Entbindung“, „die vaginale operative Entbindung“ durch Forceps oder Vakuumextraktion und die „primäre bzw. die sekundäre Sectio“. Der Geburtsmodus war die Grundlage für das dichotome Merkmal „operative Entbindung“, welches die Sectiones und die operative vaginale Entbindung zusammenfasste. Falls es zu einer operativen Entbindung gekommen war, wurde auch die Indikation erfasst. Dazu zählten: der Geburtsstillstand, die Komplikationen sub-partu (z.B. fetaler Herztonabfall, Entwicklung eines AIS), die Lageanomalie, Voroperationen am Uterus, plazentare Komplikationen (Plazentainsuffizienz, Placenta praevia, Plazentalösung), eine liegende Cerclage, fetale Indikationen (Retardierung, Fehlbildung, Infans mortuus, frühe Frühgeburt) und mütterliche Indikationen (Erschöpfung, chronische Erkrankungen, anatomische Gegebenheiten).

Das fetale Outcome wurde beschrieben anhand der APGAR-Werte, des arteriellen pH aus der Nabelschnur und dem entsprechenden Base Excess sowie dem

Gewicht und der Länge des Kindes. Außerdem wurde erfasst, ob das Kind postpartal in die Kinderklinik verlegt werden musste.

6.3 Statistische Methoden

Für die Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm *IBM® SPSS® Statistics 22* verwendet. Zusätzlich wurden Auswertungsfunktionen von *Microsoft® Excel® für Mac 2011* angewendet. Es wurde die Möglichkeit eines Beratungsgespräches mit einem Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck wahrgenommen.

Zunächst wurden die nominalen Variablen mit den entsprechenden absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben oder graphisch dargestellt. Die Auswertung der verhältnisskalierten Variablen erfolgte anhand von Lage- und Streuungsmaßen.

Um die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten verschiedener Merkmalsausprägungen in einzelnen Untergruppen zu bestimmen, wurden die Odds Ratios für unterschiedliche 2×2-Kreuztabellen berechnet.

Anschließend wurde eine Signifikanzanalyse mittels des Chi²-Unabhängigkeitstests nach Pearson für dichotome unverbundene Merkmalsausprägungen durchgeführt. Falls in einer Zelle der Kreuztabelle die Anzahl 5 unterschritten worden ist, wurde auf den exakten Test nach Fisher ausgewichen.

Des Weiteren sollte die Werteverteilung der verhältnisskalierten Variablen auf eine statistisch signifikante Unterscheidung geprüft werden. Dazu wurde nach Ausschluss einer Normalverteilung der Werte ein U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben durchgeführt. Im Falle einer Normalverteilung wurde auf den T-Test für unverbundene Stichproben zurückgegriffen.

In bestimmten Fällen wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um zu detektieren bei welchen Patientinnen ein gewisses Ereignis eintritt, und welche Variablen dafür maßgeblich verantwortlich sind. Um einen Eindruck der

Aussagekraft des Modells zu vermitteln, wurden das R^2 nach Nagelkerke und der p-Wert des Hosmer-Lemeshow-Tests angegeben.

Die Fallzahl ergab sich je nach Betrachtung entweder aus dem Gesamtkollektiv oder den einzelnen Gruppen. Wenn Variablen getestet wurden, die maßgeblich von der Therapie abhängig waren, wurde nicht das gesamte Kollektiv betrachtet, sondern nur noch die Patientinnen, deren SSW bei Aufnahme der Gruppen I und II entsprach. Das Gleiche galt für ausgewählte Tests bezüglich des Outcomes. Grund dafür war die Tatsache, dass das Ziel der Therapie in Gruppe III nicht mehr die Schwangerschaftsverlängerung war, und der Einsatz von Tokolyse und Lungenreife im Normalfall nicht vorkam. Daher war die Vergleichbarkeit aller drei Gruppen in diesem Punkt nicht gegeben und wurde auf Gruppe I und II beschränkt.

Es wurde ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ als statistisch signifikant festgelegt. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus durch die Bonferroni-Holm-Prozedur wurde in Einzelfällen vorgenommen, um bei einer großen Anzahl von Signifikanztests die Aussagekraft einiger p-Werte hervorzuheben. Signifikante p-Werte mit Werten unterhalb des Signifikanzniveaus wurden mit einem * gekennzeichnet. Werte, die nach der Adjustierung der p-Werte noch relevant waren, wurden mit ** versehen.

6.3.1 Deskriptive Statistik

In der Zusammenfassung des Kollektivs wurden die Variablen aus Tabelle 2 a betrachtet. Hierbei wurden das Gesamtkollektiv und die einzelnen Gruppen gesondert untersucht. Von den nominalen Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Zu diesen Merkmalen gehörten die Gruppen der SSW bei Aufnahme und die Diagnosevariablen sowie die Ergebnisse des cervikalen Abstrichs. Zur Übersicht wurde in Einzelfällen zusätzlich ein Säulendiagramm angefertigt. Für eine weitere Darstellung wurden aus den Diagnosevariablen die dichotomen Variablen erstellt, die nur die Aufnahmediagnosen anzeigten. Daraus wurde unter anderem die Schnittmenge der Aufnahmediagnosen ermittelt und mit Hilfe eines Netzdiagrammes veranschaulicht. Darüber hinaus wurde aus jeder verhältnisskalierten Variable der Schwangerschaftsanamnese eine nominale

dichotome Variable errechnet. Diese unterteilten in „eine SS“ oder „mehr als eine SS“ bzw. „kein Ereignis“ oder „mindestens ein Ereignis“ bei den restlichen fünf Variablen. Verhältnisskalierte Merkmale wie die SSW bei Aufnahme, die Cervixlänge und die Anzahl an Schwangerschaften, Geburten, Früh- und Spätaborten, Abruptiones und Frühgeburten wurden durch das entsprechende Lage- und Streuungsmaß in einer Tabelle wiedergegeben. Zur Ermittlung der Verteilung der Schwangerschaftswochen wurde ein Histogramm erstellt. Säulendiagramme veranschaulichen die Gruppenunterschiede.

In der Betrachtung des Therapievorgehens wurden die Variablen aus Tabelle 2 b ausgewertet. Zunächst wurde anhand der absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt, wie hoch die Anteile der fünf Therapiesäulen im Kollektiv und in den einzelnen Gruppen waren. Dazu diente außerdem ein Säulendiagramm. Des Weiteren sollte veranschaulicht werden, inwieweit die Therapiebereiche ineinandergreifen und wie oft sie synchron zum Einsatz kamen. Dies geschah durch die Darstellung in einem Netzdiagramm. Die Häufigkeiten von den restlichen nominal skalierten Variablen wurden ebenfalls angegeben bzw. in Häufigkeitstabellen zusammenfassend dargestellt. Auch hier wurde die Verteilung im Gesamtkollektiv und in den einzelnen Gruppen unterschieden. Gesondert betrachtet wurden die Häufigkeit einer antibiotischen Therapie bei der Aufnahmediagnose „vorzeitiger Blasensprung“ sowie die Häufigkeit einer Lokalthherapie bei positivem Keimnachweis. Für die Anteile an ergänzenden Maßnahmen wurde ein Balkendiagramm zur Übersicht erstellt. Der Median, das Minimum und das Maximum sowie das erste und dritte Quartil der verhältnisskalierten Variablen „Antibiotikagaben“ und „Tokolysedauer“ wurden mittels Boxplots veranschaulicht.

Zur Beschreibung und Auswertung des Therapieoutcomes wurden die Variablen aus Tabelle 2 c herangezogen. Es sollte das Gesamtkollektiv und die einzelnen Gruppen betrachtet werden. Als erstes wurde ein Großteil der nominalen Variablen mit Hilfe von Häufigkeitstabellen ausgewertet. Zusätzlich wurde die Häufigkeitsverteilung der SSW bei Entbindung in einem Histogramm verdeutlicht. Die Anteile der Patientinnen, die zwischenzeitlich ambulant betreut wurden, sind in gestapelten Balkendiagrammen zusammengefasst worden. Dabei wurden nicht

nur die Anteile in den einzelnen Gruppen der SSW bestimmt, sondern auch die Anteile von ambulanten Patientinnen in den unterschiedlichen Diagnosegruppen. Das Gleiche galt für die Variable „Geburtsmodus“, deren Ergebnisse ebenfalls in einem Balkendiagramm veranschaulicht wurden. Für die relativen Häufigkeiten der operativen Indikationen wurde eine Tabelle angefertigt, allerdings wurden hier nur die unterschiedlichen Aufnahmegruppen betrachtet. Des Weiteren wurde das Lage- und Streuungsmaß der verhältnisskalierten Variable „Schwangerschaftsverlängerung“ in den einzelnen Gruppen angegeben und mit Hilfe eines Boxplots graphisch dargestellt. Das fetale Outcome wurde durch verhältnisskalierte Variablen beschrieben, deren unterschiedliches Lagemaß in einer zusammenfassenden Tabelle angegeben wurde. Die APGAR-Werte wurden durch ein Liniendiagramm veranschaulicht.

6.3.2 Inferenzstatistik

In den Tests, bezogen auf das Kollektiv, wurde zunächst überprüft, ob die Gruppenzugehörigkeit bei Aufnahme und die Merkmale der Schwangerschaftsanamnese stochastisch voneinander abhängig waren. Betrachtet wurde außerdem der Zusammenhang zwischen den Merkmalen der Schwangerschaftsanamnese und dem Auftreten der verschiedenen Aufnahmediagnosen. Darüber hinaus wurde die Werteverteilung zwischen den Aufnahmegruppen bezogen auf Schwangerschafts- und Geburtenanzahl sowie Anzahl an Aborten, Frühgeburten und Abruptiones untersucht. Ob und in welchem Maße diese Variablen das Auftreten einer Frühgeburt beeinflusst haben und dazu beigetragen haben, in welchem Gestationsalter sich die Patientinnen vorgestellt haben, wurde mit einer Regressionsanalyse untersucht. Bei Vorliegen der unterschiedlichen Aufnahmediagnosen wurde das Auftreten bestimmter Ereignisse auf statistische Signifikanz getestet. Die abhängigen Variablen entsprachen den Ereignissen „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“, „operative Entbindung“ und „Kinderklinik“. Darüber hinaus wurden die Aufnahmediagnosen mit Hilfe einer logistischen Regression bezüglich ihres Einflusses auf das Ereignis „Frühgeburt“ überprüft. Außerdem wurde getestet, ob sich die Cervixlängen zwischen unterschiedlichen Patientengruppen signifikant unterscheiden haben. Als Gruppenvariablen wurden hier eingesetzt: „Gruppe bei Aufnahme“ und „ambulanter Aufenthalt“ sowie „Gruppenwechsel“ und „Frühgeburt“. Zusätzlich

wurde geprüft, welches Risiko die Frauen mit einer Cervixlänge von ≤ 20 mm für die Ereignisse „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“ und „Kinderklinik“ hatten. Darüber hinaus wurde analysiert, ob sich das Frühgeburtenrisiko sowohl bei Frauen mit >20 mm Cervixlänge als auch bei Frauen mit ≤ 20 mm Cervixlänge durch eine Tokolyse verändert hat. Die Häufigkeitsverteilung eines zervikalen Abstrichergebnisses mit pathologischem Keimnachweis in Abhängigkeit von der Aufnahmediagnose wurde ebenfalls überprüft. Zudem wurde getestet, ob eine Lokalthherapie bei einem positiven Keimnachweis zu einer Veränderung des Frühgeburtenrisikos geführt hat.

Gegenstand der Testung bezüglich der Therapievariablen waren die Wahrscheinlichkeiten und statistischen Signifikanzen für das Auftreten der Ereignisse „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“, „operative Entbindung“ und „Kinderklinik“ in den verschiedenen Therapie- und Subgruppen. Darüber hinaus wurde eine logistische Regression durchgeführt, um den Einfluss der Therapieformen auf eine Entbindung vor der 37. SSW bewerten zu können. Weitere Testvariablen waren die „Anzahl der Antibiotikagaben“ und die „Tokolysedauer“. Diese wurden hinsichtlich ihrer Werteverteilung zwischen den Aufnahmegruppen, zwischen den Gruppen mit und ohne „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, mit und ohne „Gruppenwechsel“, mit und ohne „Frühgeburt“ sowie mit und ohne „Kinderklinik“ überprüft. Darüber hinaus wurde geprüft, wie sich die Wahrscheinlichkeiten für diese Outcome-Variablen in Abhängigkeit von der Therapiedauer darstellten und wie sich die Signifikanztestung durch Beschränkung des Kollektivs auf Subgruppen veränderte. Als zusätzliche Gruppierungsvariable der Testung auf Werteverteilung diente jeweils einer der Therapiearme, während die abhängigen Variablen in diesem Fall das Gewicht, der pH-Wert, der Base Excess und der APGAR-Wert des Kindes waren.

In Bezug auf die Variablen des Outcomes wurden die Werte der Schwangerschaftsverlängerung zwischen den Gruppe I und II verglichen sowie zwischen den Patientinnen, die ambulant betreut und denen, die ausschließlich stationär therapiert wurden. Ebenfalls betrachtet wurden dabei die Gruppen der Aufnahmediagnosen sowie die Patientinnen, die ein Antibiotikum, eine Tokolyse

oder eine Lungenreife erhalten haben und diejenigen, die die entsprechende Therapie nicht bekamen. Gesondert evaluiert wurden in diesem Zusammenhang die Patientinnen mit einer Cervixinsuffizienz von ≤ 20 mm bzw. > 20 mm, die Patientinnen mit einer Tokolyse ≤ 48 Stunden bzw. > 48 Stunden und die Patientinnen mit einem Antibiotikum für ≤ 3 Tage bzw. 4 - 7 Tage. Ebenfalls untersucht wurden die Wahrscheinlichkeiten für das Ereignis „Schwangerschaftsverlängerung > 7 Tage“ in Abhängigkeit von den Variablen der Schwangerschaftsanamnese, von den Aufnahmediagnosen und den Therapievariablen. Die Gruppierungsvariable „ambulanter Aufenthalt“ wurde ebenfalls auf das statistisch signifikante Auftreten der Ereignisse „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“, „operative Entbindung“ und „Kinderklinik“ getestet.

7 Ergebnisse

7.1 Das Kollektiv

Das Kollektiv bestand aus 496 Patientinnen. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, entfielen bei der Aufnahme knapp 6% auf Gruppe I, 68% der Patientinnen gehörten zu Gruppe II und 26% waren Patientinnen der Gruppe III.

Im Mittel wurden die Frauen in der 30+6 SSW aufgenommen. Die entsprechende Häufigkeitsverteilung wird in Abbildung 1 dargestellt.

Aufnahmegruppe	Absolute Häufigkeit	Relative Häufigkeit	Kumulative Prozente
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	29	5,8 %	5,8 %
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	338	68,1 %	74,0 %
Gruppe III 34+0 bis 36+6 SSW	129	26,0 %	100 %
Insgesamt	496	100 %	

Tabelle 3: Relative und absolute Häufigkeiten der Gruppenverteilung bei Aufnahme.

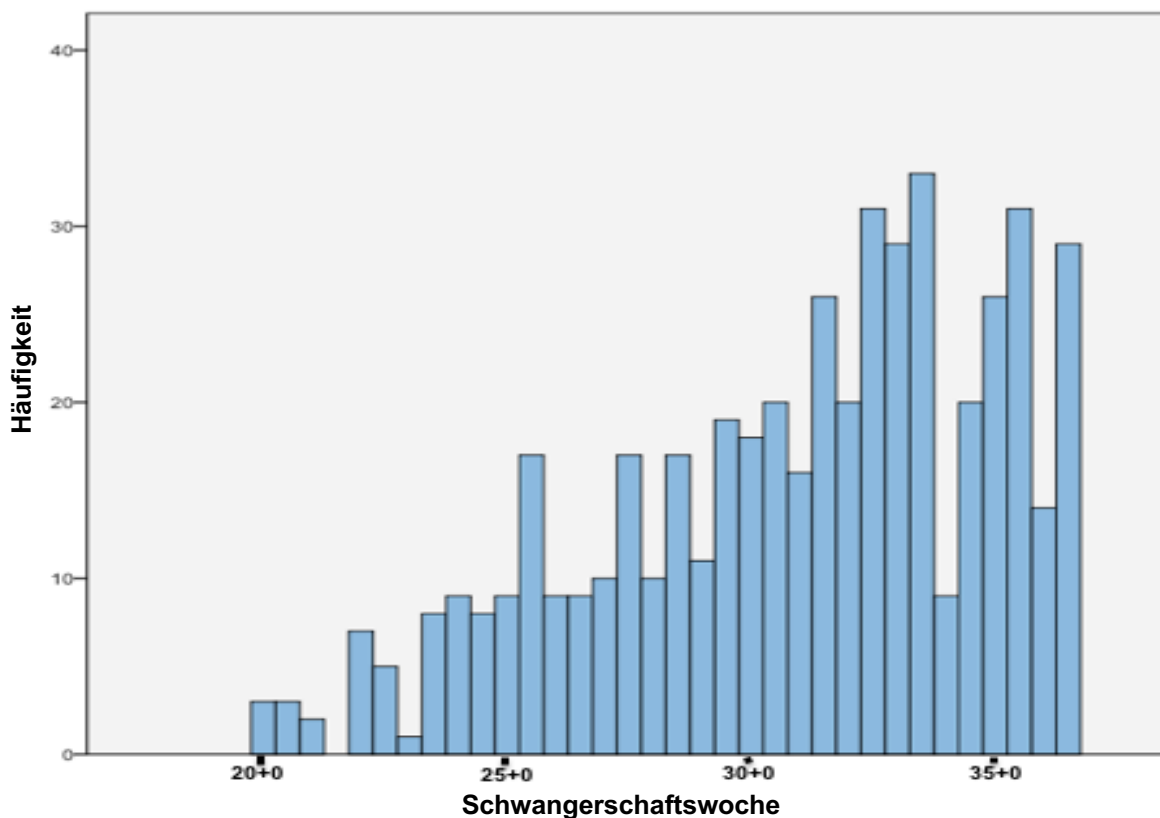


Abb. 1: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der SSW bei Aufnahme im Gesamtkollektiv (n=496).

Der Mittelwert an Schwangerschaften pro Patientin im Kollektiv lag bei 2,34 Schwangerschaften mit einer Standardabweichung von 1,82. Die entsprechenden Werte aus den Gruppen II und III unterschieden sich davon kaum. Lediglich der Mittelwert aus Gruppe I lag mit 3,41 Schwangerschaften deutlich darüber. Diese Tendenz zeigte sich auch bei allen anderen Mittelwerten bezüglich Geburten, Früh- und Spätaborten sowie Frühgeburten pro Patientin der Gruppe I. Die Daten sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Aufnahme- gruppe	Anamnese	n	Min	Max	Mittelwert	Standard- fehler	Standard- abweichung
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	Gravidität	29	1	9	3,41	0,37	1,99
	Parität		0	5	1,45	0,27	1,43
	Spätaborte		0	2	0,31	0,11	0,60
	Frühaborte		0	2	0,52	0,12	0,63
	Abruptiones		0	1	0,14	0,07	0,35
	Frühgeburten		0	2	0,45	0,14	0,74
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	Gravidität	338	1	16	2,27	0,10	1,83
	Parität		0	14	0,81	0,07	1,37
	Spätaborte		0	2	0,05	0,01	0,23
	Frühaborte		0	6	0,34	0,04	0,79
	Abruptiones		0	3	0,08	0,02	0,33
	Frühgeburten		0	3	0,14	0,02	0,44
Gruppe III 34+0 bis 36+6 SSW	Gravidität	129	1	10	2,29	0,15	1,71
	Parität		0	7	0,81	0,10	1,17
	Spätaborte		0	2	0,03	0,02	0,21
	Frühaborte		0	3	0,31	0,05	0,61
	Abruptiones		0	5	0,19	0,05	0,58
	Frühgeburten		0	1	0,07	0,02	0,26
Insgesamt	Gravidität	496	1	16	2,34	0,08	1,82
	Parität		0	14	0,85	0,06	1,33
	Spätaborte		0	2	0,06	0,01	0,27
	Frühaborte		0	6	0,34	0,03	0,74
	Abruptiones		0	5	0,11	0,02	0,41
	Frühgeburten		0	3	0,14	0,02	0,43

Tabelle 4: Lage- und Streuungsmaß der Zahl an Schwangerschaften, Geburten, Früh- und Spätaborten sowie an Frühgeburten pro Pat. in den Aufnahmegruppen und im Gesamtkollektiv.

Für keine der Testvariablen lag eine Normalverteilung vor, weshalb eine Signifikanztestung mittels U-Tests nach Mann-Whitney durchgeführt werden konnte, um zu prüfen, ob eine signifikant unterschiedliche Werteverteilung zwischen den Gruppen vorlag. Gruppen I unterschied sich signifikant von Gruppe II durch höhere Anzahlen an Schwangerschaften (Gruppe I $M = 3,4$ vs. Gruppe II $M = 2,27$, p -Wert = $<0,001^{**}$), Geburten (Gruppe I $M = 1,5$ vs. Gruppe II $M = 0,8$, p -Wert = $0,003^{**}$), Spätaborten (Gruppe I $M = 0,3$ vs. Gruppe II $M = 0,1$, p -Wert = $<0,001^{**}$), Frühaborten (Gruppe I $M = 0,5$ vs. Gruppe II $M = 0,3$, p -Wert = $0,012^*$) und Frühgeburten (Gruppe I $M = 0,5$ vs. Gruppe II $M = 0,1$, p -Wert = $0,001^{**}$).

Der gleiche Trend bestand im Vergleich der Gruppen I und III bezogen auf die Anzahl an Schwangerschaften (Gruppe I $M = 3,4$ vs. Gruppe III $M = 2,3$, p -Wert = $0,001^{**}$), Geburten (Gruppe I $M = 1,5$ vs. Gruppe III $M = 0,8$, p -Wert = $0,013^{**}$), Spätaborte (Gruppe I $M = 0,3$ vs. Gruppe III $M = 0$, p -Wert = $<0,001^{**}$), Frühaborte (Gruppe I $M = 0,5$ vs. Gruppe III $M = 0,3$, p -Wert = $0,035^*$) und Frühgeburten (Gruppe I $M = 0,5$ vs. Gruppe III $M = 0,1$, p -Wert = $<0,001^{**}$). Einzige Ausnahme war in beiden Testungen die Testvariable „Abruptiones“. Hier konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Dagegen war die Variable „Abruptiones“ das einzige Merkmal, das sich zwischen den Gruppen II und III unterschied (Gruppe II $M = 0,1$ vs. Gruppe III $M = 0,2$, p -Wert = $0,020^*$).

Fasste man diese abhängigen Variablen zur Schwangerschaftsanamnese zusammen und unterschied bei der Schwangerschaftsanzahl nur noch in „eine SS“ und „mehr als eine SS“ sowie in „kein Ereignis“ und „mindestens ein Ereignis“ bei den restlichen Ereignissen der Schwangerschaftsanamnese, dann ergaben sich die absoluten und relativen Häufigkeiten, die in den Abbildungen 2 a und b abzulesen sind. Dargestellt ist das Gesamtkollektiv (Abb. 2 a) und die Gruppe I (Abb. 2 b). Die anderen beiden Gruppen ähnelten in ihren relativen Häufigkeiten dem Gesamtkollektiv. Gruppe I unterschied sich davon mit einem Anteil von 82,8% an Multigravida, 65,5% an Patientinnen mit mindestens einer Geburt, 24,1% an Patientinnen mit mindestens einem Spätabort, 44,8% an Patientinnen mit mindestens einem Frühabort und 31,0% an Patientinnen mit mindestens einer Frühgeburt. Bei den Abruptiones zeigte sich kein deutlicher Unterschied.

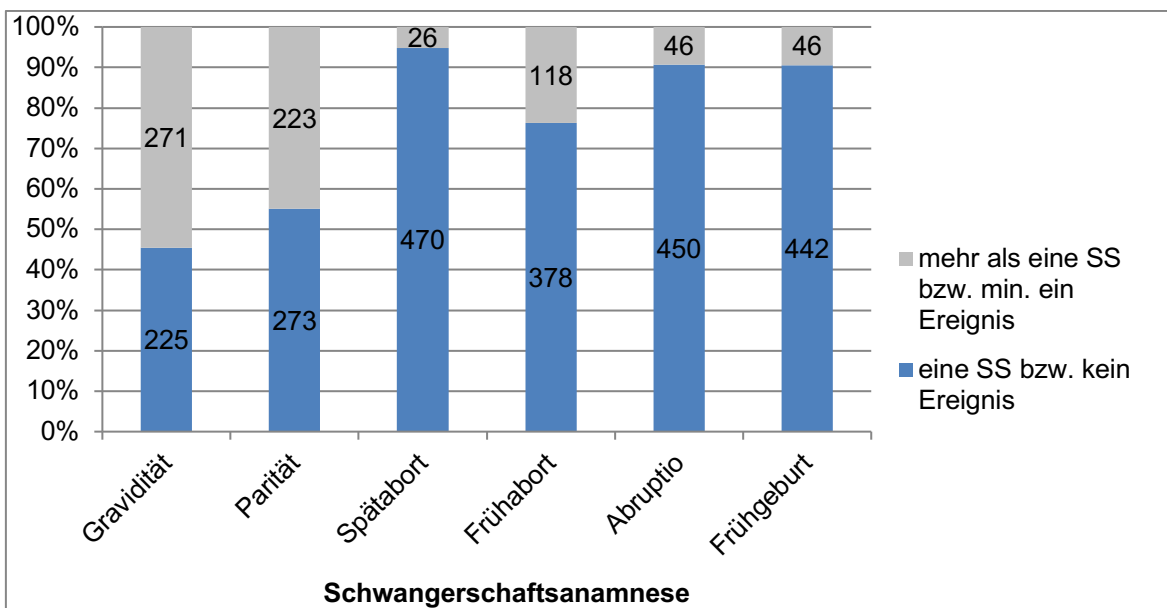


Abb. 2 a: Säulendiagramm über relative und absolute Häufigkeiten von Pat. im Gesamtkollektiv (n=496) mit einer bzw. mehr als einer SS, mit keiner bzw. min. einer Geburt, mit keinem bzw. min. einem Spätabort, mit keinem bzw. min. einem Frühabort, mit keiner bzw. min. einer Abruption, mit keiner bzw. min. einer Frühgeburt.

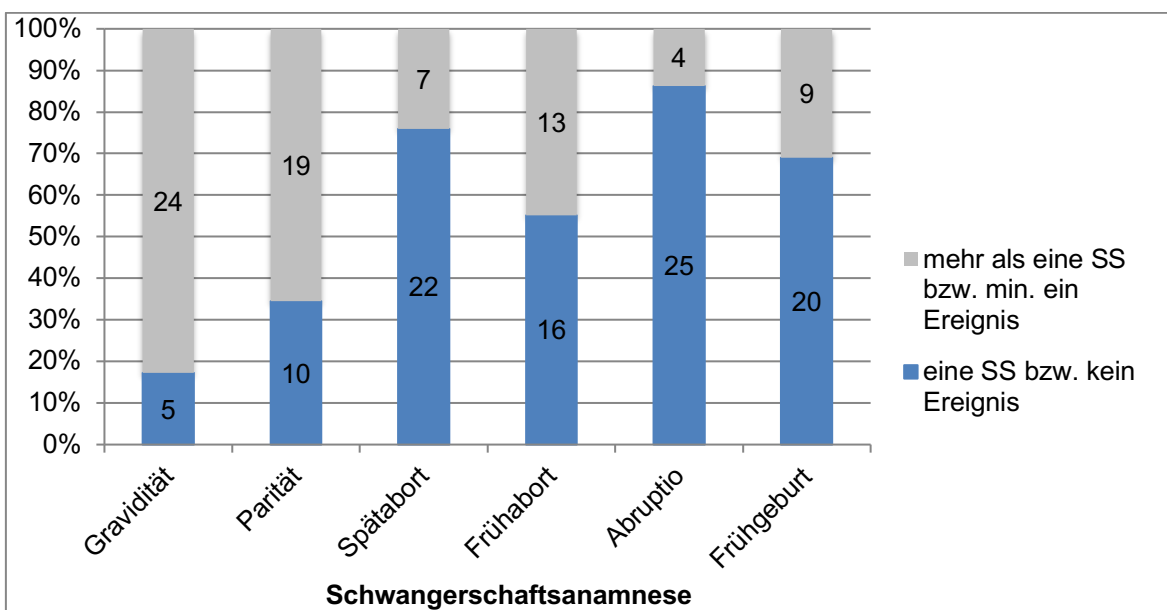


Abb. 2 b: Säulendiagramm über relative und absolute Häufigkeiten von Pat. der Gruppe I (n=29) mit einer bzw. mehr als einer SS, mit keiner bzw. min. einer Geburt, mit keinem bzw. min. einem Spätabort, mit keinem bzw. min. einem Frühabort, mit keiner bzw. min. einer Abruption, mit keiner bzw. min. einer Frühgeburt.

Um zu überprüfen, ob das Merkmal „Gruppe bei Aufnahme“ und die Merkmale der Schwangerschaftsanamnese stochastisch voneinander abhängig waren, wurde der Chi²-Test nach Pearson bzw. der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde adjustiert. Gruppierungsvariablen waren die Ereignisse in der Schwangerschaftsanamnese. Die Gruppenpaare I und II bzw. I und III bzw. II

und III waren die Testvariablen. Abgesehen von der Testvariable „Abruptiones“ boten alle Tests signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen den Gruppen I und II. Für die Gruppierungsvariablen „Gravidität“ (OR = 0,235, CI = 0,09 - 0,63, p-Wert = 0,002**), „Parität“ (OR = 0,400, CI = 0,18 - 0,89, p-Wert = 0,020*), „Spätaborte“ (OR = 0,156, CI = 0,06 - 0,42, p-Wert = <0,001**), „Frühaborte“ (OR = 0,345, CI = 0,16 - 0,75, p-Wert = 0,005**) und „Frühgeburten“ (OR = 0,265, CI = 0,11 - 0,63, p-Wert = 0,001**) zeigte sich jeweils eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für die Zugehörigkeit zu Gruppe II verglichen zu Gruppe I, wenn die Patientinnen mehr als eine Schwangerschaft bzw. mindestens ein Ereignis in der Schwangerschaftsanamnese hatten.

Im Vergleich der Gruppen I und III mittels Chi²-Tests zeigte sich ebenfalls eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Zugehörigkeit zu Gruppe I bei mehreren Ereignissen in der Schwangerschaftsanamnese („Gravidität“ OR = 0,232, CI = 0,09 - 0,65, p-Wert = 0,003**; „Parität“ OR = 0,430, CI = 0,19 - 1,0, p-Wert = 0,045**; „Spätaborte“ OR = 0,075, CI = 0,02 - 0,31, p-Wert = <0,001**; „Frühaborte“ OR = 0,389, CI = 0,17 - 0,10, p-Wert = 0,024*; „Frühgeburten“ OR = 0,167, CI = 0,06 - 0,47, p-Wert = <0,001**).

Die Prüfung auf signifikante Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen II und III ergab lediglich einen signifikanten p-Wert für die Testung der Gruppierungsvariable „Abruptiones“ (OR = 2,122, CI = 1,11 - 4,06, p-Wert = 0,021*).

Es wurde ein Modell der logistischen Regression ($R^2 = 0,119$, p-Wert = 0,186) erstellt, das den Einfluss der Anamnesemerkmale auf die Zugehörigkeit zu Gruppe I oder II überprüfen sollte. Alle Variablen wiesen negative Regressionskoeffizienten auf, die in diesem Modell einer geringeren Chance auf Zugehörigkeit zu Gruppe II im Vergleich zu Gruppe I entsprachen. Signifikant waren die Ergebnisse für die Merkmale „Spätaborte“ (B = -1,500, OR = 0,223, p-Wert = 0,001*) und „Frühgeburten“ (B = -0,683, OR = 0,505, p-Wert = 0,021*).

Eine weitere Regressionsanalyse ergab ($R^2 = 0,028$, p-Wert = 0,208), dass das Merkmal „Frühgeburten“ in der Anamnese einen signifikanten Einfluss auf eine erneute Entbindung vor der 37. SSW hatte. Mit jeder zusätzlichen Frühgeburt stieg in diesem Modell die Wahrscheinlichkeit für eine weitere Frühgeburt um den Faktor 1,733. In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Modellanalyse aufgeführt.

Anamnese	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Spätaborte	0,326	0,389	0,401	1,386	0,647 - 2,969
Frühaborte	0,227	0,144	0,113	1,255	0,947 - 1,664
Abruptiones	- 0,054	0,226	0,813	0,948	0,609 - 1,476
Frühgeburten	0,550	0,266	0,039*	1,733	1,028 - 2,920

Tab. 5: Logistische Regressionsanalyse für die Geburt vor Vollendung der 37. SSW. Die Fallzahl entspricht dem Gesamtkollektiv (n=496).

Die relativen Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen und der Diagnosen, die im Verlauf aufgetreten sind, werden in den Diagrammen 3 und 4 veranschaulicht. Die entsprechenden absoluten Zahlen finden sich in Tabelle 6.

Aufnahmegruppe	VWT	VBS	Cx-Insuffizienz	Bltg	AIS
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	16	7	16	6	0
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	262	47	203	54	2
Gruppe III 34+0 bis 36+6SSW	74	90	44	11	1
Insgesamt	352	144	263	71	3

Tab. 6: Absolute Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen in den Aufnahmegruppen und im Gesamtkollektiv.

Inwieweit sich die unterschiedlichen Aufnahmediagnosen überschneiden haben, wurde im Netzdiagramm 5 verdeutlicht. Die Gruppierungsvariable ist jeweils eine der Diagnosen, und der Ausschlag im Diagramm entspricht dem Anteil, mit dem eine andere Diagnose gleichzeitig aufgetreten ist. In 60% der Fälle trat bei vorzeitiger Wehentätigkeit auch eine Cervixinsuffizienz auf. Der vorzeitige Blasensprung kam von allen Diagnosen mit 39% am häufigsten alleine vor. 80% der Patientinnen mit einer Cervixinsuffizienz hatten bei Aufnahme zusätzlich vorzeitige Wehen. Bei Patientinnen mit vaginalen Blutungen waren zu 59% vorzeitige Wehen vorhanden und zu 4% eine Cervixinsuffizienz.

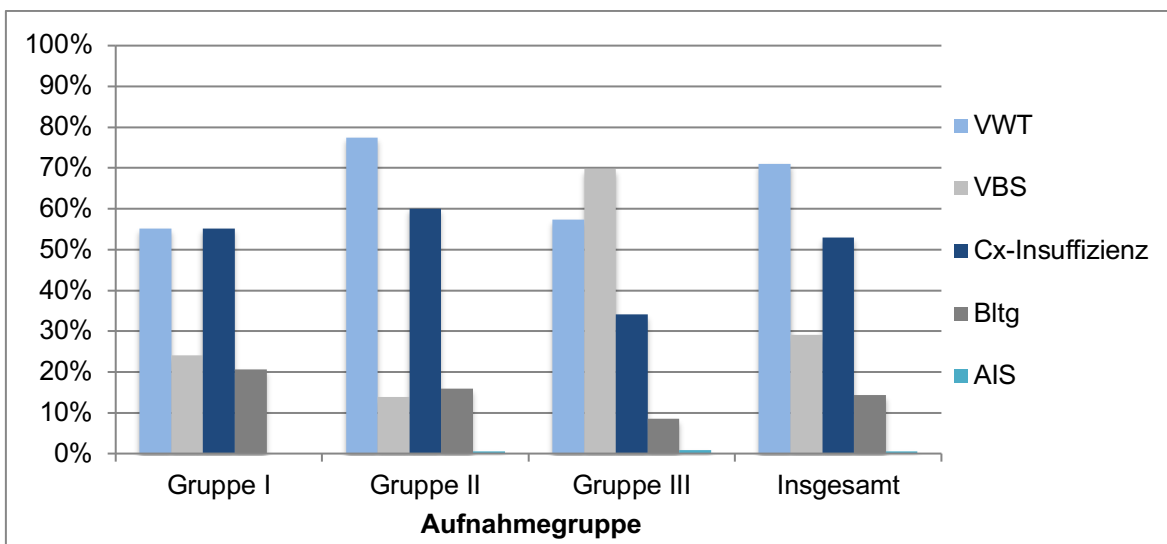


Abb. 3: Gruppieretes Säulendiagramm über relative Häufigkeiten der Aufnahmediagnosen in den Aufnahmegruppen I (n=29), II (n=338) und III (n=129) und im Gesamtkollektiv (n=496).

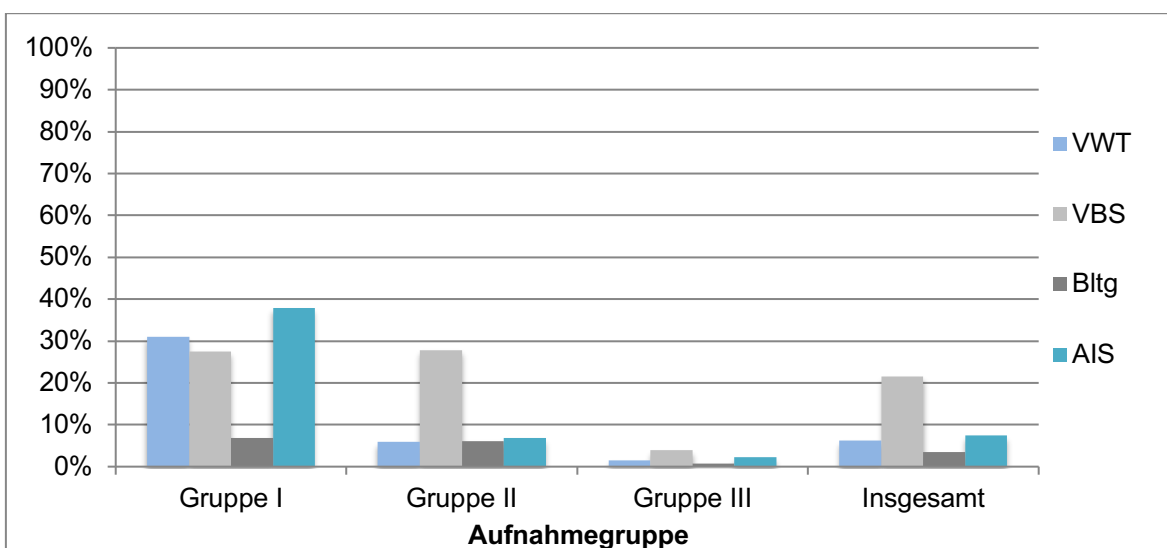


Abb. 4: Gruppieretes Säulendiagramm über relative Häufigkeiten der Verlaufsdiagnosen in den Aufnahmegruppen I (n=29), II (n=338) und III (n=129) und im Gesamtkollektiv (n=496).

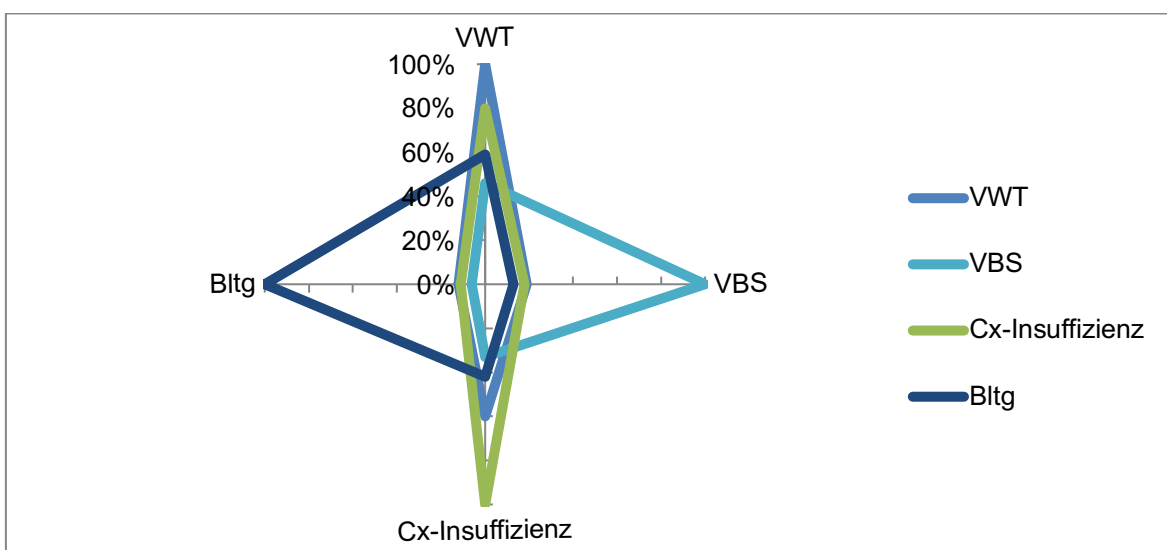


Abb. 5: Netzdiagramm über relative Schnittmengen der Aufnahmediagnosen im Gesamtkollektiv (n=496).

Hervorzuheben sind die Patientinnen mit einer Cervixinsuffizienz. Bei 470 der 496 Patientinnen war eine Angabe zum Status der Cervixlänge bei Aufnahme aus den Akten ersichtlich. Bei 263 Patientinnen (53% vom Gesamtkollektiv) lag eine Cervixlänge von 30 mm oder kürzer vor. Dazu zählten auch 70 Patientinnen (14% vom Gesamtkollektiv), bei denen keine Restcervix mehr festgestellt werden konnte und bei denen somit eine Muttermunderöffnung vorlag. Betrachtet man nur die Patientinnen des Gesamtkollektivs mit einer Insuffizienz, nicht mit einer Eröffnung des Muttermundes (193 Patientinnen), dann entsprach der Mittelwert für die Cervixlänge 21,0 mm (Standardabweichung = 6,5 mm). In Gruppe I lag der Mittelwert bei 22,6 mm (Standardabweichung = 8,3 mm), in Gruppe II bei 21,1 mm (Standardabweichung = 6,3 mm) und in Gruppe III bei 12,6 mm (Standardabweichung = 4,0 mm). Insgesamt hat von diesen Patientinnen knapp die Hälfte in der Frühgeburtlichkeit entbunden. Davon hatten wiederum ca. 60% eine Cervixlänge von ≤ 20 mm.

Da graphisch keine Normalverteilung der Werte für die Cervixlänge vorlag, wurde mittels des U-Tests nach Mann-Whitney auf statistisch signifikant unterschiedliche Werteverteilung in verschiedenen Untergruppen getestet. Es zeigten sich in fast allen Tests p-Werte, die kleiner waren als $\alpha = 0,05$. In diesen Fällen konnte zwischen den Gruppierungsvariablen ein signifikanter Unterschied bezüglich der Cervixlänge nachgewiesen werden. Die Ergebnisse des U-Tests werden in Tabelle 7 zusammengefasst.

Cervixlänge		n= 188	p-Wert	Mittelwert (Standardabweichung) in mm
Gruppe bei Aufnahme	Gruppe I	9	0,387	22,6 (8,3)
	Gruppe II	179		21,1 (6,3)
ambulanter Aufenthalt	nein	44	0,003*	18,5 (6,8)
	ja	144		22,0 (6,2)
Gruppenwechsel	nein	38	0,029*	18,8 (7,2)
	ja	150		21,8 (6,1)
Frühgeburt	nein	98	0,001*	22,8 (5,8)
	ja	90		19,4 (6,6)

Tab. 7: p-Werte des U-Tests nach Mann-Whitney sowie Lage- und Streuungsmaß. Zielvariable: „Cervixlänge“. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I und II mit einer Angabe zur Cervixlänge. Die Zielvariable weist fehlende Werte auf.

Die Gruppenunterschiede zwischen Frauen mit einer Cervixlänge von >20 mm und ≤20 mm wurden mittels Chi²-Tests untersucht und ergaben für die Ereignisse „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, „Gruppenwechsel“ und „Frühgeburt“ signifikante Ergebnisse, die in Tabelle 8 zusammengefasst sind.

		SS- Verlängerung ≤7 Tage	SS- Verlängerung >7 Tage	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Cx- Insuffizienz	≤20 mm	16	81	2,963 (1,11 - 7,94)	0,025*
	>20 mm	6	90		
		kein Gruppen- wechsel	Gruppen- Wechsel	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Cx- Insuffizienz	≤20 mm	28	69	2,377 (1,16 - 4,87)	0,016*
	>20 mm	14	82		
		keine Frühgeburt	Frühgeburt	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Cx- Insuffizienz	≤20 mm	41	56	0,480 (0,27 - 0,85)	0,012*
	>20 mm	58	38		
		nicht in KK	KK	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Cx- Insuffizienz	≤20 mm	47	50	0,731 (0,42 - 1,29)	0,278
	>20 mm	54	42		

Tab. 8: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. des Gesamtkollektivs mit einer Angabe zur Cervixlänge.

Um zu überprüfen, ob es einen Zusammenhang zwischen den Variablen der Schwangerschaftsanamnese und den Aufnahmediagnosen gab, wurden die Odds Ratios ermittelt und die p-Werte mit Hilfe des Chi²-Tests berechnet. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde durchgeführt. Da das Amnioninfektionssyndrom bei Aufnahme kaum auftrat, wurde es in diese Betrachtung nicht mit einbezogen. Die Variablen „Frühaborte“ und „Spätaborte“ wurden zusammengefasst. Die Ergebnisse werden in Tabelle 9 dargestellt. Signifikante p-Werte zeigten sich, wenn die Variablen „Gravidität“ und „Parität“ zu der Diagnose „Cervixinsuffizienz“ ins Verhältnis gesetzt wurden. Das bedeutet, dass in diesen Fällen ein geringeres Risiko für eine Cervixinsuffizienz bestand, wenn es für die Frauen nicht die erste Schwangerschaft bzw. die erste Geburt war. Ebenfalls signifikant waren die Ergebnisse der Paarung „Parität“ und „vaginale Blutung“. Frauen, die schon einmal entbunden hatten, schienen ein höheres Risiko für Blutungen zu haben.

		keine VWT	VWT	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Gravidität	1	65	160	0,987 (0,67 - 1,46)	0,949
	≥2	79	192		
Parität	0	78	195	0,952 (0,65 - 1,41)	0,802
	≥1	66	157		
Aborte	0	104	257	0,961 (0,62 - 1,48)	0,858
	≥1	40	95		
Abruptiones	0	134	316	1,527 (0,74 - 3,75)	0,253
	≥1	10	36		
Frühgeburten	0	126	316	0,797 (0,44 - 1,46)	0,461
	≥1	18	36		
		kein VBS	VBS	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Gravidität	1	153	72	0,769 (0,52 - 1,13)	0,185
	≥2	199	72		
Parität	0	190	83	0,862 (0,58 - 1,28)	0,457
	≥1	162	61		
Aborte	0	255	106	0,942 (0,61 - 1,46)	0,791
	≥1	97	38		
Abruptiones	0	315	135	0,568 (0,27 - 1,21)	0,138
	≥1	37	9		
Frühgeburten	0	310	132	0,671 (0,34 - 1,31)	0,243
	≥1	42	12		
		keine Cx-Insuffizienz	Cx-Insuffizienz	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Gravidität	1	80	134	0,606 (0,42 - 0,88)	0,008*
	≥2	127	129		
Parität	0	100	159	0,611 (0,42 - 0,88)	0,009*
	≥1	107	104		
Aborte	0	145	199	0,511 (0,33 - 0,79)	0,003**
	≥1	62	64		
Abruptiones	0	182	245	0,752 (0,50 - 1,13)	0,172
	≥1	25	18		
Frühgeburten	0	190	229	1,659 (0,90 - 3,06)	0,103
	≥1	17	34		
		keine Bltg	Bltg	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Gravidität	1	200	25	1,636 (0,97 - 2,76)	0,059
	≥2	225	46		
Parität	0	242	31	1,706 (1,03 - 2,83)	0,037*
	≥1	183	40		
Aborte	0	313	48	1,339 (0,78 - 2,30)	0,002**
	≥1	112	23		
Abruptiones	0	385	65	0,888 (0,36 - 2,18)	0,796
	≥1	40	6		
Frühgeburten	0	380	62	1,226 (0,57 - 2,63)	0,601
	≥1	45	9		

Tab. 9: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht dem Gesamtkollektiv. Die Zielvariable „Cx-Insuffizienz“ weist fehlende Werte auf.

In der Auswertung der Aufnahmediagnosen bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Merkmale „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“, „operative Entbindung“ und

„Kinderklinik“ zeigten sich deutliche Abhängigkeiten. Die Ergebnisse des Chi²-Tests nach Pearson und die entsprechenden Odds Ratios gibt die Tabelle 10 wieder. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde in diesem Fall durchgeführt. Die Resultate verdeutlichen, dass Patientinnen mit vaginalen Blutungen für alle Ereignisse ein erhöhtes Risiko aufwiesen. Auch in der Patientengruppe mit vorzeitigem Blasensprung war das Risiko für eine Frühgeburt erhöht und die Chance auf einen Gruppenwechsel geringer.

		kein Gruppenwechsel	Gruppenwechsel	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
VWT	nein	34	55	1,986 (1,19 - 3,30)	0,008*
	ja	66	212		
VBS	nein	60	253	0,083 (0,04 - 0,16)	<0,001**
	ja	40	14		
Cx-Insuffizienz	nein	31	101	0,813 (0,49 - 1,34)	0,418
	ja	60	159		
Bltg	nein	70	237	0,295 (0,17 - 0,52)	<0,001**
	ja	30	30		
		keine Frühgeburt	Frühgeburt	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
VWT	nein	27	62	0,377 (0,23 - 0,63)	<0,001**
	ja	149	129		
VBS	nein	173	140	21,007 (6,42 - 68,74)	<0,001**
	ja	3	51		
Cx-Insuffizienz	nein	73	59	1,446 (0,94 - 2,23)	0,096
	ja	101	118		
Bltg	nein	166	141	5,887 (2,88 - 12,03)	<0,001**
	ja	10	50		
		spontane Entbindung	operative Entbindung	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
VWT	nein	38	51	0,627 (0,39 - 1,02)	0,056
	ja	151	127		
VBS	nein	167	146	1,664 (0,93 - 3,00)	0,087
	ja	22	32		
Cx-Insuffizienz	nein	54	78	0,511 (0,33 - 0,79)	0,003**
	ja	126	93		
Bltg	nein	172	135	3,223 (1,76 - 5,90)	<0,001**
	ja	17	43		
		nicht in KK	KK	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
VWT	nein	30	59	0,460 (0,28 - 0,76)	0,002**
	ja	146	132		
VBS	nein	171	142	11,801 (4,58 - 30,41)	<0,001**
	ja	5	49		
Cx-Insuffizienz	nein	72	60	1,402 (0,91 - 2,16)	0,126
	ja	101	118		
Bltg	nein	163	144	4,092 (2,13 - 7,87)	<0,001**
	ja	13	47		

Tab. 10: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson bzw. des exakten Tests nach Fisher mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338). Die Gruppierungsvariable „Cx-Insuffizienz“ weist fehlende Werte auf.

Die Ergebnisse einer durchgeführten logistischen Regressionsanalyse ($R^2 = 0,329$, p-Wert = 0,114) werden in Tabelle 11 zusammengefasst. Angegeben sind die Odds Ratios und Regressionskoeffizienten für das Auftreten einer Frühgeburt in Abhängigkeit von den Aufnahmediagnosen. Keine Signifikanz ergab sich für die Variable „vorzeitige Wehentätigkeit“. Der Vorhersagegewinn des Modells betrug 20%.

Aufnahme-diagnose	Regressions-koeffizient	Standard-fehler	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
VWT	-0,149	0,318	0,639	0,861	0,462 - 1,605
VBS	3,466	0,648	<0,001*	32,016	8,990 - 114,022
Cx-Insuffizienz	1,084	0,287	<0,001*	2,956	1,684 - 5,188
Bltg	2,246	0,423	<0,001*	9,450	4,125 - 21,645

Tab. 11: Logistische Regressionsanalyse für die Geburt vor Vollendung der 37. SSW. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338). Die Gruppierungsvariable „Cx-Insuffizienz“ weist fehlende Werte auf.

In 388 Fällen konnte ein Abstrichergebnis ausgewertet werden. Die absoluten und relativen Häufigkeiten werden in den Tabellen 12 dargestellt. Unter allen 174 Patientinnen, die einen positiven Keimnachweis aufwiesen, gab es 22 Frauen, die mindestens eine Frühgeburt in ihrer Anamnese hatten. Von allen positiv getesteten Frauen haben 105 (60%) eine lokale Therapie erhalten. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigte sich, dass es in Gruppe I 65%, in Gruppe II 66% und in Gruppe III 11% waren, die eine lokale Therapie bekamen.

Bei der Prüfung mittels Chi²-Tests auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines positiven Abstrichergebnisses und dem Auftreten von Frühgeburtsbestrebungen lag keiner der p-Werte unterhalb des Signifikanzniveaus, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass der Nachweis von Bakterien im Cervixabstrich keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf den Aufnahmebefund hatte. Die Ergebnisse der Signifikanzanalyse werden in den Tabellen 13 zusammengefasst.

Eine Signifikanztestung der Gruppen bezogen auf das Ereignis „Frühgeburt“ ergab ebenso wenig einen signifikanten Unterschied. Patientinnen mit einem positiven Keimnachweis im Abstrich zeigten kein relevant höheres Risiko für eine

Frühgeburt (OR = 1,353, CI = 0,903 - 2,028, p-Wert = 0,143) im Vergleich zu den Patientinnen ohne Keimnachweis. Die Werte der Schwangerschaftsverlängerung im U-Test unterschieden sich zwischen diesen Subgruppen nicht signifikant ($M = 39,6$ vs. $M = 39,8$, p-Wert = 0,987).

Es wurde ebenfalls mittels Chi²-Tests geprüft, ob ein Unterschied im Frühgeburtenrisiko bestand, wenn bei einem positiven Keimnachweis eine Lokalthherapie eingesetzt wurde. Eine signifikante Reduktion des Risikos für eine Frühgeburt war bei den Patientinnen mit einer lokalen Therapie nicht nachweisbar (OR = 0,62, CI = 0,33 - 1,16, p-Wert = 0,133).

Aufnahmegruppe	Keimnachweis	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	negativ	10	34,5	37,0
	positiv	17	58,6	63,0
	fehlend	2	6,9	
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	negativ	169	50,0	54,9
	positiv	139	41,1	45,1
	fehlend	30	8,9	
Gruppe III 34+0 bis 36+6SSW	negativ	35	27,1	66,0
	positiv	18	14,0	34,0
	fehlend	76	58,9	
Insgesamt	negativ	214	43,1	55,2
	positiv	174	35,1	44,8
	fehlend	108	21,8	

Tab. 12: Absolute und relative Häufigkeiten des Keimnachweises in den Aufnahmegruppen I (n=29), II (n=338) und III (n=129) und im Gesamtkollektiv (n=496). Die Zielvariablen weisen fehlende Werte auf.

		keine VWT	VWT	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Keimnachweis	positiv	66	148	1,402 (0,89 - 2,20)	0,143
	negativ	42	132		
		kein VBS	VBS	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Keimnachweis	positiv	163	51	0,893 (0,55 - 1,44)	0,642
	negativ	136	38		
		keine Cx-Insuffizienz	Cx-Insuffizienz	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Keimnachweis	positiv	89	115	1,377 (0,90 - 2,10)	0,137
	negativ	59	105		
		keine Bltg	Bltg	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Keimnachweis	positiv	187	27	1,328 (0,75 - 2,35)	0,329
	negativ	146	28		

Tab. 13: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Gruppierungsvariable ist der Keimnachweis. Zielvariablen sind die Aufnahmediagnosen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. mit einer Angabe zum Abstrichergebnis.

7.2 Die Therapie

Die Anteile der Patientinnen pro Gruppe, die ein Antibiotikum, eine Lokaltherapie, eine Tokolyse, eine Lungenreife-Therapie und bzw. oder ergänzende Maßnahmen erhalten haben, sind in Abbildung 6 dargestellt. In Gruppe I wurden 69% aller Patientinnen mit einem Antibiotikum behandelt und 59% erhielten eine Lokaltherapie. Bei 89% der Patientinnen aus Gruppe II wurde die Lungenreife eingesetzt und in Gruppe III wurden 47% antibiotisch therapiert. Im Gesamtkollektiv erhielten 65% der Frauen eine Antibiose. Die absoluten Häufigkeiten sind in Tabelle 14 aufgeführt.

Aufnahmegruppe	AB	Lokal	Toko	LR	Andere
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	20	14	14	17	14
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	137	100	202	300	72
Gruppe III 34+0 bis 36+6SSW	61	4	1	3	1
Insgesamt	218	118	217	320	87

Tab. 14: Absolute Häufigkeiten der Therapieregime in den Gruppen und im Gesamtkollektiv.

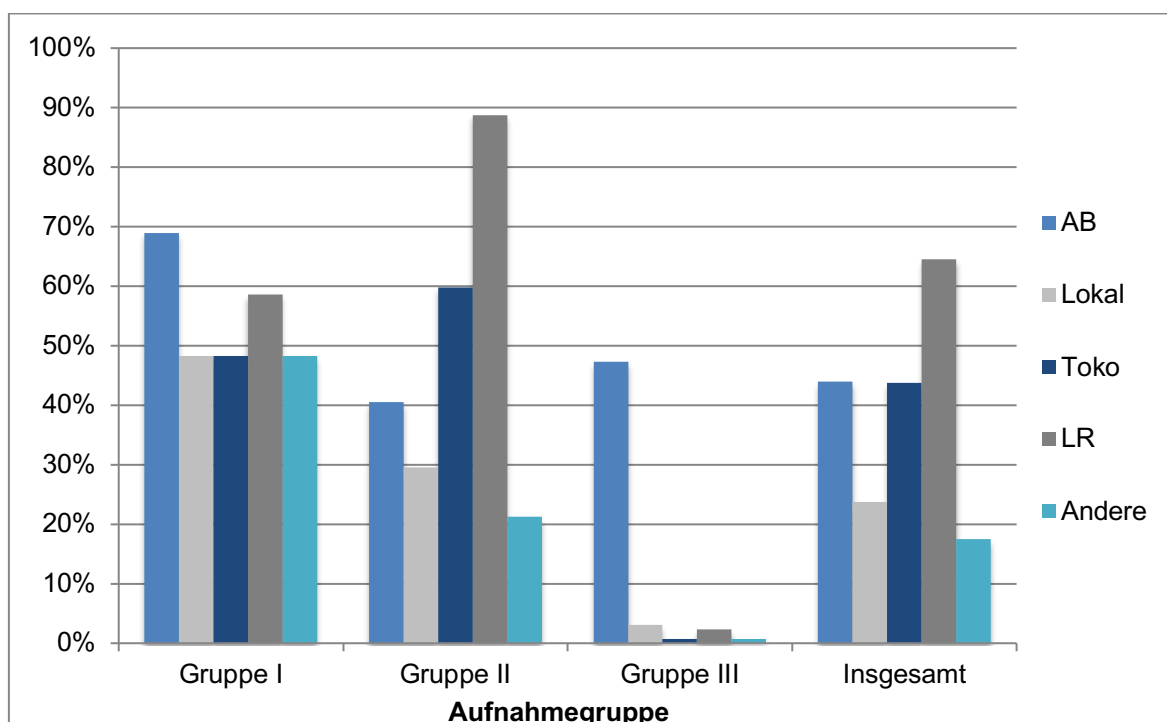


Abb. 6: Relative Häufigkeiten einer Antibiotikatherapie, einer Lokaltherapie, einer tokolytischen Therapie, einer Lungenreife-Therapie und ergänzender Maßnahmen in den Aufnahmegruppen I (n=29), II (n=338) und III (n=129) und im Gesamtkollektiv (n=496).

In Diagramm 7 wird veranschaulicht, inwieweit die drei Hauptsäulen der Therapie bei Frühgeburtlichkeitsbestrebungen ineinandergreifen. Bei 59% der Patientinnen, bei denen ein Antibiotikum eingesetzt worden ist, wurde zusätzlich eine Lungenreife-Therapie verabreicht. Die Frauen, die eine Tokolyse erhalten haben, bekamen in 90% der Fälle ebenfalls eine Lungenreife-Therapie. Im Gegenzug erhielten aber nur 61% der Patientinnen mit Lungenreife-Therapie auch eine Tokolyse.

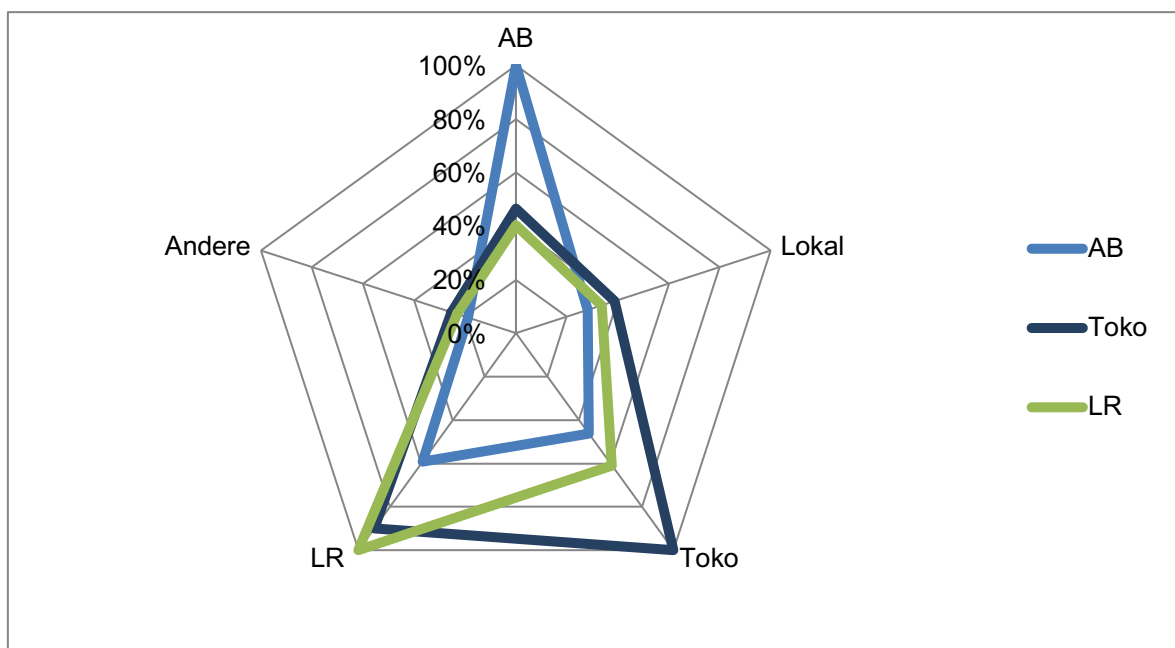


Abb. 7: Netzdiagramm über die relativen Schnittmengen der Therapiesäulen im Gesamtkollektiv (n=496).

Bei 218 Patientinnen kam ein Antibiotikum zum Einsatz. Im Gesamtkollektiv gab es 144 Patientinnen mit einem vorzeitigen Blasensprung bei Aufnahme, von denen 106 Patientinnen (74%) ein Antibiotikum erhielten. In Gruppe I lag der Anteil bei 100%, in Gruppe II bei 94% und in Gruppe III bei 61%. Die Präparate, die für die antibiotische Therapie verwendet wurden, waren zu 70% Penicilline und 22% Cephalosporine. In 0,5% der Fälle wurde auf ein anderes Präparat ausgewichen und bei 8% der Patientinnen wurden mehrere Antibiotika eingesetzt.

Unter allen Patientinnen, die ein Antibiotikum erhalten haben, wurden 139 (64%) über maximal drei Tage behandelt. Ein Anteil von 27% (59 Patientinnen) wurde für bis zu sieben Tage therapiert. Weitere 19 Frauen (9%) wurden länger als sieben Tage mit einem Antibiotikum behandelt. Der Median der Antibiotikagaben wird im

Boxplot der Abbildung 8 dargestellt. Das Minimum und das Maximum sowie das erste und dritte Quartil sind ebenfalls eingezeichnet. Der Median der Gruppe I lag bei 19,5 Gaben. In Gruppe II lag er bei 9,0 und in Gruppe III bei 2,0 Antibiotikagaben. Dieser abnehmende Trend ist auch in Abbildung 8 zu erkennen.

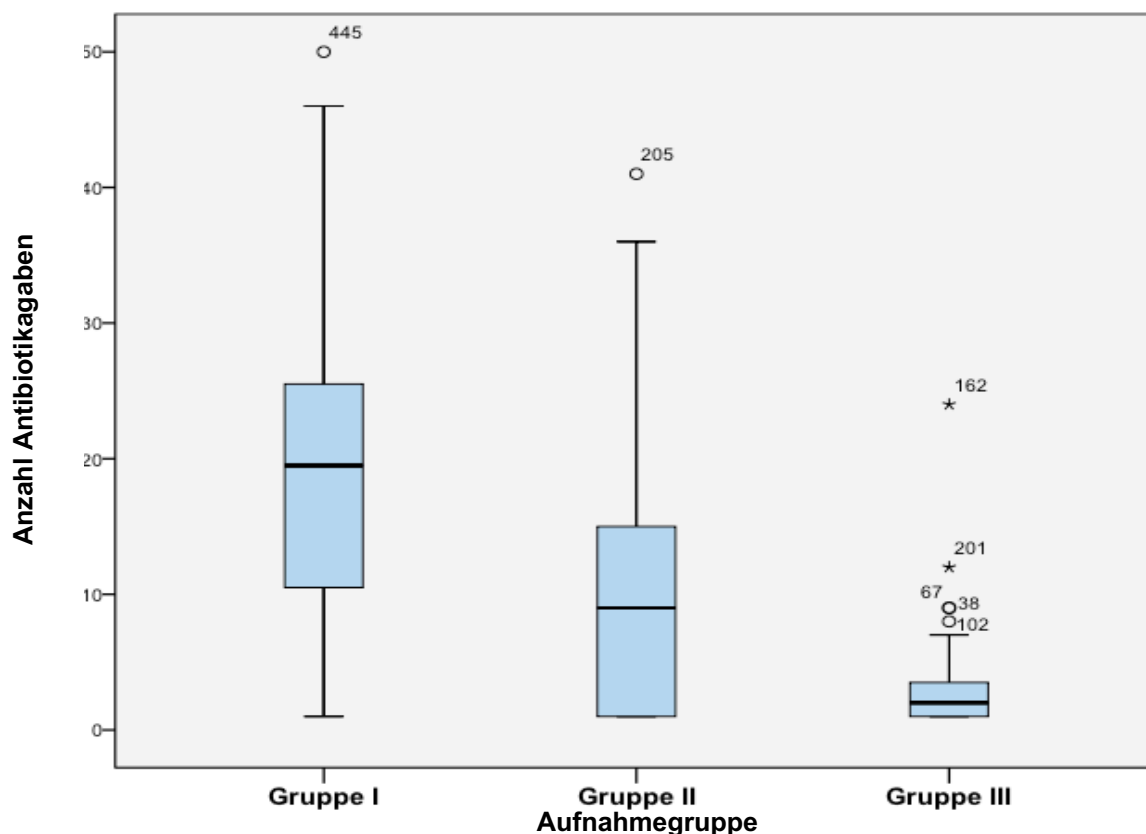


Abb. 8: Boxplot zur Anzahl der Antibiotikagaben in den Aufnahmegruppen. Strich: Median, Box: 1. und 3. Quartil, Whisker: Minimum und Maximum. Außenpunkte sind mit der Rangnummer beschriftet.

Der U-Test nach Mann-Whitney ergab signifikante p-Werte für eine unterschiedliche Werteverteilung der Variable „Antibiotikagaben“ zwischen den einzelnen Aufnahmegruppen. Es ließ sich signifikant häufiger eine höhere Anzahl an Antibiotikagaben in Gruppe I als in Gruppe II nachweisen ($M = 20$ Gaben in Gruppe I vs. $M = 10$ Gaben in Gruppe II, $p\text{-Wert} = <0,001^*$). Die durchschnittliche Anzahl an Antibiotikagaben in Gruppe II lag wiederum signifikant über der Anzahl in Gruppe III ($M = 10$ Gaben in Gruppe II vs. $M = 3$ Gaben in Gruppe III, $p\text{-Wert} = <0,001^*$).

Die Ergebnisse der weiteren Signifikanztestungen mittels U-Tests nach Mann-Whitney sind in Tabelle 15 einzusehen. Es zeigten sich relevante Unterschiede in

der Werteverteilung bezüglich der Gruppierungsvariablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, „Gruppenwechsel“ und „Kinderklinik“.

Antibiotikagaben		n= 217	p-Wert	Mittelwert (Standardabweichung)
SS-Verlängerung >7 Tage	nein	110	<0,001*	5,2 (5,1)
	ja	107		12,4 (11,0)
Gruppen- wechsel	nein	126	0,010*	6,8 (7,1)
	ja	91		11,4 (11,1)
Frühgeburt	nein	48	0,453	8,4 (9,1)
	ja	169		8,8 (9,3)
KK	nein	68	0,005*	6,5 (8,1)
	ja	149		9,7 (9,6)

Tab. 15: p-Werte des U-Tests nach Mann-Whitney. Zielvariable: „Antibiotikagaben“. Die Fallzahl entspricht allen Pat. des Gesamtkollektivs mit einer Angabe zur Anzahl an Antibiotikagaben.

Anhand des Chi²-Tests wurde auf signifikante Gruppenunterschiede bezüglich der Variablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“ und „Kinderklinik“ getestet. Als Gruppierungsvariable wurde „Dauer der Antibiotikatherapie“ eingesetzt. Es wurde das Gesamtkollektiv betrachtet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt. Es zeigte sich, bei einer antibiotischen Therapiedauer von 4 bis 7 Tagen, eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaftsverlängerung von mehr als sieben Tagen, einen Gruppenwechsel und einen Aufenthalt in der Kinderklinik.

Bei Durchführung des gleichen Testverfahrens und Beschränkung des Gesamtkollektivs auf alle Patientinnen mit einem Blasensprung zeigten sich signifikante p-Werte für die Outcome-Variablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ (OR = 2,706, CI = 1,30 - 5,61, p-Wert = 0,007*) und „Kinderklinik“ (OR = 3,333, CI = 1,36 - 8,17, p-Wert = 0,006*).

		SS-Verlängerung ≤7 Tage	SS-Verlängerung >7 Tage	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
AB-Dauer	≤3 Tage	88	51	3,122 (1,66 - 5,89)	<0,001*
	4 - 7 Tage	21	38		
		kein Gruppenwechsel	Gruppenwechsel	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
AB-Dauer	≤3 Tage	92	47	2,320 (1,25 - 4,32)	0,007*
	4 - 7 Tage	27	32		
		keine Frühgeburt	Frühgeburt	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
AB-Dauer	≤3 Tage	31	108	1,124 (0,53 - 2,38)	0,759
	4 - 7 Tage	12	47		
		nicht in KK	KK	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
AB-Dauer	≤3 Tage	51	88	2,051 (1,01 - 4,15)	0,044*
	4 - 7 Tage	13	46		

Tab. 16: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. des Gesamtkollektivs mit einer Angabe zur Dauer der Antibiotikatherapie.

Im Kollektiv erhielten 217 Patientinnen eine Tokolyse. Zusätzlich sollten 13 weitere Frauen diese Behandlung erhalten, von denen aber 2 Frauen Kontraindikationen für diese Therapie boten und 11 Frauen die Maßnahme ablehnten.

Es wurde zu 99,5% ein Präparat aus der Klasse der Betamimetika (Fenoterol) verwendet. Einmalig wurde ein Oxytocinrezeptorantagonist (Atosiban) eingesetzt. In 190 Fällen (88%) wurde die Bolustokolyse angewendet. Der Median der verwendeten Maximaldosen lag bei diesem Verfahren bei 4 µg alle 3 Minuten. Die Dauertokolyse wurde vierzehnmal eingesetzt (7%), und der Median der Maximaldosis lag bei 2 µg/Minute. In 13 Fällen (6%) wurde von einer Bolustokolyse auf eine Dauertokolyse umgestellt. Die primär angesetzte Dosis konnte bei 105 Frauen (49%) im Laufe der Behandlung reduziert werden. Bei 49 Patientinnen (23%) war die Dosis gleichbleibend bis zum Ende der Therapie und 20 Patientinnen (9%) erhielten eine Eskalationstherapie auf eine höhere Dosis. Bei den restlichen 43 Frauen (20%) kam es mehrmals zu einer Reduktion bzw. Eskalation der Dosis. Die tokolytische Therapie konnte bei 151 Patientinnen (70%) wieder abgesetzt werden. Bei 20 Patientinnen (9%) musste die Behandlung

mehrfach wieder angesetzt werden und in 46 Fällen (21%) lief die Tokolyse ohne Unterbrechungen bis zur Entbindung.

Die Dauer der Tokolyse lag im Mittel bei 216 Stunden. In der Abbildung 9 werden mit Hilfe eines Boxplots der Median, das Minimum und Maximum sowie das erste und dritte Quartil dargestellt. In Gruppe I lag der Median bei 108 Stunden und die maximale Stundenanzahl lag bei 936 Stunden. In Gruppe II lag der Median bei 144 Stunden und die Maximalanzahl betrug 1488 Stunden. In der Gruppe III wurde die Tokolyse nur einmal eingesetzt, weshalb die Bildung eines Lage- bzw. Streuungsmaßes nicht sinnvoll war und in Abbildung 9 nicht berücksichtigt wird.

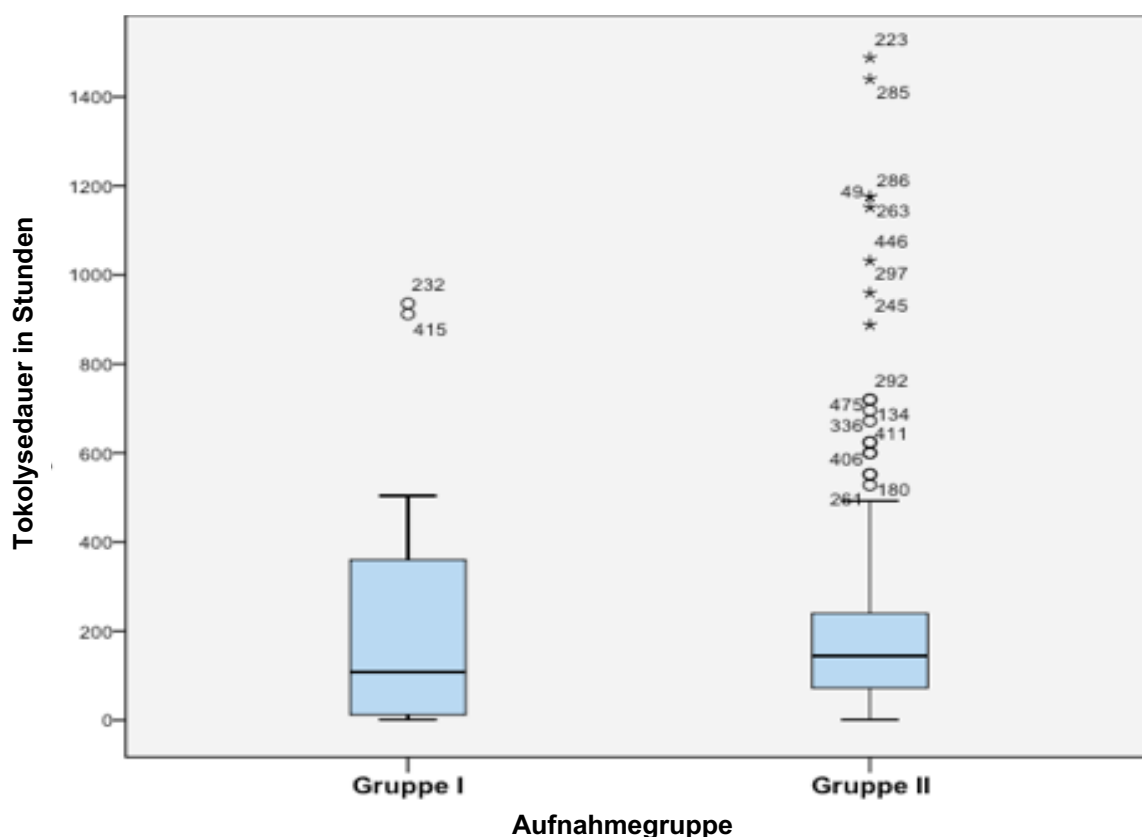


Abb. 9: Boxplot zur Tokolysedauer in Stunden in den Gruppen 1 und 2.
 Strich: Median, Box: 1. und 3. Quartil, Whisker: Minimum und Maximum. Außenpunkte sind mit der Rangnummer beschriftet.

Der U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben ergab eine signifikant unterschiedliche Werteverteilung für die Variable „Tokolysedauer“ zwischen den unterschiedlichen Subgruppen, die definiert wurden durch die Variablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“ und „Kinderklinik“. Die Ergebnisse werden in Tabelle 17 zusammengefasst. Dagegen ließ sich, entsprechend der graphischen

Darstellung in Abbildung 9, keine signifikant unterschiedliche Anzahl an Therapiestunden zwischen den Aufnahmegruppen I und II nachweisen ($M = 244$ Stunden in Gruppe I vs. $M = 214$ Stunden in Gruppe II, p -Wert = 0,461).

Tokolysedauer		n= 216	p-Wert	Mittelwert (Standardabweichung)
SS-Verlängerung >7 Tage	nein	48	<0,001*	52,15 (46,3)
	ja	168		262,7 (269,2)
Gruppen- wechsel	nein	75	<0,001*	157,7 (226,8)
	ja	141		247,0 (262,7)
Frühgeburt	nein	84	0,019*	215,5 (194,5)
	ja	132		216,2 (286,1)
KK	nein	89	0,013*	215,1 (192,6)
	ja	127		216,5 (290,0)

Tab. 17: p-Werte des U-Tests nach Mann-Whitney. Zielvariable: „Tokolysedauer“. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I und II mit einer Angabe zur Tokolysedauer.

Die Ergebnisse der Signifikanzanalyse mittels Chi²-Tests im Kollektiv der Gruppen I und II sind in Tabelle 18 dargestellt. Durch die Gruppierungsvariable „Tokolysedauer“ ergaben sich für alle Testvariablen signifikante Gruppenunterschiede. Es zeigten sich positive Odds Ratios für die Ereignisse „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ und „Gruppenwechsel“ bei einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Frühgeburt und einer Verlegung in die Kinderklinik.

Mit der gleichen Gruppierungsvariable und den gleichen betrachteten Outcome-Variablen wurde eine Signifikanzanalyse in der Subgruppe von Patientinnen durchgeführt, die vorzeitige Wehen und eine Cervixinsuffizienz ≤ 20 mm bei Aufnahme hatten. Hierbei wiesen nur die Tests mit den Variablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ (OR = 11,143, CI = 2,51 - 49,49, p -Wert = 0,002*) und „Gruppenwechsel“ (OR = 11,733, CI = 2,24 - 61,50, p -Wert = 0,002*) signifikante p -Werte und relevante Odds Ratios auf.

In der zweiten Subgruppenanalyse wurde das Kollektiv von Frauen mit dem Risikofaktor „Frühgeburten“ in der Anamnese betrachtet. Unter diesen Frauen war das Ereignis „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ (OR = 12,500, CI = 1,20 - 130,61, p -Wert = 0,027*) signifikant häufiger, wenn die Tokolyse länger als 48

Stunden fortgeführt wurde. Alle anderen Outcome-Variablen in dieser Subgruppenanalyse wiesen keine signifikanten p-Werte auf.

		SS-Verlängerung ≤7 Tage	SS-Verlängerung >7 Tage	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Tokolyse- dauer	≤48 h	29	19	11,97 (5,65 - 25,34)	<0,001*
	>48 h	19	149		
		kein Gruppen- wechsel	Gruppen- Wechsel	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Tokolyse- dauer	≤48 h	32	16	5,814 (2,91 - 11,63)	<0,001*
	>48 h	43	125		
		keine Frühgeburt	Frühgeburt	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Tokolyse- dauer	≤48 h	9	39	0,286 (0,13 - 0,62)	0,001*
	>48 h	75	93		
		nicht in KK	KK	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Tokolyse- dauer	≤48 h	10	38	0,300 (0,14 - 0,63)	0,001*
	>48 h	79	89		

Tab. 18: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I und II mit einer Angabe zur Tokolyse-dauer.

Es haben 320 Patientinnen eine vollständige Therapie mit Betamethason zur Lungenreife des Kindes erhalten. Bei 18 weiteren Patientinnen konnte nur eine unvollständige Applikation der notwendigen Injektionen stattfinden, und 8 Frauen lehnten die Therapie ab. Gruppe I bekam in 66% der Fälle diese Therapie verordnet und sie wurde zu 90% vollständig appliziert. In Gruppe II wurde zu 96% eine Lungenreife-Therapie angeordnet und zu 89% vollständig durchgeführt.

Im gesamten Kollektiv wurden bei 87 Frauen ergänzende therapeutische Maßnahmen verordnet. Davon gehörten 14 Frauen zu Gruppe I, 72 Frauen zu Gruppe II und eine Patientin zu Gruppe III. In einem Fall ist die Behandlung abgelehnt worden. Die absoluten und relativen Häufigkeiten der unterschiedlichen Maßnahmen in den Gruppen I und II werden in Abbildung 10 dargestellt.

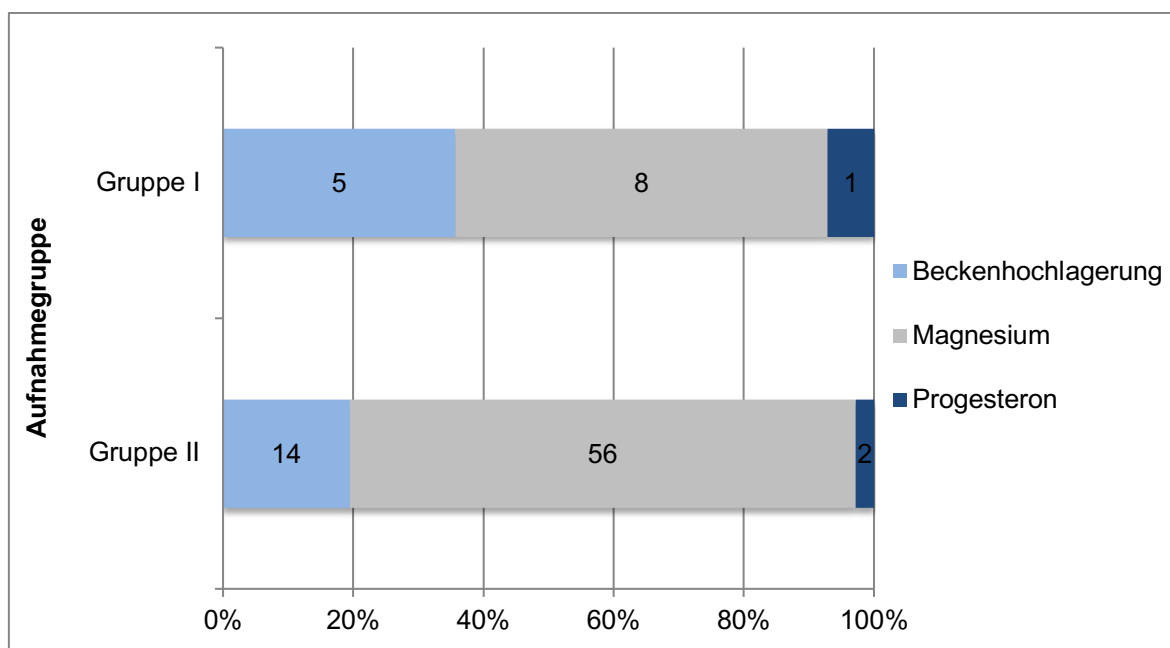


Abb. 10: Relative und absolute Häufigkeiten der ergänzenden therapeutischen Maßnahmen in den Gruppen I (n=29) und II (n=338).

Der statistische Zusammenhang zwischen den Haupttherapiepfaden und dem Auftreten verschiedener Verlaufseignisse wird in Tabelle 19 in Form der Odds Ratios und der p-Werte des Chi²-Tests dargestellt. Ein Großteil der Werte lag unterhalb des adjustierten Signifikanzniveaus, wodurch ein statistischer Zusammenhang bewiesen werden konnte. Vor allem wurde deutlich, dass Patientinnen, die ein Antibiotikum oder eine Tokolyse bekamen, ein höheres Risiko für fast alle Ereignisse aufwiesen. Kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich allerdings in Bezug auf den Entbindungsmodus. Es ließ sich statistisch kein Einfluss der Therapieregime auf die Form der Entbindung nachweisen.

Die gleiche Testung wurde im Kollektiv der Patientinnen mit vorzeitigen Wehen durchgeführt. Die Trends in der Analyse mit den Gruppierungsvariablen „Antibiotikum“ und „Lungenreife“ waren gleich. Durch die Variable „Tokolyse“ ergab sich für die Outcome-Variablen „Gruppenwechsel“ (OR = 1,625, CI = 1,05 - 2,52, p-Wert = 0,029*), „Frühgeburt“ (OR = 1,227, CI = 0,81 - 1,87, p-Wert = 0,340) und „Kinderklinik“ (OR = 1,440, CI = 0,95 - 2,19, p-Wert = 0,088) jeweils eine veränderte Odds Ratio.

Eine weitere Testung erfolgte im Kollektiv der Frauen mit einem vorzeitigen Blasensprung. Es zeigte sich keine Signifikanz bezüglich der Testung auf den Entbindungsmodus. Die Gruppierungsvariable „Antibiotikum“ führte zu veränderten Odds Ratios bzw. Signifikanzen für die Outcome-Variablen

„Gruppenwechsel“ (OR = 6,578, CI = 0,84 - 51,42, p-Wert = 0,043*), „Frühgeburt“ (OR = 0,546, CI = 0,062 - 4,829, p-Wert = 1,00) und „Kinderklinik“ (OR = 1,795, CI = 0,81 - 3,97, p-Wert = 0,146). Das Gleiche galt für die Variable „Tokolyse“ bezüglich „Gruppenwechsel“ (OR = 2,719, CI = 0,94 - 7,83, p-Wert = 0,056), „Frühgeburt“ (OR = 0,287, CI = 0,05 - 1,45, p-Wert = 0,133) und „Kinderklinik“ (OR = 3,480, CI = 1,14 - 10,65, p-Wert = 0,026*). Für die Gruppierungsvariable „Lungenreife“ ergaben sich Änderungen in Bezug auf die Variable „Frühgeburt“ (OR = 0,380, CI = 0,07 - 1,97, p-Wert = 0,353) und „Kinderklinik“ (OR = 3,706, CI = 1,34 - 10,28, p-Wert = 0,008*).

		kein Gruppenwechsel	Gruppenwechsel	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Antibiotikum	nein	30	180	0,207 (0,13 - 0,41)	<0,001**
	ja	70	87		
Tokolyse	nein	25	126	0,373 (0,22 - 0,62)	<0,001**
	ja	75	141		
Lungenreife	nein	33	17	7,243 (3,80 - 13,80)	<0,001**
	ja	67	250		
		keine Frühgeburt	Frühgeburt	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Antibiotikum	nein	132	78	4,346 (2,78 - 6,80)	<0,001**
	ja	44	113		
Tokolyse	nein	92	59	2,450 (1,60 - 3,75)	<0,001**
	ja	84	132		
Lungenreife	nein	9	41	0,197 (0,09 - 0,42)	<0,001**
	ja	167	150		
		spontane Entbindung	operative Entbindung	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Antibiotikum	nein	117	93	1,485 (0,98 - 2,25)	0,062
	ja	72	85		
Tokolyse	nein	79	72	1,057 (0,70 - 1,60)	0,793
	ja	110	106		
Lungenreife	nein	22	28	0,706 (0,39 - 1,29)	0,254
	ja	189	150		
		nicht in KK	KK	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Antibiotikum	nein	132	78	4,346 (2,78 - 6,80)	<0,001**
	ja	44	113		
Tokolyse	nein	87	64	1,940 (1,27 - 2,96)	0,002**
	ja	89	127		
Lungenreife	nein	8	42	0,169 (0,08 - 0,37)	<0,001**
	ja	168	149		

Tab. 19: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338).

Ähnlich signifikante Resultate lieferte eine Subgruppenbetrachtung mittels Chi²-Tests bezüglich des Einflusses von Tokolyse auf die Frühgeburtlichkeit bei

Patientinnen mit einer Cervixlänge von >20 mm bzw. ≤ 20 mm. Zunächst wurden alle Patientinnen betrachtet, die eine Tokolyse erhalten haben. Bei den Outcome-Variablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“, „Gruppenwechsel“ und „Frühgeburt“ wurde die „Cervixlänge >20 mm bzw. ≤ 20 mm“ als Gruppierungsvariable eingesetzt. Der nicht signifikante Chi²-Test ergab eine Odds Ratio von 1,896 für das Ereignis „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ (CI = 0,68 - 5,32, p-Wert = 0,219), eine Odds Ratio von 1,605 für das Ereignis „Gruppenwechsel“ (CI = 0,73 - 3,51, p-Wert = 0,234) sowie eine Odds Ratio von 0,719 für das Ereignis „Frühgeburt“ (CI = 0,37 - 1,41, p-Wert = 0,337) bei Frauen mit einer Cervixlänge von >20 mm.

Als weitere Gruppierungsvariable wurde „Tokolyse“ und als Outcome-Variable „Frühgeburt“ gewählt. Bei Patientinnen mit einer Cervixlänge von ≤ 20 mm lag die Odds Ratio für eine vorzeitige Entbindung unter Tokolyse bei 1,48 (CI = 0,55 - 3,99, p-Wert = 0,432). Die Frühgeburtenrate unter Tokolyse lag bei 60% und unterschied sich nicht signifikant von der Rate ohne Tokolyse (59%). Im Kollektiv der Frauen mit >20 mm Cervixlänge lag die Frühgeburtenrate bei 52% unter Tokolyse und bei 18% ohne Tokolyse (OR = 4,978, CI = 1,81 - 13,70, p-Wert = 0,001*).

Es wurde ein U-Test nach Mann-Whitney durchgeführt, um auf eine signifikant unterschiedliche Werteverteilung der Testvariable „Schwangerschaftsverlängerung“ zu prüfen. Zunächst wurde die Variable „Tokolyse“ als Gruppierungsvariable eingesetzt. Das Kollektiv entsprach den Patientinnen mit einer Cervixlänge von >20 mm. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Werteverteilung (54 Tage vs. 62 Tage, p-Wert = 0,296).

Das Gleiche galt für den Test im Kollektiv der Patientinnen mit einer Cervixlänge von ≤ 20 mm (41 Tage vs. 34 Tage, p-Wert = 0,286).

Zuletzt wurde erneut das Kollektiv betrachtet, in dem alle Patientinnen eine Tokolyse erhalten haben. Als Gruppierungsvariable wurde „Cervixlänge >20 mm bzw. ≤ 20 mm“ gewählt. Der U-Test nach Mann-Whitney ergab eine Signifikanz für die unterschiedliche Werteverteilung der Variable „Schwangerschaftsverlängerung“ (54 Tage vs. 41 Tage, p-Wert = 0,011*).

Eine weitere Subgruppenbetrachtung verdeutlichte anhand eines Chi²-Tests die Auswirkungen einer antibiotischen Therapie auf die kindliche Outcome-Variable „Kinderklinik“. Das betrachtete Kollektiv bestand aus Patientinnen mit einem vorzeitigen Blasensprung vor bzw. nach der 34. SSW. Als Gruppierungsvariable wurde die Variable „Antibiotikum“ gewählt. Eine Antibiotikatherapie bei einem Blasensprung, der nach der 34. SSW auftrat, war assoziiert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für weniger Verlegungen in die Kinderklinik (OR = 1,760, CI = 0,90 - 3,44, p-Wert = 0,096).

Die Unterschiede, die durch eine Antibiotika-Therapie im Kollektiv der Frauen mit vorzeitigen Wehen aufgetreten sind, wurden ebenfalls anhand mehrerer Chi²-Tests verdeutlicht. Als Gruppierungsvariable wurde „Antibiotikum“ eingesetzt und die betrachteten Outcome-Variablen waren „Frühgeburt“, „Kinderklinik“ und „vorzeitiger Blasensprung im Verlauf“. Alle Ereignisse traten signifikant häufiger in der Gruppe mit einer antibiotischen Behandlung auf („Frühgeburt“ OR = 2,438, CI = 1,39 - 4,27, p-Wert = 0,002*; „Kinderklinik“ OR = 2,50, CI = 1,43 - 4,34, p-Wert = 0,001*; „vorzeitiger Blasensprung im Verlauf“ OR = 4,423, CI = 2,464 - 7,94, p-Wert = <0,001*).

Die Ergebnisse einer durchgeführten logistischen Regressionsanalyse werden in Tabelle 20 zusammengefasst. Angegeben sind die Odds Ratios und die Regressionskoeffizienten ($R^2 = 0,272$, p-Wert = 0,833) für das Auftreten einer Frühgeburt in Abhängigkeit von den Therapievariablen. Signifikanzen ergaben sich für alle Behandlungsformen außer für ergänzende Maßnahmen. Der Vorhersagegewinn für die Outcomevariable „Frühgeburt“ ließ sich durch dieses Modell von 52% auf 70% steigern.

Therapie	Regressionskoeffizient	Standardfehler	p-Wert	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
AB	1,401	0,241	<0,001*	4,058	2,530 - 6,510
Toko	1,085	0,247	<0,001*	2,961	1,823 - 4,808
LR	-1,887	0,425	<0,001*	0,151	0,066 - 0,349
Andere	0,256	0,284	0,368	1,292	0,740 - 2,254

Tab. 20: Logistische Regressionsanalyse für die Geburt vor Vollendung der 37. SSW. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338).

7.3 Das Outcome

Zum Zeitpunkt der Entbindung konnten noch 9 Patientinnen zu Gruppe I gezählt werden, 102 Patientinnen zu Gruppe II und 194 Patientinnen zu Gruppe III. Weitere 191 Patientinnen haben außerhalb der Frühgeburtlichkeit entbunden und gehörten damit zu Gruppe IV. Die relativen Häufigkeiten sind Tabelle 22 zu entnehmen.

Entbindungsgruppe	Häufigkeit	Differenz zur Aufnahme	Relative Häufigkeit	Differenz zur Aufnahme
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	9	- 20	1,8%	- 4%
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	102	- 236	20,6%	- 48%
Gruppe III 34+0 bis 36+6 SSW	194	+ 65	39,1%	+ 13%
Gruppe IV 37+0 bis 42+6 SSW	191	+ 191	38,5%	+ 39%

Tab. 22: Relative und absoluten Häufigkeiten der Gruppenverteilung bei Entbindung und die Differenzen zur Aufnahme.

Im Mittel haben die Frauen in der 35+4 SSW entbunden. Die Häufigkeitsverteilung wird in Abbildung 11 dargestellt. Bei Frauen der Gruppe I lag der Mittelwert des Entbindungszeitpunktes in der 28+6 SSW, bei Gruppe II in der 36+0 SSW und bei Gruppe III in der 35+6 SSW.

Über die Hälfte der Patientinnen (61%) haben vor Vollendung der 37. SSW entbunden. Davon hatten 10,6% (32 Patientinnen) extrem unreife Frühgeburten vor dem Ende der 28. SSW, was einem Anteil von 6,5% im Gesamtkollektiv entspricht. Insgesamt haben 191 aller Patientinnen (39%) außerhalb der Frühgeburtlichkeit entbunden. Die 305 Patientinnen, die in der Frühgeburtlichkeit entbunden haben, entsprechen einem Anteil von 5% an allen Geburten im JWK im betrachteten Zeitraum. Eine Zusammenfassung der Häufigkeiten von den Ereignissen „Frühgeburt“ und „Gruppenwechsel“ findet sich in Tabelle 23.

Der Anteil an Schwangerschaften, die um mehr als 7 Tage verlängert werden konnten, lag in Gruppe I bei 75,9%, in Gruppe II bei 80,8% und in Gruppe III bei 11,6%. Im Gesamtkollektiv lag dieser Anteil bei 62,5%.

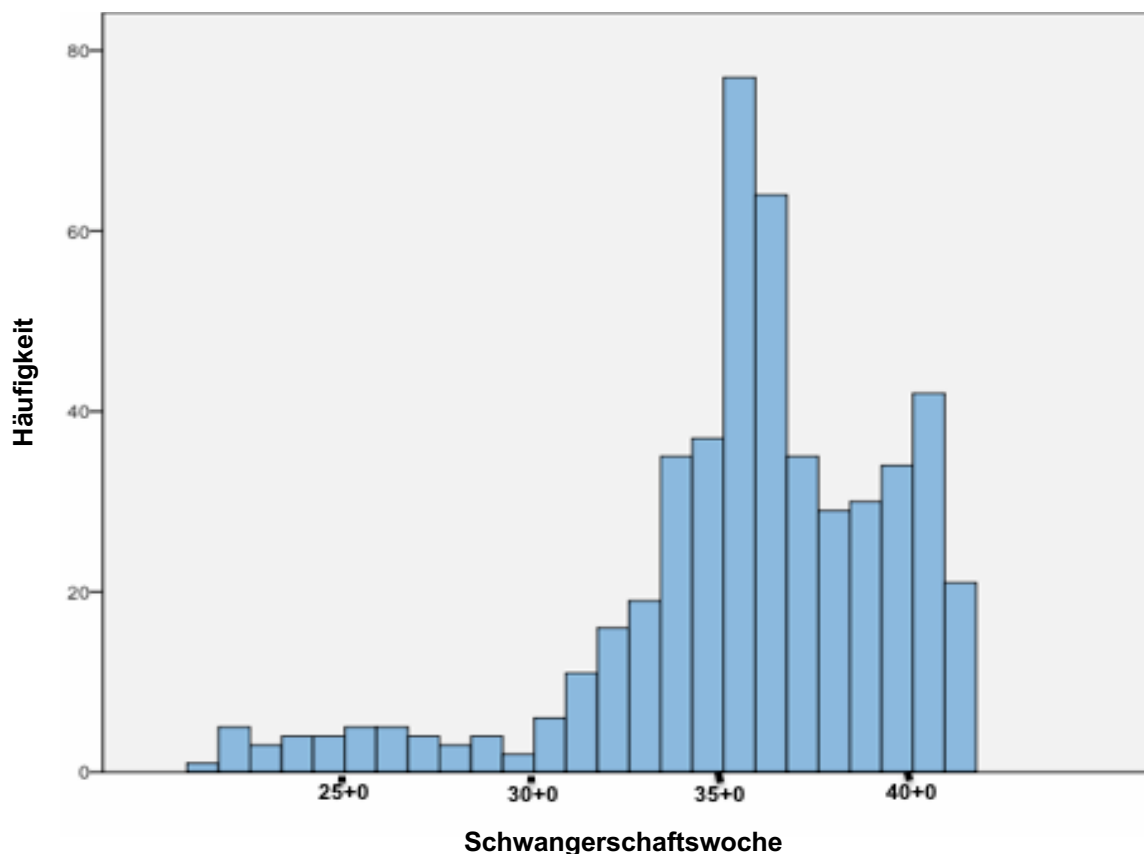


Abb. 11: Histogramm zur Häufigkeitsverteilung der SSW bei Entbindung.

	Entbindungsgruppe				Gruppenwechsel	Entbindung außerhalb der FG
	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV		
Gruppe I n=29	31,0%	38,0%	6,9%	24,1%	69,0%	24,1%
Aufnahmegruppe Gruppe II n=338		26,9%	23,1%	50,0%	73,1%	50,0%
Gruppe III n=129			88,4%	11,6%	11,6%	11,6%

Tab. 23: Relative Häufigkeiten der Ereignisse „Gruppe bei Entbindung“, „Gruppenwechsel“ und „Entbindung außerhalb der FG“ in den Aufnahmegruppen.

Im Gesamtkollektiv konnte die Schwangerschaft im Mittel um 33 Tage verlängert werden. Der Standardfehler des Mittelwertes betrug 1,5 Tage und die Standardabweichung lag bei 32,8 Tagen. Der Median lag bei 24,5 Tagen und die maximal erreichte Schwangerschaftsverlängerung im Kollektiv betrug 132 Tage. Die Werte für die einzelnen Gruppen sind Tabelle 24 zu entnehmen sowie dem Boxplot aus Abbildung 12.

Aufnahmegruppe	Mittelwert	Standardfehler	Standardabweichung	Median	Max.
Gruppe I 20+0 bis 23+6 SSW	46,0	8,17	43,99	30,00	132
Gruppe II 24+0 bis 33+6 SSW	42,8	1,67	30,66	42,50	121
Gruppe III 34+0 bis 36+6 SSW	3,8	0,93	10,60	0	75
Insgesamt	32,8	1,47	32,79	24,5	132

Tab. 24: Lage- und Streuungsmaße der Schwangerschaftsverlängerung in Tagen in den Aufnahmegruppen.

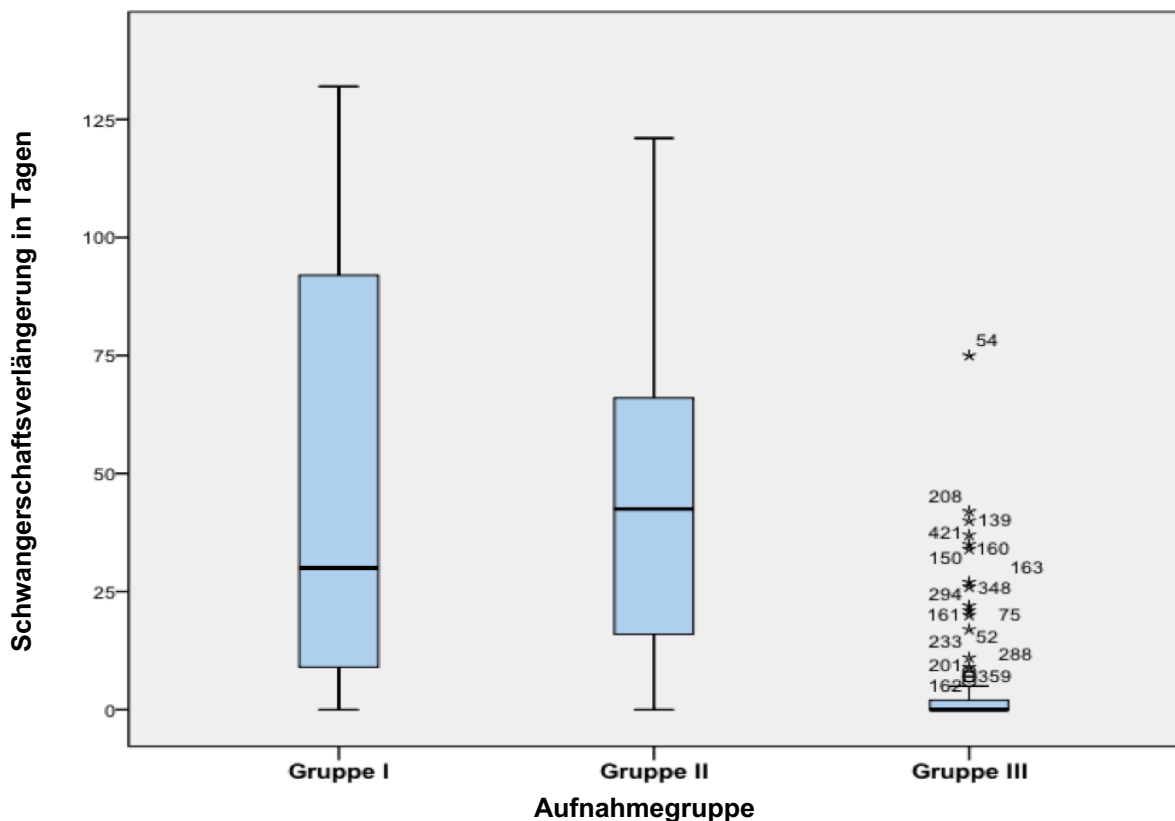


Abb. 12: Boxplot zur Schwangerschaftsverlängerung in Tagen in den Gruppen bei Aufnahme. Strich: Median, Box: 1. und 3. Quartil, Whisker: Minimum und Maximum. Außenpunkte sind mit der Rangnummer beschriftet.

Die Zielvariable „Schwangerschaftsverlängerung“ wies in ihrer graphischen Darstellung keine Normalverteilung auf, sodass der U-Test nach Mann-Whitney für unverbundene Stichproben angewendet werden konnte. Zu den Gruppierungsvariablen gehörten die Gruppe bei Aufnahme, die Therapievariablen und die Aufnahmediagnosen. Des Weiteren wurde aus den Variablen „Tokolysedauer“ und „Cervixinsuffizienz“ je eine zusätzliche Gruppierungsvariable erstellt, die zum einen zwischen Patientinnen mit einer Tokolysedauer von weniger

als 48 und mehr als 48 Stunden unterschied, und zum anderen in eine Gruppe mit einer Cervixlänge von mehr als 20 mm und weniger als 20 mm unterteilte. Es wurden die Aufnahmegruppen I bzw. II betrachtet und es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (46 Tage vs. 43 Tage, p-Wert = 0,808). Die restlichen Ergebnisse des Signifikanztests werden in Tabelle 25 dargestellt. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus wurde durchgeführt. Ein signifikanter Werteunterschied zwischen den Schwangerschaftsverlängerungen ergab sich in den Tests mit den Gruppierungsvariablen „Antibiotikum“ sowie „Tokolyse ≤48h bzw. >48h“ und „Lungenreife“. Wenn eine Lungenreife-Therapie verabreicht wurde oder die Tokolyse länger als 48 Stunden lief, zeigten diese Gruppen häufiger eine größere Schwangerschaftsverlängerung im Vergleich zur Gegengruppe. Von den Diagnosevariablen wiesen nur vorzeitige Wehen, ein vorzeitiger Blasensprung und vaginale Blutungen signifikante Gruppenunterschiede auf. Die mittlere Schwangerschaftsverlängerung unterschied sich dabei deutlich. Darüber hinaus zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patientinnen, die durch den Cut-off-Wert von 20 mm in ihrer Cervixlänge unterschieden wurden.

Schwangerschaftsverlängerung		n	p-Wert	Mittelwert (Standardabweichung) in Tagen
VWT	nein	89	0,024*	36,6 (32,8)
	ja	278		45,1 (31,3)
VBS	nein	313	<0,001**	48,2 (30,4)
	ja	54		13,4 (22,5)
Cx- Insuffizienz	nein	132	0,590	45,0 (31,5)
	ja	219		43,6 (32,2)
Cx- Insuffizienz	≤20 mm	92	<0,001**	41,0 (29,9)
	>20 mm	96		57,0 (29,5)
Bltg	nein	307	<0,001**	45,8 (32,1)
	ja	60		29,0 (26,8)
AB	nein	210	<0,001**	51,0 (29,4)
	ja	157		32,4 (32,0)
AB	≤3 Tage	139	<0,001**	18,9 (28,3)
	4 - 7 Tage	59		32,6 (34,6)
Toko	nein	151	0,149	46,3 (32,9)
	ja	216		40,1 (31,0)
Toko	≤48 h	48	<0,001**	17,2 (27,1)
	>48 h	168		47,5 (28,7)
LR	nein	50	<0,001**	14,8 (25,7)
	ja	317		47,5 (30,4)

Tab. 25: p-Werte des U-Tests nach Mann-Whitney sowie Lage- und Streuungsmaß der Zielvariable „Schwangerschaftsverlängerung“. Die Fallzahl entspricht den Pat. aus Gruppe I (29) und II (338).

Mittels Chi²-Tests wurde eine Analyse bezüglich der einwöchigen Schwangerschaftsverlängerung in Abhängigkeit von den Risikofaktoren der Schwangerschaftsanamnese, den Aufnahmediagnosen und den Therapieformen durchgeführt. Die Variablen „Frühaborte“ und „Spätaborte“ wurden zusammengefasst. Es zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied durch die Gruppierungsvariablen „vorzeitiger Blasensprung“, „vaginale Blutung“ und „Antibiotikum“ mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaftsverlängerung um mindestens sieben Tage. Durch die Variable „Lungenreife“ ergab sich eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verlängerung der Schwangerschaft von mehr als sieben Tagen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 aufgeführt.

		SS- Verlängerung ≤7 Tage	SS- Verlängerung >7 Tage	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Gravidität	1	35	129	1,217 (0,73 - 2,04)	0,455
	≥2	37	166		
Parität	0	40	162	1,026 (0,61 - 1,72)	0,922
	≥1	32	133		
Aborte	0	136	225	1,028 (0,68 - 1,55)	0,896
	≥1	50	85		
Abruptiones	0	67	272	1,133 (0,42 - 3,09)	0,807
	≥1	5	23		
Frühgeburten	0	62	260	0,835 (0,39 - 1,78)	0,639
	≥1	10	35		
VWT	nein	22	67	1,497 (0,85 - 2,65)	0,164
	ja	50	228		
VBS	nein	38	275	0,081 (0,43 - 0,16)	<0,001*
	ja	34	20		
Cx-Insuffizienz	nein	22	110	0,819 (0,47 - 1,44)	0,488
	ja	43	176		
Bltg	nein	53	254	0,450 (0,24 - 0,84)	0,010*
	ja	19	41		
AB	nein	19	191	0,195 (0,11 - 0,35)	<0,001*
	ja	53	104		
Toko	nein	24	127	0,661 (0,39 - 1,14)	0,133
	ja	48	168		
LR	nein	34	16	15,602 (7,87 - 30,92)	<0,001*
	ja	38	279		

Tab. 26: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338).

Unter allen Patientinnen waren 255 Frauen (51% vom Gesamtkollektiv), die in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden konnten. In Gruppe I waren es 12 (41%) Patientinnen, in Gruppe II waren es 231 (68%) und in Gruppe III waren es

12 (9%). Die Anteile von Patientinnen mit zwischenzeitlich ambulanter Betreuung in Abhängigkeit von den Aufnahmediagnosen werden in Abbildung 13 dargestellt.

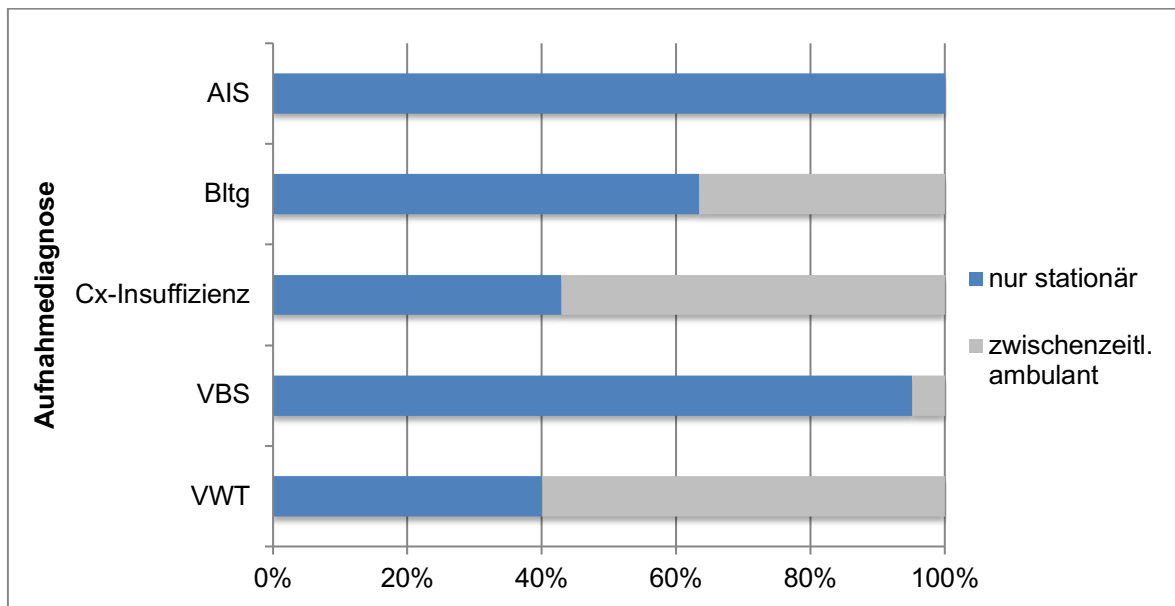


Abb. 13: Anteile an ausschließlich stationärem und temporär ambulantem Aufenthalt im Rahmen der verschiedenen Aufnahmediagnosen.

	kein Gruppenwechsel	Gruppenwechsel	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
ambulant nein	84	40	29,974 (15,84 - 56,03)	<0,001*
ja	16	227		
	keine Frühgeburt	Frühgeburt	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
ambulant nein	1	123	0,003 (0,00 - 0,02)	<0,001*
ja	175	68		
	spontane Entbindung	operative Entbindung	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
ambulant nein	41	83	0,317 (0,20 - 0,50)	<0,001*
ja	148	95		
	nicht in KK	KK	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
ambulant nein	8	116	0,031 (0,14 - 0,66)	<0,001*
ja	168	75		

Tab. 27: Odds Ratios und p-Werte des Chi²-Tests nach Pearson bzw. des exakten Tests nach Fisher mit den entsprechenden Kreuztabellen. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338).

Prüft man mittels Chi²-Tests, ob der Faktor „ambulanter Aufenthalt“ Auswirkungen auf die Häufigkeit der Ereignisse „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“, „operative Entbindung“ und „Kinderklinik“ hatte, dann ergaben alle p-Werte eine relevante

Abhängigkeit der Merkmale voneinander. Frauen, die zwischenzeitlich in ambulante Betreuung entlassen werden konnten, zeigten signifikant öfter einen Gruppenwechsel und ein deutlich reduziertes Risiko für eine Frühgeburt. Spontane Entbindungen waren signifikant häufiger. Außerdem wurden die Kinder seltener in die Kinderklinik verlegt, wenn ihre Mütter nicht ausschließlich stationär versorgt wurden. Die p-Werte und die Odds Ratios werden in Tabelle 27 aufgeführt.

Der U-Test auf unterschiedliche Werteverteilung bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung bei Patientinnen mit und ohne ambulantem Aufenthalt war signifikant (p -Wert = $<0,001^*$) und die Mittelwerte unterschieden sich deutlich (ambulant = 59 Tage, stationär = 12 Tage).

Eine spontane Entbindung war in 260 Fällen (52% vom Gesamtkollektiv) möglich. Die restlichen operativen Entbindungen waren in 28 (6%) Fällen vaginal operativ, in 30 Fällen (6%) waren es sekundäre Sectiones und in 178 Fällen (36%) primäre Sectiones. Eine ähnliche Verteilung fand sich auch in den einzelnen Gruppen. Die Anteile an spontanen und operativen Geburten in den Diagnosegruppen werden in Abbildung 14 zusammengefasst. Die Häufigkeiten der Indikationen für eine operative Entbindung stellt die Tabelle 28 dar.

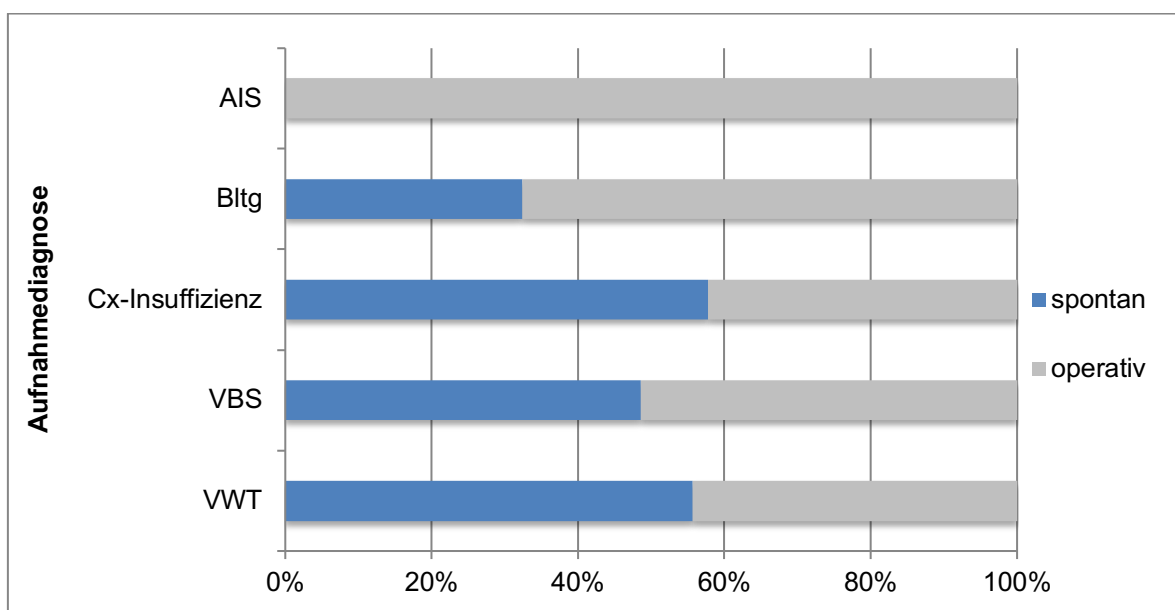


Abb. 14: Anteile an spontanen und operativen Geburten im Rahmen der verschiedenen Aufnahmediagnosen.

Indikation	Operative Entbindungen in Gruppe I n=13	Operative Entbindungen in Gruppe II n=165	Operative Entbindungen in Gruppe III n=58	Operative Entbindungen insgesamt n=236
Geburtsstillstand	0 (0%)	19 (11,5%)	12 (20,7%)	31 (12,1%)
Geburtskomplikationen	3 (23,1%)	60 (36,4)	17 (29,3%)	80 (33,9%)
Lageanomalie	2 (15,4%)	14 (8,5%)	14 (24,1%)	30 (12,7%)
Voroperationen	0 (0%)	13 (7,9%)	8 (13,8%)	21 (8,9%)
Plazentakomplikationen	3 (23,1%)	33 (20,0%)	1 (1,7%)	37 (15,7%)
Cerclage	0 (0%)	3 (1,8%)	0 (0%)	3 (1,3%)
Fetale Indikation	4 (30,8%)	7 (4,2%)	1 (1,7%)	12 (5,1%)
Mütterliche Indikation	1 (7,7%)	16 (9,7%)	5 (8,6%)	22 (9,3%)

Tab. 28: Relative und absolute Häufigkeiten der Indikationen für eine operative Entbindung in den Aufnahmegruppen und im Gesamtkollektiv.

Die mittleren APGAR-Werte werden in einem Liniendiagramm der Abbildung 15 verdeutlicht. Eine Zusammenfassung der kindlichen Werte für das Gewicht und die Länge sowie für die pH- und BE-Werte ist in Tabelle 29 abzulesen.

Von 496 Kindern wurden 251 (51%) in die Kinderklinik verlegt. Weitere 15 Kinder (3%) kamen tot zur Welt oder verstarben nach der Geburt. Zwei Drittel der verstorbenen Kinder gehörten zu Müttern aus Gruppe I bei Aufnahme. Insgesamt wurden 13 Kinder (45%) dieser Gruppe verlegt und zehn (34%) verstarben. Des Weiteren gab es 163 Kinder (48%) aus Gruppe II und 75 (58%) aus Gruppe III, die verlegt werden mussten sowie fünf Kinder (1,5%) aus Gruppe II, die verstarben.

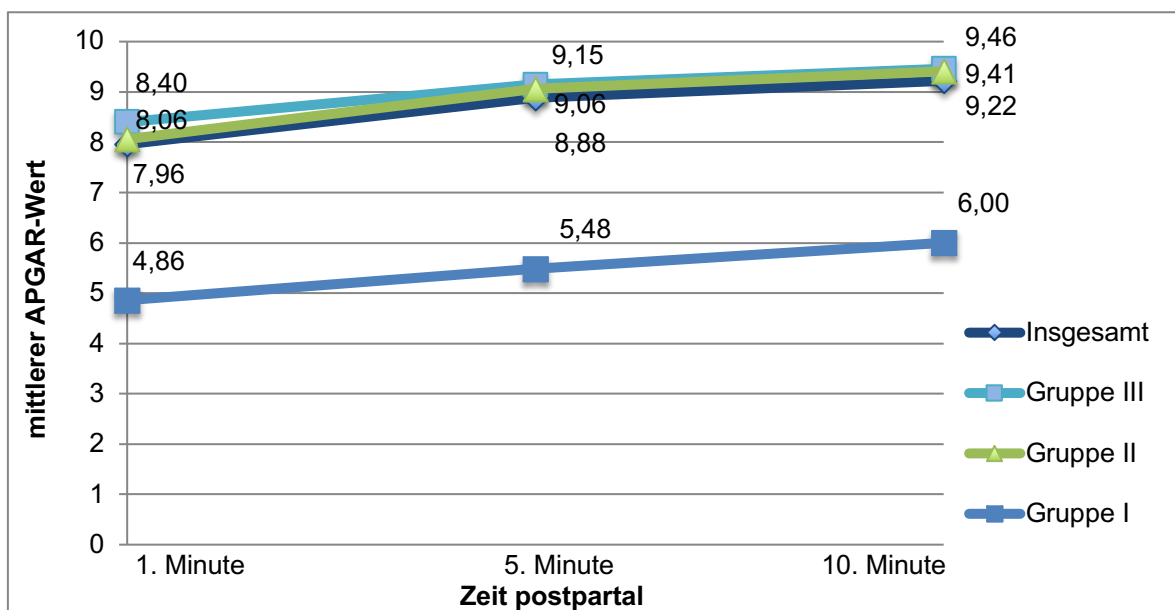


Abb. 15: Mittelwerte des ersten, zweiten und dritten APGAR- Wertes in den Aufnahmegruppen und im Gesamtkollektiv.

		Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Insgesamt
Gewicht in g	n	27	338	129	494
	Mittelwert	1556,5	2702,8	2733,4	2648,1
	Standardfehler	214,9	45,3	44,1	36,9
	Standardabweichung	1116,4	832,1	501,4	820,7
	Median	940,0	2745,0	2690,0	2687,5
	Min. / Max.	400 / 3550	650 / 4715	1240 / 4000	400 / 4715
Länge in cm	n	22	329	124	475
	Mittelwert	39,50	47,74	48,52	47,60
	Standardfehler	1,90	0,29	0,28	0,25
	Standardabweichung	8,95	5,34	3,13	5,39
	Median	37,00	49,00	49,00	48,00
	Min. / Max.	28 / 54	27 / 58	39 / 56	27 / 58
NapH	n	19	335	129	483
	Mittelwert	7,30	7,28	7,28	7,28
	Standardfehler	0,02	0,005	0,007	0,004
	Standardabweichung	0,09	0,08	0,08	0,08
	Median	7,32	7,28	7,29	7,29
	Min. / Max.	7,16 / 7,42	6,91 / 7,51	6,90 / 7,46	6,90 / 7,51
BE	n	19	335	129	483
	Mittelwert	-3,09	-3,43	-3,39	-3,41
	Standardfehler	0,60	0,17	0,27	0,14
	Standardabweichung	2,61	3,06	3,1	3,05
	Median	-2,80	-3,30	-2,80	-3,10
	Min. / Max.	-8,80 / 1,00	-14,90 / 15,00	-16,00 / 2,80	-16,00 / 15,00

Tab. 29: Lage- und Streuungsmaße der kindlichen Geburtsparameter in den Aufnahmegruppen I (n=29), II (n=338), III (n=129) und im Gesamtkollektiv (n=496). Die Zielvariablen weisen fehlende Werte auf.

Eine Normalverteilung der verhältnisskalierten Zielvariablen „NapH“, „BE“ und „Gewicht“ wurde mittels graphischer Darstellung festgestellt. Definiert man je eine der Therapieformen als Gruppenvariable und prüft die Werteverteilung der Zielvariablen auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit Hilfe des T-Tests für unverbundene Stichproben, ergeben sich die p-Werte, die in Tabelle 21 aufgeführt werden. Nach Adjustierung des Signifikanzniveaus zeigte die abhängige Variable „Gewicht“ in jedem Test signifikante Unterschiede in der Werteverteilung. Demnach konnte ein relevanter Gruppenunterschied beim Gewicht durch die Therapieformen nachgewiesen werden. Bei den Variablen „Antibiotikum“ und „BE“ dagegen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientinnen, die die jeweilige Therapie erhalten haben und denen, die sie nicht erhalten haben.

		N	p-Wert	Mittelwert	Standard- abweichung	
pH	AB	nein	207	0,009*	7,27	0,08
		ja	147		7,29	0,07
	Toko	nein	144	0,094	7,27	0,08
		ja	210		7,28	0,07
	LR	nein	40	0,314	7,26	0,10
		ja	314		7,28	0,07
BE	AB	nein	207	0,274	-3,56	3,14
		ja	147		-3,20	2,86
	Toko	nein	144	0,567	-3,53	2,99
		ja	210		-3,34	3,06
	LR	nein	40	0,558	-3,78	0,68
		ja	314		-3,37	0,16
Gewicht	AB	nein	209	<0,001**	2936	747
		ja	156		2190	926
	Toko	nein	149	<0,001**	2841	767
		ja	216		2464	962
	LR	nein	48	<0,001**	1844	994
		ja	317		2735	833

Tab. 21: p-Werte des T-Tests sowie Lage- und Streuungsmaß von „Gewicht“, „Naph“ und „BE“ nach den Therapiepfaden „AB“, „Toko“ und „LR“. Die Fallzahl entspricht allen Pat. aus Gruppe I (n=29) und II (n=338). Die Zielvariablen weisen fehlende Werte auf.

8 Diskussion

8.1 Bewertung des Kollektivs

Die Studie gilt der Evaluation des Vorgehens bei drohender Frühgeburt in einem Kollektiv aus der Frauenklinik des JWK mit seinen unterschiedlichen Subgruppen. Das Ziel ist Therapiestandards herauszuarbeiten, die Behandlung auf Leitlinienkonformität zu prüfen und in Bezug auf aktuelle Studien zu beurteilen. Der Fokus der erhobenen Daten liegt dabei auf den Frühgeburtsbestrebungen und nicht auf dem Thema der Frühgeburt im Allgemeinen. Das bedeutet, dass ein großer Teil der Entbindungen vor der 37. SSW, nämlich iatrogen induzierte Geburten innerhalb der Frühgeburtlichkeit, nicht in dieser Erhebung enthalten ist. Dies gilt ebenso für Mehrlingsschwangerschaften, die unter allen Schwangerschaften eine eigene Risikogruppe darstellen und deshalb hier nicht mit betrachtet werden. Abgesehen davon wurde von allen stationär aufgenommenen Schwangeren, die aufgrund von verschiedenen Formen der Frühgeburtsbestrebungen ein Risiko für eine Frühgeburt hatten, der Verlauf retrospektiv analysiert.

Untersucht wurde der Zeitraum von 2010 bis einschließlich 2013, in dem im JWK knapp 6000 Kinder geboren wurden. Davon kamen mehr als 300 Neugeborene als Folge von frühzeitigen Geburtsbestrebungen vor der 37. SSW auf die Welt. In diesen vier Jahren wurden ca. 500 Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen aufgenommen und behandelt. Der größte Anteil dieses Patientenkollektivs waren Schwangere zwischen der 24. SSW und 34. SSW, die in dieser Datenerhebung der Gruppe II entsprechen. Diese Konstellation ist der Tatsache geschuldet, dass Gruppe II den größten Bereich des Schwangerschaftsalters im betrachteten Kollektiv abdeckt. Dementsprechend sind die Zahlen des Gesamtkollektivs maßgeblich durch diese Gruppe geprägt, weshalb aber darauf geachtet wurde, die Gruppen an wichtigen Stellen einzeln zu betrachten. Nichtsdestotrotz entspricht diese Verteilung den natürlich angetroffenen Häufigkeiten der Ereignisse und ist in der Gesamtbeurteilung des Themas bedeutsam. Die Gruppeneinteilung orientiert sich an den Leitlinien und wurde gewählt, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu schaffen (26).

8.1.1 Die Risikofaktoren

Anhand der Ereignisse in der Schwangerschaftsanamnese wurde versucht Variablen zu identifizieren, die sich im Kollektiv und zwischen den einzelnen Diagnosegruppen unterscheiden und gegebenenfalls eine Voraussagekraft für den Schwangerschaftsverlauf haben. Die Analyse ergibt, dass sich die Merkmalsprofile der Aufnahmegruppen signifikant unterscheiden (vgl. Tab. 4), und eine Differenzierung des Kollektivs anhand der Anzahl an Ereignissen in der Anamnese möglich ist. Daraus lässt sich allerdings nicht der Schluss ziehen, dass im vorliegenden Patientenkollektiv der Zeitpunkt für das Auftreten von Frühgeburtsbestrebungen maßgeblich von diesen Faktoren bestimmt wird. Tatsächlich zeigt die logistische Regression, dass ein Modell, basierend auf diesen Merkmalen, kaum einen prädiktiven Wert ($R^2 = 0,119$, p-Wert = 0,186) für die Zuordnung zu einer Aufnahmegruppe besitzt und dass eine signifikante Beeinflussung, abgesehen von der Frühgeburtenanzahl und den Spätaborten, nicht nachweisbar ist. Vorangegangene Frühgeburten werden auch in der Literatur als maßgeblicher Risikofaktor für Frühgeburtsbestrebungen genannt (77). Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass sie sich in diesem Kollektiv als beeinflussendes Merkmal für frühe Symptome darstellen. Dennoch scheint es laut der durchgeführten Inferenzstatistik weitere Faktoren zu geben, die bestimmen, ob eine Frau vor der 37., 34. oder 24. SSW mit Frühgeburtsbestrebungen in die Klinik kommt, auch wenn sich die Gruppen in den oben genannten Merkmalen relevant unterscheiden. Eine amerikanische Studie mit ähnlicher Kollektivgröße identifizierte spezifische Risikofaktoren für das Auftreten von Frühgeburtsbestrebungen in einem bestimmten Schwangerschaftsalter, die die Tendenz der dargestellten Ergebnisse stützen (76). Es konnte in einer Regressionsanalyse gezeigt werden, dass eine Frühgeburt in der Vorgeschichte ein signifikanter Prädiktor für Frühgeburtsbestrebungen vor der 35. SSW war. Darüber hinaus wurden soziale Aspekte wie eine schwarze Hautfarbe und Arbeitslosigkeit als relevante Faktoren erkannt. Für das Auftreten der untersuchten Schwangerschaftskomplikationen vor der 32. SSW hatten, neben den oben genannten Faktoren, vor allem die Cervixlänge und Spätaborte einen prädiktiven Wert. Der Grund für eine eindeutige Signifikanz in der zitierten Studie im Vergleich zur Analyse des Patientenkollektivs am JWK könnte sein, dass Odibo et al. die betrachteten Grenzen des Gestationsalters zum Zeitpunkt der

Frühgeburtsbestrebungen anders gesetzt haben (<35. und <32. SSW vs. <37. und <34. SSW und <24. SSW) (76). Betrachtet man die signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den Patientinnen der Frauenklinik des JWK und berücksichtigt die beschriebenen Studienergebnisse, können die untersuchten Variablen im ambulanten Bereich also dennoch als Hinweis darauf dienen, in welchen Fällen bei Schwangeren besonders früh auf Frühgeburtsbestrebungen geachtet werden muss.

Welche Form der vorzeitigen Geburtsbestrebungen entsteht, lässt sich mit Hilfe der Merkmale wiederum kaum vorhersagen. Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl von Schwangerschaften, Geburten, Aborten, Abruptiones und Frühgeburten in der Vorgeschichte und dem Auftreten der unterschiedlichen Frühgeburtsbestrebungen kann im Kollektiv nur in Einzelfällen nachgewiesen werden (vgl. Tab. 9). Im Gegensatz dazu konnte die oben zitierte Studie zeigen, dass die Risikofaktoren für vorzeitige Wehen und einen vorzeitigen Blasensprung differieren (76). Während die Cervixlänge der sensitivere Parameter für einen vorzeitigen Blasensprung war, zeigten Umweltfaktoren wie die Hautfarbe und die berufliche Situation einen stärkeren Einfluss auf die Entstehung von vorzeitigen Wehen. Eine Frühgeburt in der Vorgeschichte war eher ein Prädiktor für einen vorzeitigen Blasensprung und ein Spätabort kündigte öfter vorzeitige Wehen an. Es ist zu berücksichtigen, dass in der genannten Studie nur Patientinnen mit einem Risikoprofil einbezogen wurden. Alle Frauen hatten entweder bereits eine Frühgeburt, eine Plazenta praevia, eine Cerclage oder eine uterine Fehlbildung. Diese Tatsache kann eine Erklärung dafür sein, weshalb die signifikanten Ergebnisse der Studie im betrachteten Kollektiv des JWK nicht reproduziert werden konnten.

Entscheidend für den stationären Sektor ist vor allem die Aussage darüber, wie hoch die Wahrscheinlichkeit der Patientin für eine tatsächliche Frühgeburt ist. Im Hinblick darauf erweist sich das Merkmal „Frühgeburten“ in der Schwangerschaftsanamnese als signifikanter Parameter. Während „Abruptiones“ in der Regressionsanalyse nicht zu einem erhöhten Frühgeburtsrisiko beitragen, steigern Frühgeburten das Risiko für eine erneute Entbindung vor der 37. SSW fast um das Doppelte ($B = 0,550$, $OR = 1,732$, $CI = 1,028 - 2,920$, $p-$

Wert = 0,039*). Da es sich nicht um standardisierte Regressionskoeffizienten handelt, lassen die Ergebnisse keinen Rückschluss auf die Gewichtung bzw. die Rangfolge der oben genannten Einflussfaktoren zu und sind zudem nur knapp statistisch signifikant (vgl. Tab. 5). Im Hinblick auf die Leistungsfähigkeit der Regressionsanalyse ($R^2 = 0,028$, p-Wert = 0,208) ist mit diesem Modell nur eine schwache Detektion der Patientinnen möglich, die vor der 37. SSW entbinden werden. Aus der Literatur lassen sich Erklärungen für diese geringe Signifikanz in der Modellanalyse ableiten. Auch wenn Studien mütterliche Charakteristiken und Faktoren der Schwangerschaftsanamnese mitberücksichtigen, liegt der Fokus mittlerweile auf anderen klinischen Befunden, um die Risiken zu objektivieren. Laut Studien kann eine vorherige Frühgeburt die Wahrscheinlichkeit auf eine erneute vorzeitige Entbindung um das 2,5-fache steigern (71). Dies entspricht in etwa den Ergebnissen aus dem Kollektiv des JWK. Allerdings hängt das Ausmaß des erhöhten Risikos, durch eine vorherige Frühgeburt, in den meisten Studien von einer zusätzlichen individuellen Merkmalskonstellation ab (68). Zu den entscheidenden Faktoren gehören unter anderem das Gestationsalter zum Zeitpunkt der vorherigen Frühgeburt und die Anzahl an vorausgegangen Frühgeburten sowie die Cervixlänge und der Fibronektinwert in der aktuellen Schwangerschaft. Die beiden Letzteren haben sich bei symptomatischen Patientinnen als Prädiktoren mit der größten Aussagekraft erwiesen (102). So ergaben sich, in Abhängigkeit der genannten Faktoren, Werte für ein Wiederholungsrisiko zwischen 7% und 65% (55). Es zeigt sich also eine deutliche Modulation des Risikofaktors „Frühgeburten“ durch einzelne Untersuchungsparameter. Am Ende eignen sich die anamnestischen Merkmale nicht alleine für eine relevante Modellanalyse, um Voraussagen über die Prognose von Frühgeburtsbestrebungen treffen zu können. Dennoch bildet die Schwangerschaftsanamnese weiterhin die Basis bei der Einschätzung des individuellen Patientenrisikos und sollte, trotz differenzierter klinischer Diagnostik, nicht vernachlässigt werden. Für den Bereich der Detektion und Prophylaxe von Frühgeburtsbestrebungen bzw. vorzeitiger Entbindung hat sich in den Studien die Kombination aus vaginaler Cervixlängenmessung und Fibronektin-Test als vielversprechender Parameter erwiesen. Während die Vermessung der Cervix mit dem vaginalen Ultraschall zum Standard in der Aufnahmeroutine gehört, wird der Fibronektin-Test am JWK nicht durchgeführt. Es scheint aufgrund der Studienlage

allerdings sehr wahrscheinlich, dass der Fibronektin-Test als ein Verfahren in der Aufnahmediagnostik oder als Faktor zur Indikationsstellung mit in kommende Leitlinien aufgenommen wird.

8.1.2 Die Diagnosen

In vielen aktuellen Studien werden hauptsächlich vorzeitige Wehen oder der vorzeitige Blasensprung zum Thema Frühgeburtlichkeit diskutiert, und die Literatur postuliert, dass je ein Drittel der Frühgeburten durch diese Diagnosen erklärt werden (77). Dabei zeigen die erhobenen Daten aus dem JWK, dass die unterschiedlichen Formen der Frühgeburtsbestrebungen selten isoliert auftreten und eine differenzierte Analyse der Diagnosen wichtig ist. Für die Datenerhebung an der Frauenklinik des JWK wird eine Cervixlänge ≤ 30 mm als Insuffizienz gewertet und eingeschlossen. Dieser Wert entspricht der oberen Grenze der aktuellen Literaturwerte, die hauptsächlich zwischen 20 und 30 mm liegen (7). Gründe für die Festlegung dieser großzügigen Obergrenze waren unter anderem Studienergebnisse, die zeigten, dass Patientinnen mit einer Cervixlänge von 30 mm das gleiche Risiko für eine Frühgeburt innerhalb von sieben Tagen aufwiesen wie die Vergleichsgruppe mit einer Cervixlänge von 15-30 mm und einem negativen Fibronektin-Test (103). Zudem lag das Risiko laut Studien bei symptomatischen Frauen mit einer Frühgeburt in der Vorgeschichte und einer Cervixlänge von 26-35 mm bei ungefähr 45% für eine Entbindung vor der 35. SSW (55). Die Studienlage zeigt also, dass auch eine Cervixlänge von 30 mm in entsprechender Merkmalskombination deutlich relevant sein kann, weshalb es nicht sinnvoll erschien den Grenzwert für den Dateneinschluss primär niedriger zu wählen. Zur Diagnosesicherung der vorzeitigen Wehentätigkeit müssen Wehen im CTG ableitbar sein, deutlich durch die Patientin verspürt werden oder eindeutig palpabel sein. Durch dieses Vorgehen ergibt es sich, dass deutlich mehr als ein Drittel der Diagnosen in diesem Kollektiv vorzeitige Wehen beinhalten, und die Cervixinsuffizienz in über der Hälfte der Fälle am Aufnahmebefund beteiligt ist (vgl. Tab. 6). Wie entscheidend der Aufnahmebefund ist, wird durch die Auswertung des Risikos für Verlaufsparemeter in den Diagnosegruppen deutlich (Vgl. Tab. 10). Bei Vorkommen eines vorzeitigen Blasensprungs ist die Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt am größten (OR = 21,007, CI = 6,42 - 68,74, p-Wert = $<0,001^*$) und die Chancen auf einen Gruppenwechsel sind gering

(OR = 0,083, CI = 0,04 - 0,16, p-Wert = <0,001*). Außerdem ist das Risiko größer (OR = 11,801, CI = 4,58 - 30,41, p-Wert = <0,001*), dass die Kinder dieser Frauen in der Kinderklinik behandelt werden müssen im Vergleich zu den Kindern der Frauen, die keinen Blasensprung bei Aufnahme haben. Ähnliche Resultate ergeben sich beim Auftreten von vaginalen Blutungen. Zusätzlich ist dabei auch das Risiko für eine Form der operativen Entbindung deutlich erhöht (OR = 3,223, CI = 1,76 - 5,90, p-Wert = <0,001*). In der ausschließlichen Betrachtung der Odds Ratios scheinen vorzeitige Wehen statistisch keine Steigerung des Risikos für eine Frühgeburt (OR = 0,377, CI = 0,23 - 0,63, p-Wert = <0,001*) und einen Aufenthalt in der Kinderklinik (OR = 0,460, CI = 0,28 - 0,76, p-Wert = 0,002*) zu bewirken. Es ist zu beachten, dass nicht gegen ein Normalkollektiv verglichen werden kann, sondern innerhalb der Risikogruppe verglichen wird. Außerdem kann, aufgrund der Form der Datenerhebung, nicht eine Diagnose gegen eine andere gestellt werden, sondern es werden alle Befundkonstellationen mit einer bestimmten Diagnose gegen jegliche Befundkonstellationen ohne diese Diagnose getestet. Dementsprechend wirken vorzeitige Wehen nicht minimierend auf das Frühgeburtenrisiko, sondern die Zahlen sagen aus, dass in diesem Kollektiv andere Befundkonstellationen ohne vorzeitige Wehen ein höheres Risiko darstellen. Vorzeitige Wehen sind ein Risikofaktor für Frühgeburten, aber führen weniger regelhaft zu einer tatsächlichen Entbindung vor der 37. SSW. In der Literatur finden sich Angaben über den Anteil von Frühgeburten in Folge von vorzeitigen Wehen, die zwischen 10% und 30% liegen (41, 99). Zur Bestätigung wird eine multiple logistische Regression durchgeführt, die den Einfluss der Diagnosevariablen auf das Ereignis „Frühgeburt“ bestimmen soll, wenn diese im direkten Zusammenhang stehen und unter Konstanthaltung der jeweils anderen Diagnosevariablen betrachtet werden (vgl. Tab. 11). In dem Modell weisen alle Diagnosen, bis auf die vorzeitigen Wehen, einen starken Einfluss und eine signifikante Steigerung der Frühgeburtswahrscheinlichkeit auf. Die Odds Ratio für das Auftreten von vorzeitigen Wehen ist nicht signifikant und der Einfluss im Modell nicht relevant (B = -0,149, OR = 0,861, CI = 0,462 - 1,605, p-Wert = 0,639). Die Variablen lassen sich anhand ihre p-Werte aufsteigend sortieren. Daraus ergibt sich, dass das Auftreten eines vorzeitigen Blasensprungs die deutlichste Wahrscheinlichkeitserhöhung bewirkt und den größten Einfluss im Regressionsmodell besitzt. Danach folgen vaginale Blutungen und anschließend

die Cervixinsuffizienz. Diese Graduierung ist zu erwarten und entspricht der Erfahrungslage. Weitere Gruppenunterschiede können die Ursachen dafür sein, dass das Vorhandensein einer Diagnose eine höhere Wahrscheinlichkeit für negative Verlaufsparemeter bewirkt. Diese können unter anderem bedingt sein durch ein unterschiedliches Gestationsalter, individuelle Risikofaktoren und die Therapieformen. Dennoch können die Ergebnisse dazu verwendet werden, um in diesem speziellen Kollektiv die Patientinnen zu identifizieren, die bei standardisiertem Vorgehen ein höheres Risiko für bestimmte Ereignisse zu erwarten haben.

Im Hinblick auf den geringen statistischen Einfluss der Aufnahmediagnose „Cervixinsuffizienz“ auf die unterschiedlichen Outcome-Variablen scheint es sinnvoll, eine qualitative Unterscheidung dieser Variable vorzunehmen. Differenziert man die Diagnosegruppen weiter, so zeigen die Patientinnen verschiedener Subgruppen mit einer Cervixinsuffizienz deutlich unterschiedliche Cervixlängen (vgl. Tab. 7). Der Gebärmutterhals von Patientinnen, bei denen eine Cervixinsuffizienz diagnostiziert wird, die aber zwischenzeitlich entlassen werden können (22 mm vs. 19 mm, p-Wert = 0,003*), die den Gruppenwechsel schaffen (22 mm vs. 19 mm, p-Wert = 0,029*) und die nach der 37. SSW entbinden (23 mm vs. 19 mm, p-Wert = 0,001*), ist bei der Aufnahme signifikant länger. Sie weisen im Mittel eine Cervixlänge von >20 mm auf. Unter den gegebenen Voraussetzungen des Kollektivs und der Therapie bei Cervixinsuffizienz in der Frauenklinik des JWK haben Patientinnen vor der 34. SSW mit einer Cervixlänge von >20 mm bessere Chancen auf einen ambulanten Aufenthalt, einen Gruppenwechsel und sogar eine geringere Frühgeburtslichkeit. Das Ergebnis, dass eine längere Cervix eine günstigere Prognose bedeutet, stimmt mit den Resultaten verschiedener Studien überein. Der optimale Wert der Cervixlänge, bei dem das oben genannte Outcome zu erwarten wäre, ist bisher allerdings nicht übereinstimmend beschrieben. Gemäß aktuellen Studien hängen die entsprechenden Werte sehr individuell vom Patientenkollektiv ab. Dabei ist es vor allem wichtig dahingehend zu unterscheiden, ob die Frauen noch asymptomatisch sind oder ob bereits Frühgeburtbestrebungen vorliegen. Trotzdem ist die Cervixlänge im Großteil aller Analysen eine unabhängige Prognosevariable (35, 76). Im Vergleich zu den Daten aus der Frauenklinik des JWK sind vor allem

Studien zur Cervixlänge bei symptomatischen Patientinnen interessant. Hierbei wurde am häufigsten ein Cut-off-Wert von 25 mm mit einem höheren Risiko für Frühgeburten oder einer Geburt innerhalb von sieben Tagen assoziiert (35). Allerdings gibt es auch Arbeiten, die gezeigt haben, dass symptomatische Schwangere erst ab einer Cervixlänge von 20 mm zu den Hochrisiko-Patientinnen gehören, die vermehrt innerhalb von sieben Tagen entbinden (85). Diese Studien beschreiben somit den gleichen Referenzwert für die Cervixlänge wie die vorliegende Datenanalyse am JWK. Sie wiesen unter den Frauen mit einer Frühgeburt nach vorzeitigen Wehen in 68% der Fälle eine Cervixlänge von ≤ 20 mm bei Aufnahme nach. Im Kollektiv der Frauenklinik des JWK liegt dieser Anteil bei vergleichbaren 60%. Weitere Studien gaben wiederum 15 mm als Grenze für eine Prognose-relevante Cervixlänge an (41, 99). Gleichzeitig wurden hier Entbindungsraten innerhalb einer Woche mit 37% bis 47% angegeben, wenn die Patientinnen unterhalb der genannten Grenze lagen. Ebenfalls wurde postuliert, dass diese Ergebnisse sowohl unter einer Tokolyse-Therapie als auch ohne Wehenhemmung auftreten. Im Kollektiv des JWK ist dies bei einem Cut-off-Wert von 20 mm statistisch ähnlich. Die Cervixlänge bleibt der entscheidende Prognosefaktor. Bei Frauen, die eine Tokolyse benötigen und bei denen eine Cervixlänge von >20 mm vorliegt, kann eine signifikant höhere Schwangerschaftsverlängerung erreicht werden als bei denen, die eine Tokolyse brauchen und nur eine Cervixlänge von ≤ 20 mm aufweisen (54 Tage vs. 41 Tage, p-Wert = 0,011*). Außerdem haben diese Patientinnen mit mehr als 20 mm Cervix höhere Wahrscheinlichkeiten für die Ereignisse „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ (OR = 1,896, CI = 0,68 - 5,32, p-Wert = 0,219) und „Gruppenwechsel“ (OR = 1,605, CI = 0,73 - 3,51, p-Wert = 0,234) sowie ein geringeres Risiko auf das Ereignis „Frühgeburt“ (OR = 0,719, CI = 0,37 - 1,41, p-Wert = 0,337), auch wenn die Ergebnisse, vermutlich aufgrund der Kollektivgröße, nicht signifikant sind. Betrachtet man nur die Frauen mit einer Cervixlänge von ≤ 20 mm wird deutlich, dass auch hier der Einfluss der Tokolyse keine signifikanten Unterschiede erbringt. Während unter Tokolyse eine Frühgeburtenrate von knapp 60% aufgetreten ist, zeigt sich ohne Tokolyse keine signifikante Änderung dieses Anteils (p-Wert = 0,432). Die Werte der Schwangerschaftsverlängerung in diesem Kollektiv sind bei den Frauen mit Tokolyse nicht signifikant unterschiedlich zu den Werten der Frauen ohne Tokolyse (41 Tage vs. 34 Tage, p-Wert = 0,286). Wie

entscheidend dennoch dieser Grenzwert für den klinischen Alltag ist, wird deutlich in der Betrachtung der Frühgeburtenraten bei den Patientinnen, die nach klinischer Einschätzung keine Tokolyse benötigen. Während es bei den Frauen mit einer Cervixlänge von mehr als 20 mm ohne Tokolyse in 18% der Fälle zu einer Frühgeburt kam, waren es bei den Frauen mit ≤ 20 mm Cervix knapp 59%. Beim bestehenden Patientengut und unter dem bisherigen Therapieschema der Frauenklinik des JWK ist die Cervixlänge als ein guter Parameter für das Therapieansprechen anzusehen. Dabei scheint für diese Klinik eine Cervixlänge von 20 mm ein realistischer Grenzwert mit prognostischer Aussagekraft zu sein. Zudem kann diskutiert werden, ob eine Erweiterung der Tokolyse-Indikation bei Unterschreitung des Cut-off-Wertes von 20 mm im JWK sinnvoll wäre, vor allem im Hinblick auf die deutlich gesteigerte Frühgeburtenrate bei Patientinnen mit einer Cervixlänge von ≤ 20 mm ohne Tokolyse. Es bedarf aber noch weiterer Untersuchungen von randomisierten Subgruppen, um die Relevanz einer Cervixinsuffizienz individuell besser einschätzen zu können und so die Erstellung angepasster Therapiestandards voranzutreiben. Ansätze dafür fehlen in den Leitlinien bisher gänzlich und die vorliegenden Studien haben noch keine aussagekräftigeren Resultate vorzuweisen, als dass damit eine Beeinflussung der neuen Leitlinien zu erwarten wäre.

Eine weitere Unterscheidung des Kollektivs gelingt durch die Ergebnisse des cervikalen Abstriches, der unter Spiegeleinstellung durchgeführt wird. In der geburtshilflichen Klinik des JWK wurde in 90% der Fälle bei den Frauen aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) und II (24+0 bis 33+6 SSW) ein Abstrich entnommen. Dabei zeigt sich, dass bei über 30% eine cervikale Fehlbesiedelung nachgewiesen werden kann (vgl. Tab. 12). Ein Nachweis von Streptokokken der Gruppe B kommt bei Schwangeren zu 10% - 30% vor und die Häufigkeit einer bakteriellen Vaginose wird bei Schwangeren mit 10% - 20% angegeben (70). Verglichen mit diesen Zahlen liegt das betrachtete Kollektiv von Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen nicht deutlich außerhalb des Gesamtdurchschnitts aller Schwangeren, vor allem unter der Berücksichtigung, dass in der Datenerhebung nicht nur typische Erreger der bakteriellen Vaginose erfasst werden. In den Leitlinien wird eine lokale Sanierung der Vaginose bei Schwangeren empfohlen und im Falle einer positiven Frühgeburtsanamnese wird sogar die systemische

Antibiotikatherapie diskutiert (11). Es ist in 60% der Fälle eine lokale Behandlung aus der Dokumentation ableitbar. Eine qualitative Beurteilung des Therapieerfolges, zum Beispiel anhand eines Kontrollabstriches, ist aufgrund der Datenlage allerdings nicht möglich. Diese Behandlungsrate ergibt sich aus der Betrachtung aller Fälle mit einem positiven Abstrichergebnis und ist unabhängig von der Aufnahmediagnose und vom Schwangerschaftsalter. Bei allen 22 Patientinnen, die zusätzlich eine Frühgeburt in ihrer Vorgeschichte haben, kann keine systemische Antibiotikatherapie aus den Akten nachvollzogen werden. Dieses Ergebnis entspricht der bestehenden Skepsis gegenüber der systemischen Antibiotikagabe in der Therapie der lokalen Infektionen, die in der geltenden Lehrmeinung weiterhin Patientinnen mit besonders schwerem Verlauf bzw. Fällen im Rahmen von Studien vorbehalten ist (29). Neueste Studienergebnisse beziehen sich hauptsächlich auf die lokale und systemische Therapie der Vaginose vor dem Auftreten von Frühgeburtsbestrebungen. Bisher zeigte sich keine Verbesserung der Frühgeburtenrate oder ein geringeres Risiko für einen vorzeitigen Blasensprung (11). Inwieweit eine antibiotische Therapie den Verlauf und das Outcome einer Schwangerschaft mit bereits bestehenden Frühgeburtsbestrebungen beeinflusst, ging aus den Studienergebnissen allerdings nicht hervor. Eine lokale Behandlung bei einem positiven Keimnachweis und bestehenden Frühgeburtsbestrebungen führt, entsprechend der Daten aus der Frauenklinik des JWK, nicht zu einem signifikant unterschiedlichen Risiko für eine Frühgeburt im Vergleich zu einem positiven Keimnachweis ohne Behandlung (OR = 0,62, CI = 0,33 - 1,16, p-Wert = 0,133). Die erhobenen Daten lassen zudem keinen Rückschluss darauf zu, dass Patientinnen mit einem positiven Abstrichergebnis ein signifikant höheres Risiko für eine der Aufnahmediagnosen haben. Auch die generelle Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt ist in der Patientengruppe mit einem positiven Keimnachweis nicht signifikant größer (OR = 1,353, CI = 0,903 - 2,028, p-Wert = 0,143) und die Werte der Schwangerschaftsverlängerung weisen keinen relevanten Unterschied auf ($M = 40$ vs. $M = 40$, p-Wert = 0,987). Es gibt in diesem Kollektiv folglich keine Form der Frühgeburtsbestrebung, die direkt mit einer vaginalen Fehlbesiedelung in Verbindung steht (vgl. Tab. 13). Der Zusammenhang zwischen einer vaginalen Fehlbesiedelung und der Entstehung von Frühgeburtsbestrebungen bzw. der Entbindung vor der vollendeten 37. SSW ist seit langem bewiesen. In diesem

Punkt scheinen sich allerdings die Resultate der erhobenen Daten von den Ergebnissen in der Literatur zu unterscheiden. Betrachtet man jedoch die einzelnen Studiendesigns, dann wird deutlich, dass oft spezielle qualitative und quantitative Fragestellungen das Ziel der Analysen bezüglich vaginaler Fehlbesiedelungen sind, die es ermöglichen, einen Einfluss auf die Frühgeburtlichkeit nachzuweisen. Es wurden genaue Untersuchungen der Bakterienarten, der Bakterienkombinationen und der Bakterienmengen durchgeführt, um zu zeigen, welche Konstellationen ein erhöhtes Risiko aufweisen. Beispielsweise hatten Patientinnen mit einer simultanen Besiedlung von Ureaplasmen und Mycoplasmen deutlich häufiger ein niedrigeres Gestationsalter bei der Entbindung als Patientinnen mit nur einem der beiden Keime (62). Außerdem wurde gezeigt, dass eine relevante Keimlast durch *Gardnerella vaginalis* ab 10^9 DNA-Kopien/ml im Vaginalsekret beginnt. Den größten prädiktiven Wert für eine vorzeitige Entbindung scheint laut einer Studie allerdings eine Besiedlung mit *Atrobium vaginae* in Höhe von mindestens 10^8 DNA-Kopien/ml zu haben (10). Es wird deutlich, dass die einzelnen Studiendesigns sehr speziell und fallbezogen angelegt sind, was unter anderem der Grund dafür sein kann, dass der Einfluss einer vaginalen bzw. cervikalen Fehlbesiedelung auf das Frühgeburtenrisiko in einer allgemeineren Datenerhebung nicht abgebildet wird.

8.2 Bewertung der Therapie

8.2.1 Antibiotika

In den zuvor differenzierten Gruppen des Kollektivs werden einige Verlaufsvariablen diskutiert, die maßgeblich abhängig von der Therapie sind. Im Gesamtkollektiv und in Gruppe II (24+0 bis 33+6 SSW) ist die Induktion der Lungenreife, die am häufigsten eingesetzte Maßnahme. Die Antibiotikatherapie ist dagegen die häufigste Behandlungsmethode in den Gruppen I (20+0 bis 23+6 SSW) und III (34+0 bis 36+6 SSW) (vgl. Tab. 14). Dies entspricht der Tatsache, dass der vorzeitige Blasensprung, als Hauptindikation für eine Antibiose, die häufigste Aufnahmediagnose in Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) und die am meisten aufgetretene Verlaufsdiagnose in Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) ist (vgl. Abb. 3 und Abb. 4). Mehr als die Hälfte aller Antibiotikaeinsätze lassen sich durch einen vorzeitigen Blasensprung erklären. Anders ausgedrückt wird der vorzeitige Blasensprung bei Aufnahme im Gesamtkollektiv insgesamt zu etwa 75% antibiotisch abgedeckt. Entsprechend der bisherigen Leitlinie ist bei allen Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung vor der 37. SSW eine Antibiotikatherapie indiziert. Bei den Frauen aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) und II (24+0 bis 33+6 SSW) findet sich auch zu 95% eine antibiotische Abdeckung. Die Patientinnen aus Gruppe III erhalten dagegen nur in 61% der Fälle eine Antibiose. Dementsprechend ist es vor allem Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW), die dazu beiträgt, dass sich in der Zusammenschau aller Gruppen nur in drei Viertel der Fälle ein vorzeitiger Blasensprung mit einer Antibiotikatherapie in Verbindung bringen lässt. Eine Erklärung für diesen Gruppenunterschied könnte sein, dass die Frauen mit einem vorzeitigem Blasensprung nach der 34. SSW vermehrt direkt entbunden haben, weshalb es präpartal nicht mehr zu einer antibiotischen Therapie kam. Diese Vermutung wird bestärkt durch die Tatsache, dass in Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) im Mittel nur eine Schwangerschaftsverlängerung von knapp vier Tagen möglich war (vgl. Tab. 24). Bei Betrachtung der Patientinnen aus dieser Gruppe mit vorzeitigem Blasensprung und ohne Antibiose lag die Schwangerschaftsverlängerung sogar immer unter 24 Stunden. Auch in den aktuellsten Metaanalysen zu diesem Thema wird eine generelle Antibiose beim Auftreten eines vorzeitigen Blasensprunges empfohlen (56). Anders als die deutsche Leitlinie urteilt die Cochrane-Analyse

allerdings über das Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung nach der 35. SSW. Es wird darauf hingewiesen, dass im Hinblick auf vermehrte Resistenzentwicklung bei insgesamt niedrigerem Infektionsrisiko nach der 35. SSW eine generelle Antibiotikatherapie diskutiert werden sollte (112). Die Daten aus der Frauenklinik des JWK liefern hingegen Hinweise darauf, dass eine kritische Beurteilung dieses Vorgehens durchaus angebracht ist. Betrachtet man das Outcome eines antibiotisch therapierten bzw. eines nicht antibiotisch therapierten Blasensprunges zwischen Patientinnen nach der 34. SSW, dann zeigen sich signifikante Unterschiede. Nach antibiotischer Therapie eines vorzeitigen Blasensprunges ab der 35. SSW ist die Wahrscheinlichkeit größer, dass das Kind nicht in die Kinderklinik verlegt werden muss (OR = 1,760, CI = 0,90 - 3,44, p-Wert = 0,096). Insgesamt scheint es unwahrscheinlich, dass sich ein restriktiverer Antibiotikaeinsatz bei einem vorzeitigem Blasensprung nach der 34. SSW durchsetzen wird, weil die Unbedenklichkeit dieses Vorgehens, wie es in der Cochrane-Metaanalyse evaluiert wurde, erst durch weitere randomisierte Studien belegt werden muss.

Ein anderer Punkt in der Diskussion über Antibiotika in der Therapie von Frühgeburtsbestrebungen ist das Vorgehen bei vorzeitigen Wehen. Während, wie beschrieben, die Studien eine antibiotische Prophylaxe bei vorzeitigem Blasensprung befürworten, wird die Antibiotikaprophylaxe bei vorzeitigen Wehen unabhängig vom Gestationsalter in der Literatur und in den Leitlinien vermehrt kritisch betrachtet (38). Grund dafür sind maßgeblich die Langzeitergebnisse des ORACLE trials, die gezeigt haben, dass der Einsatz als Infektionsprophylaxe bei vorzeitigen Wehen in Zusammenhang mit Langzeitschäden bei den Kindern steht (59). Es wurde beschrieben, dass im Alter von sieben Jahren Zerebralparesen und funktionelle Behinderungen signifikant häufiger bei den Kindern auftraten, deren Mütter bei vorzeitigen Wehen ohne Infektionszeichen ein Antibiotikum erhalten haben. Insgesamt war das absolute Risiko für diese Ereignisse allerdings gering und es ergab sich eine Number needed to harm von 79 Patientinnen unter einer Therapie mit Beta-Laktam-Antibiotika (59). Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass bei konsequenter antibiotischer Abdeckung die Infektionsrate der Mütter signifikant niedriger war. Dementsprechend ist die richtige Nutzen-Risiko-Abwägung entscheidend. Bisher gibt es keine aussagekräftigen Kriterien, die eine

subklinische Infektion bei Schwangeren identifizieren können. Solche Marker wären aber essentiell, um zu unterscheiden, bei welchen Patientinnen ein Verzicht auf eine antibiotische Prophylaxe gegebenenfalls möglich wäre und welche Patientinnen davon insgesamt einen Vorteil hätten. In der Frauenklinik des JWK wird bei Patientinnen, die ausschließlich vorzeitige Wehen bei Aufnahme haben, keine antibiotische Prophylaxe angesetzt. Die Zahlen zeigen aber, dass knapp ein Drittel dieser Frauen eine Antibiose im Verlauf erhalten hat. In diesem Zusammenhang ergibt eine Signifikanztestung eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt (OR = 2,438, CI = 1,39 - 4,27, p-Wert = 0,002*), eine Verlegung in die Kinderklinik (OR = 2,50, CI = 1,43 - 4,34, p-Wert = 0,001*) und die Entwicklung eines vorzeitigen Blasensprunges im Verlauf (OR = 4,423, CI = 2,464 - 7,94, p-Wert = <0,001*) bei Patientinnen, die eine Antibiose erhalten. Vor diesem Hintergrund scheint die Annahmen berechtigt, dass eine prophylaktische Gabe vor Entstehung eines klinisch inapparenten Infektes sinnvoll ist, auch wenn die Studien den kindlichen Langzeitfolgen bisher mehr Bedeutung beimessen.

Penicilline (Penicillin, Ampicillin) sind die am häufigsten verwendete Antibiotikaklasse in der Geburtshilfe des JWK. Die Leitlinien empfehlen sie für die Anwendung bei vorzeitigem Blasensprung und beim Nachweis von Streptokokken der Gruppe B. Aktuelle Analysen der Studienlage liefern keine neuen Erkenntnisse über etwaige Vorteile oder neue Nebenwirkungen der erwähnten Präparate, weshalb eine Änderung der Leitlinie in diesem Punkt nicht zu erwarten ist (56). Die Darstellung der Anzahl an Antibiotikagaben in einem Boxplot zeigt deutlich einen abnehmenden Trend der applizierten Medikamente mit steigendem Gestationsalter (vgl. Abb. 8). Dass dieser Trend zwischen den Aufnahmegruppen signifikant ist, zeigt auch der U-Test ($M = 20$ Gaben in Gruppe I vs. $M = 10$ Gaben in Gruppe II, p-Wert = <0,001*; $M = 10$ Gaben in Gruppe II vs. $M = 3$ Gaben in Gruppe III, p-Wert = <0,001*). Da in Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) ein vorzeitiger Blasensprung häufiger ist und mehr Verlaufsdiaagnosen aufgetreten sind als in den anderen beiden Gruppen, ist eine höhere Anzahl an Antibiotikagaben in diesem Fall plausibel. Es ist außerdem anzunehmen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Komplikationen im Verlauf des stationären Aufenthalts steigt und mit einer höheren Anzahl an Antibiotikagaben assoziiert ist. Dementsprechend erklären die deutlich kürzere Verweildauer bzw. die kürzere Zeitspanne bis zur

Geburt, wie sie in Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) vorliegen, ebenfalls eine niedrigere Anzahl an Antibiotikagaben. Somit liefern die Daten einen Hinweis darauf, dass die Dauer der antibiotischen Therapie bzw. die Anzahl der Antibiotikagaben maßgeblich durch den Entbindungszeitpunkt bestimmt werden. Dennoch zeigt sich wider Erwarten, dass bezüglich der Antibiotikagaben kein Unterschied zwischen Patientinnen mit einer Frühgeburt und Patientinnen ohne Frühgeburt besteht ($M = 9$ Gaben vs. $M = 8$ Gaben, p -Wert = 0,453), obwohl sich die mittlere Schwangerschaftsverlängerung zwischen diesen Gruppen deutlich unterscheidet ($M = 14$ Tage vs. $M = 64$ Tage). Gleichzeitig lässt sich nachweisen, dass Frauen, deren Schwangerschaft um mehr als sieben Tage verlängert werden kann, und Frauen, die den Gruppenwechsel erreichen, signifikant häufiger eine höhere Anzahl an Antibiotikagaben erhalten (vgl. Tab. 15). Zudem zeigt die Signifikanztestung, dass die Wahrscheinlichkeit für diese Ereignisse relevant höher ist, wenn eine antibiotische Therapie für mindestens vier Tage verabreicht werden kann (vgl. Tab. 16). Zusammenfassend zeigt sich, trotz vermutlich gelegentlicher Limitierung der antibiotischen Therapie durch eine vorzeitige Entbindung, ein positiver Trend bezüglich einer häufigeren Schwangerschaftsverlängerung um sieben Tage und eines Gruppenwechsels durch eine ausreichende antibiotische Abdeckung. In dieser Betrachtung ist wichtig zu bedenken, dass jede Form der Antibiotikatherapie für unterschiedliche Indikationen mit in die Ergebnisse einfließt.

Laut Literatur sollte die Therapie bei nachgewiesenen Streptokokken der Gruppe B für den Zeitraum der Geburt erfolgen. Bei einer bakteriellen Vaginose wird eine Therapiedauer von einer Woche empfohlen. Die Leitlinien machen keine Aussage darüber, wie lange eine prophylaktische Therapie bei vorzeitigem Blasensprung erfolgen sollte. Bisherige Ergebnisse zeigen, dass eine Therapie über drei Tage (12 Gaben) keine Nachteile gegenüber einer Therapie hat, die sieben Tage (28 Gaben) dauert, bei einer gleichen Rate an Schwangerschaften, die um mindestens sieben Tage verlängert werden konnten (56). Trotzdem sind die Studienergebnisse bisher nicht ausreichend für eine valide Aussage über die optimale Länge einer Antibiotikatherapie bei vorzeitigem Blasensprung. Eine Empfehlung ist daher auch in den kommenden Leitlinien nicht zu erwarten. Betrachtet man im Kollektiv des JWK nur die Patientinnen mit einem vorzeitigem

Blasensprung, dann weist die Gruppe mit einer Antibiotikatherapie über mindestens vier bis maximal sieben Tage eine mehr als doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaftsverlängerung um mindestens eine Woche auf (OR = 2,706, CI = 1,30 - 5,61, p-Wert = 0,007*). Dieses Resultat widerspricht zwar den Ergebnissen der Cochrane-Analyse, ist aber deutlich signifikant und lässt sich auch in der Subgruppenbetrachtung bestätigen. Ein Einfluss auf die Ereignisse „Gruppenwechsel“ und „Frühgeburt“ lässt sich in diesem Kollektiv durch eine unterschiedliche Therapiedauer nicht nachweisen. Insgesamt belegen die Zahlen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subgruppen einen positiven Einfluss der mindestens viertägigen Antibiose auf das mittelfristige Outcome. Diskussionswürdig ist allerdings die Tatsache, dass in den Testungen des Gesamtkollektivs (OR = 2,051, CI = 1,01 - 4,15, p-Wert = 0,044*) und in den Testungen der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung (OR = 3,333, CI = 1,36 - 8,17, p-Wert = 0,006*) auch das Risiko für eine Verlegung in die Kinderklinik signifikant erhöht ist, wenn die Dauer der Antibiose drei Tage überschreitet. Eine Erklärung dafür kann sein, dass subklinische Infektionen, die unter antibiotischer Abdeckung nicht apparent werden, zu einem schlechteren kindlichen Outcome führen. Die reine Verlegungsrate bietet allerdings keinen direkten Aufschluss über eine eventuelle Gefährdung des Kindes und Studien beschreiben keinen Nachteil bezüglich neonataler Morbidität und Mortalität durch eine längere Antibiotikatherapie (56). Dennoch liefern die Zahlen Hinweise darauf, dass aufgrund dieses Risikos individuell evaluiert werden sollte, in welchen Situationen tatsächlich eine längere Antibiotikatherapie sinnvoll ist, wenn man davon ausgeht, dass sich dadurch eine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine mindestens einwöchige Schwangerschaftsverlängerung ergibt. Dies wäre beispielsweise bei Patientinnen der Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) der Fall, bei denen die Schwangerschaftsverlängerung ein primäres Ziel ist und bei deren Kindern das Risiko für einen Aufenthalt in der Kinderklinik schon aufgrund des Gestationsalters erhöht ist. Eine gegensätzliche Situation findet sich dagegen bei Patientinnen aus Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW). Anhand der Datenanalyse wird deutlich, dass bei der antibiotischen Therapie die Dauer einen therapeutischen sowie prognostischen Wert hat und gegebenenfalls in Abhängigkeit vom Gestationsalter und den Begleitumständen variieren sollte.

8.2.2 Tokolyse

Zur tokolytischen Therapie wird in der Frauenklinik des JWK, wie auch bundesweit, vielfach das Betamimetikum Fenoterol verwendet (89). Es wird hauptsächlich in der Bolustokolyse eingesetzt, kommt aber in einigen Fällen auch als Dauertokolyse zum Einsatz. Die geltenden Leitlinien empfehlen nicht direkt die Applikation als Bolus, aber weisen auf die geringere Nebenwirkungsrate bei dieser Form der Therapie hin. In Studien wird die Dauertokolyse deutlicher abgelehnt, da sie gegenüber der gepulsten Tokolyse mehr Nebenwirkungen gezeigt aber nicht mehr Vorteile erbracht hat (52). Darüber hinaus befassen sich die aktuellen Forschungen auch mit vielen Alternativen zu den etablierten Betamimetika. Dabei wiesen vor allem die Oxytocinrezeptorantagonisten, wie das Atosiban, die überzeugendsten Ergebnisse auf. Sie zeigten eine deutlich bessere Verträglichkeit und standen dabei in ihrer Wirkung den Betamimetika nicht nach (97). Diese Resultate werden auch in der deutschen Leitlinie erwähnt, dennoch sind diese Substanzen nur als Ausweichpräparate empfohlen. Dies ist hauptsächlich den höheren Kosten der Oxytocinrezeptorantagonisten geschuldet. Auch in diesem Bereich belegten neuere Studien, dass Atosiban nicht kostenintensiver ist, wenn man die Vorteile durch weniger Nebenwirkungen und kürzere Hospitalisierung als Faktoren mitberücksichtigt (111). Auch wenn die Aussagekraft dieser Studien noch diskussionswürdig ist, konnte die Datenqualität in den letzten Jahren insgesamt deutlich gesteigert werden. Dies könnte dazu führen, dass die Empfehlungen in den kommenden Leitlinien mehr zu Gunsten der Oxytocinrezeptorantagonisten ausfallen. Der Kenntnisstand über die restlichen Präparate, die in Deutschland nicht zugelassen sind, konnte ebenfalls entscheidend verbessert werden. Dabei wurden Vorteile für geringere Frühgeburtenraten durch Nifedipin sowie Indometacin gezeigt und die Wirksamkeit von NO-Donatoren entkräftet (40, 61, 63). Trotz guter Effektivität der Kalziumkanalblocker und der Prostaglandininhibitoren ist eine deutlichere Empfehlung für die entsprechenden Substanzen in den kommenden Leitlinien nicht zu erwarten, weil sich an ihrem Zulassungsstatus noch nichts geändert hat.

Bezogen auf die Therapiedauer der Tokolyse lässt sich aus den Daten ableiten, dass man sich in der Frauenklinik des JWK an messbarer und empfundener Wehentätigkeit orientiert. Während eine tokolytische Therapie in den Leitlinien nur

über 48 Stunden empfohlen wird, wird im betrachteten Kollektiv die Tokolyse so lange eingesetzt bis keine Wehen mehr nachweisbar sind, die Patientinnen unter der Geburt sind oder die 34. SSW erreicht ist. Es wird oft mit einer schrittweisen Dosisreduzierung gearbeitet, aber auch ein erneutes Ansetzen der Therapie oder eine Eskalation der Dosis kommt zum Einsatz. Nur wenn die Wehen innerhalb der ersten 48 Stunden sistieren, wird die Therapie nach zwei Tagen beendet. Insgesamt entsteht durch dieses Vorgehen eine mittlere Tokolysedauer von 9 Tagen ($M = 216$ Stunden). Im Gegensatz zu den Antibiotikagaben unterscheiden sich die Aufnahmegruppen in der Tokolysedauer nicht relevant ($M = 244$ Stunden in Gruppe I vs. $M = 214$ Stunden in Gruppe II, p -Wert = 0,461). Prinzipiell würde man bei dem Vorgehen im JWK allerdings einen ähnlichen Trend erwarten wie bei der antibiotischen Therapiedauer (vgl. Abb. 8). In Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) wird eine tokolytische Therapie praktisch aber nicht eingesetzt, da diese ab der 34. SSW gemäß Studienlage und Leitlinienstandard nicht indiziert ist. Eine Tokolyse vor der 24.SSW wird ebenfalls in den Leitlinien nicht empfohlen und ist in der Praxis eine sehr individuelle Entscheidung, die gemeinsam durch Ärzte und betroffene Elternpaare getroffen werden muss und die oft auch im Verlauf reevaluiert wird. Dies könnte eine Begründung dafür sein, dass in Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW), trotz längerer Latenz bis zu Entbindung, eine nicht signifikant längere Tokolysedauer vorliegt. Deutliche Unterschiede bezüglich Dauer und Outcome bestehen hingegen zwischen den Patientinnen, die eine Tokolyse maximal über 48 Stunden erhalten haben und denen, die eine Tokolyse länger als 48 Stunden erhalten haben (vgl. Tab. 17 und Tab. 18). Bei einer Tokolysedauer von mehr als 48 Stunden ist die Wahrscheinlichkeit für eine mindestens einwöchige Schwangerschaftsverlängerung und einen Gruppenwechsel sehr viel größer. Gleichzeitig zeigt sich ein geringeres Risiko für eine Frühgeburt und für eine Verlegung des Kindes in die Kinderklinik. Diese Ergebnisse entsprechen einer ebenfalls retrospektiv durchgeführten Datenauswertung aus dem Jahre 2012 von C. P. Plummer (83). Hierbei wurde ebenfalls eine signifikant längere Schwangerschaftsdauer unter einer Tokolyse von mehr als 48 Stunden beschrieben. In weiteren Subgruppenbetrachtungen des Kollektivs im JWK wird allerdings deutlich, dass bestimmte Risikokonstellationen das Outcome verändern. Im Kollektiv von Patientinnen mit vorzeitigen Wehen und einer Cervixlänge ≤ 20 mm zeigen sich durch eine prolongierte Tokolyse zwar noch höhere

Wahrscheinlichkeiten für eine mindestens einwöchige Schwangerschaftsverlängerung (OR = 11,143, CI = 2,51 - 49,49, p-Wert = 0,002*) und einen Gruppenwechsel (OR = 11,733, CI = 2,24 - 61,50, p-Wert = 0,002*), aber ein Einfluss auf die Frühgeburtenrate oder die Rate an Verlegungen in die Kinderklinik ist statistisch nicht nachweisbar. In der Subgruppe von Frauen, die in der Anamnese mindestens eine Frühgeburt aufweisen, lässt sich nur noch eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine Schwangerschaftsverlängerung um mindestens sieben Tage beschreiben (OR = 12,500, CI = 1,20 - 130,61, p-Wert = 0,027*), und für die anderen betrachteten Outcome-Variablen zeigen sich keine Gruppenunterschiede durch eine unterschiedliche Tokolyse-dauer. Insgesamt zeigt sich eine gute Effektivität der Tokolyse bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung über 48 Stunden hinaus. Es wird aber auch deutlich, dass sich in gewissen Risikogruppen, wie sie hier exemplarisch beschrieben werden, nur kurzfristige Ziele realisieren lassen ohne die Frühgeburtenrate zu verändern. Zudem bleibt fraglich, welches Ergebnis sich auch ohne prolongierte Tokolyse im Gesamtkollektiv erzielen ließe, vor allem unter Berücksichtigung des geringeren Nebenwirkungspotentials der begrenzten Tokolyse. Die Datenanalyse verdeutlicht, dass eine universelle Empfehlung bezüglich einer effektiven Tokolyse schwierig zu generieren sein wird. Die neuste Studienlage zeigt keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich einer veränderten Tokolyse-dauer im Vergleich zu den bisher angesetzten 48 Stunden. In den letzten Jahren befassten sich allerdings erste Untersuchungen mit einer angepassten Dauer für Subgruppen. Überzeugende Ergebnisse, die einen Beitrag zu neuen Leitlinien darstellen könnten, sind bis heute aber nicht vorhanden.

8.2.3 Induktion der fetalen Lungenreifung

Bei der Mehrheit der Patientinnen des Gesamtkollektivs (68%) wird eine Therapie zur Induktion der fetalen Lungenreife eingeleitet. Dafür wird ausschließlich Betamethason verwendet, aber es kommen zwei verschiedene Applikationsschemata zum Einsatz. Die Leitlinien legen eine Therapie mit zweimal 12 mg Betamethason im Abstand von 24 Stunden nahe. In der geburtshilflichen Klinik des JWK wird vereinzelt ebenfalls ein Schema mit viermal 6 mg alle 12 Stunden angewendet. Laut Studienlage gibt es keinen Unterschied zwischen diesen beiden Darreichungsformen der Steroide. Auch in der Debatte über ein zu

präferierendes Steroid gibt es keine klaren Angaben, weil sowohl Beta- als auch Dexamethason in gewissen Punkten Vor- und Nachteile zeigen (12). Dementsprechend sind in naher Zukunft keine Änderungen des geltenden Standards zu erwarten. Die aktuellste Cochrane Metaanalyse kommt zwar zu dem Schluss, dass sich durch einen zweiten Zyklus nach sieben Tagen das Outcome der Kinder bezüglich pulmonaler Komplikationen und Mortalität verbessern lässt im Vergleich zu denen mit nur einem applizierten Zyklus. Gleichzeitig wird aber darauf hingewiesen, dass weitere Studien benötigt werden, um Langzeitergebnisse zu erhalten. Eine direkte Empfehlung in den neuen Leitlinien ist deshalb unwahrscheinlich (21).

Eine Wirkung von Kortikosteroiden auf die Entwicklung der kindlichen Lunge wurde durch Studien für den Zeitraum von 26+0 SSW bis 34+0 SSW nachgewiesen. Vereinzelt berichteten Studien ebenfalls über einen Effekt der Therapie vor Ende der 26. SSW bzw. 24. SSW, aber Einigkeit über den frühesten Zeitpunkt, an dem ein Therapiebeginn sinnvoll ist, besteht nicht (78, 109). In den deutschen Leitlinien wird eine Induktion der Lungenreife nach der 24+0 SSW empfohlen. Aus den erhobenen Daten der Frauenklinik des JWK geht hervor, dass fast zwei Drittel der Frauen aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) und 96% der Frauen aus Gruppe II (24+0 bis 33+6 SSW) die Therapie erhalten haben. In Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) erhalten nur drei Patientinnen (2%) eine Therapie zur fetalen Lungenreife. Insgesamt zeigt sich, dass ein Anteil von 90% aller Frauen mit Tokolyse gleichzeitig eine fetale Lungenreife-Therapie bekommen. Bei den restlichen 10% ist anzunehmen, dass eine schnell fortschreitende Frühgeburt oder ein beginnendes AIS der Grund für die fehlende Lungenreife-Induktion ist. Die Daten ergeben aber ebenfalls, dass von allen Patientinnen, die Kortikosteroide bekommen, nur 61% zusätzlich eine Tokolyse erhalten. Der aktuelle Stand der Studien besagt, dass eine wehenhemmende Therapie die Möglichkeit besitzt bzw. hauptsächlich dem Ziel dient, eine Lungenreife-Induktion zu ermöglichen (73). Dementsprechend wird in den konkreten Handlungsempfehlungen der Leitlinien die Tokolyse auch nur für den Zeitraum und in Kombination mit der Lungenreife-Therapie empfohlen. Somit erhalten fast alle Frauen mit einer Tokolyse auch eine Therapie zur Lungenreife-Induktion. Besteht allerdings keine Indikation für eine wehenhemmende Therapie, kommt im klinischen Alltag des JWK in 39% der Fälle

eine Lungenreife-Therapie ohne Tokolyse zum Einsatz (vgl. Abb. 7). Es konnte in 90% der Fälle eine vollständige Applikation der Lungenreife-Therapie erreicht werden. Während bei jeder Form der Frühgeburtsbestrebung, mit potentieller Gefährdung des Feten durch vorzeitige Entbindung, der Einsatz einer Lungenreife-Therapie indiziert ist, gibt es strengere Indikationen für die medikamentöse Wehenhemmung. Diese werden in den Leitlinien zwar auch benannt, kommen aber in den dargestellten Abläufen nicht eindeutig zur Geltung. Die evaluierten Klinikabläufe des JWK zeigen, wie differenziert der Umgang mit unterschiedlichen klinischen Konstellationen sein muss und lassen darauf schließen, dass die Erfahrung des Personals ein wichtiger Faktor in der Behandlung von Frühgeburtsbestrebungen ist. Darüber hinaus lässt sich ableiten, dass eine allgemeine Leitlinie, die das Vorgehen bei Frühgeburtsbestrebungen möglichst umfassend behandeln möchte, sowohl die einzelnen Komponenten der Therapie als auch den Gesamtablauf berücksichtigen muss, um einen einheitlichen Algorithmus zu etablieren.

Die Patientinnen des Kollektivs, bei denen nach dem Standard der Frauenklinik ein Antibiotikum oder eine Tokolyse angezeigt ist, zeigen eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Verbleib in ihrer Aufnahmegruppe („AB“ OR = 0,207, CI = 0,13 - 0,41, p-Wert = <0,001*; „Toko“ OR = 0,373, CI = 0,22 - 0,62, p-Wert = <0,001*) und für häufigere Frühgeburten („AB“ OR = 4,346, CI = 2,78 - 6,80, p-Wert = <0,001*; „Toko“ OR: 2,450, CI = 1,60 - 3,75, p-Wert = <0,001*). Außerdem haben ihre Kinder eine größere Wahrscheinlichkeit für einen Aufenthalt in der Kinderklinik („AB“ OR = 4,346, CI = 2,78 - 6,80, p-Wert = <0,001*; „Toko“ OR = 1,940, CI = 1,27 - 2,96, p-Wert = <0,001*). Anders ist es bei den Frauen, die eine Lungenreife-Induktion erhalten. Sie schaffen signifikant häufiger den Gruppenwechsel (OR = 7,243, CI = 3,80 - 13,80, p-Wert = <0,001*) und haben ein geringeres Risiko für eine Frühgeburt (OR = 0,197, CI = 0,09 - 0,42, p-Wert = <0,001*) und somit für eine Verlegung ihres Kindes in die Kinderklinik (OR = 0,169, CI = 0,08 - 0,37, p-Wert = <0,001*). Der gleiche Trend zeigt sich auch beim Gewicht der Neugeborenen. Die Kinder sind im Schnitt 500 g leichter, wenn eine antibiotische Therapie (2200 g vs. 2900 g, p-Wert = <0,001*) oder eine Tokolyse (2500 g vs. 2800 g, p-Wert = <0,001*) bei der Mutter notwendig ist. Währenddessen sind die Kinder der Frauen mit Lungenreife-Therapie häufiger

deutlich schwerer (2700 g vs. 1800 g, p-Wert = <0,001*). Das durchschnittlich bessere Outcome dieser Patientensubgruppe ist Ausdruck einer klinischen Risikoselektion, aber unterstreicht gleichzeitig den Erfolg der oben beschriebenen Vorgehensweise bei der Indikationsstellung. Frauen mit einem weniger gravierenden Aufnahmebefund, bei denen keine weitere Therapieindikation zusätzlich zur Lungenreife-Induktion besteht, scheinen in dieser Patientensubgruppe konzentriert zu sein, was den oben beschriebenen Effekt hervorruft. Andererseits lässt sich nicht nachweisen, inwieweit eine jegliche Therapie an sich dazu beiträgt, dass sich diese Resultate ergeben. Die Reduktion der maternalen Belastungssituation ist zum Beispiel ebenfalls als einflussnehmender Faktor denkbar, der schon alleine durch die Hospitalisierung bedingt sein könnte. Dies lässt sich anhand der vorhandenen Daten nicht bestätigen, weil keine entsprechenden Variablen erhoben werden konnten. Zur Überprüfung der oben beschriebenen Vermutung und zur Testung der Therapieeffektivität wurde eine Signifikanzanalyse in den Diagnose-Subgruppen durchgeführt. Im Kollektiv der Frauen mit vorzeitigen Wehen ist die Wahrscheinlichkeit für einen Gruppenwechsel durch eine Tokolyse signifikant erhöht (OR = 1,625, CI = 1,05 - 2,52, p-Wert = 0,029*) und das Risiko für eine Frühgeburt (OR = 1,227, CI = 0,81 - 1,87, p-Wert = 0,340) und einen Aufenthalt in der Kinderklinik (OR = 1,440, CI = 0,95 - 2,19, p-Wert = 0,088) ist nicht signifikant gesteigert. Darüber hinaus zeigt sich im Kollektiv der Frauen mit einem vorzeitigen Blasensprung, dass bei antibiotischer Therapie die Wahrscheinlichkeit für einen Gruppenwechsel signifikant steigt (OR = 6,578, CI = 0,84 - 51,42, p-Wert = 0,043*) und dass eine nicht signifikante Reduktion der Frühgeburtenrate zu erreichen ist (OR = 0,546, CI = 0,062 - 4,829, p-Wert = 1,00). Eine Tokolyse bewirkt in diesem Kollektiv, im Vergleich zum Gesamtkollektiv, eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Wechsel der Gruppe (OR = 2,719, CI = 0,94 - 7,83, p-Wert = 0,056) und führt zu einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt (OR = 0,287, CI = 0,05 - 1,45, p-Wert = 0,133). Auch wenn einige Ergebnisse nicht signifikant sind, besteht doch ein deutlicher Unterschied zu der Testung im Gesamtkollektiv, der auf die Effektivität des Therapiepfades im entsprechenden Kollektiv hinweist. Zur Bewertung des Einflusses der Therapieformen auf eine Frühgeburt wurde zusätzlich eine Regressionsanalyse durchgeführt, die alle drei Hauptsäulen der Behandlung als maßgebliche Faktoren

für dieses Ereignis identifiziert. Die größte Relevanz hat entsprechend der p-Werte (p-Wert = $<0,001^*$) in diesem Modell die antibiotische Therapie, die eine vierfach höhere Wahrscheinlichkeit hat mit einer Frühgeburt assoziiert zu sein (vgl. Tab. 20).

8.2.4 Ergänzende Therapiemaßnahmen

In der Frauenklinik des JWK werden in einigen Fällen additive Maßnahmen ergriffen, um den gängigen Therapieablauf zu unterstützen. Dazu gehören Bettruhe mit Beckenhochlagerung, Verabreichung von Magnesium und die vaginale Applikation von Progesteron. Letztendlich werden alle diese Behandlungsmaßnahmen sehr selten eingesetzt (vgl. Abb. 10).

Die Leitlinien sprechen sich gegen den regelmäßigen Einsatz von absoluter Bettruhe aus. Studien können bis heute weder eine Wirksamkeit noch einen eventuell auftretenden Schaden durch Bettruhe belegen. Quantität und Qualität der Arbeiten zu diesem Thema haben sich in den letzten Jahren kaum verbessert (91). Es wird daher vermutlich keine Änderung der Leitlinien in diesem Punkt geben.

Anders sieht es bei der Forschung zum Einsatz von Progesteron im Management der drohenden Frühgeburt aus. Die Leitlinien empfehlen den Einsatz bisher nicht, aber diese Therapie stand zuletzt vermehrt im Fokus aktueller Studien. Wird das Gestagen als Zusatz zur Tokolyse eingesetzt, gibt es Hinweise darauf, dass es die Schwangerschaft deutlich verlängern und die Frühgeburtenrate stärker senken kann (95). Trotzdem sind die Ergebnisse noch inhomogen, was hauptsächlich an unterschiedlichen Studiendesigns mit differierenden Interventionen liegt. Eine Empfehlung zur Anwendung bei Frühgeburtsbestrebungen unter Tokolyse kann bisher nicht ausgesprochen werden und ist daher auch in der kommenden Leitlinie nicht zu erwarten. Anders verhält es sich mit dem Einsatz in der Prophylaxe von Frühgeburtsbestrebungen. Hierbei zeigte sich ein deutlich protektiver Effekt durch den frühen Einsatz von Progesteron bei Frauen mit einer Risikoanamnese oder einer verkürzten Cervix (87). Wenn sich die kommenden Leitlinien mehr auf die Cervixinsuffizienz und ihre Therapie fokussieren sollten, ist eine Befürwortung dieses Vorgehens durchaus möglich. Auch wenn diese Form der Therapie im JWK nur selten eingesetzt wird, zeigt sich hier ein Vorgehen außerhalb der gängigen

Leitlinien, das aber den Empfehlungen positiver Studien folgt. Die Studienergebnisse hatten bislang noch keinen großen Einfluss auf das Vorgehen in der Klinik, was an dem geringen Einsatz des Präparates abzulesen ist (vgl. Abb. 10). Dass Progesteron überhaupt schon Anwendung gefunden hat, lässt aber erwarten, dass es bei positiver Entwicklung der Daten durch neue Leitlinien gut zu etablieren sein wird.

Die Anwendung von Magnesium kommt unter allen ergänzenden Therapiemaßnahmen am häufigsten vor (vgl. Abb. 10). Die verwendete Dosis wird nicht exakt erhoben, aber die Daten lassen erkennen, dass es sich um orale Gaben handelt, die hauptsächlich vor der 30. SSW als Ergänzung der tokolytischen Therapie fortgeführt werden, wenn die Patientinnen bereits ambulant darauf eingestellt waren. Aktuelle Studien widerlegen die effektive wehenhemmende Wirkung von intravenösem Magnesium und raten von einem Einsatz ab, vor allem vor dem Hintergrund fetaler Nebenwirkungen, die besonders den Knochenstoffwechsel betreffen (20). Aufgrund eines fehlenden Wirkungsnachweises und der Unsicherheit über das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wird auch in den geltenden Leitlinien intravenös appliziertes Magnesium zur Tokolyse (48 g Kumulativdosis pro Tag) nicht empfohlen. Die neueren Erkenntnisse räumen Zweifel aus. Die Ablehnung dieses Vorgehens wird sich in den kommenden Leitlinien manifestieren. In den bisherigen Leitlinien wird andererseits die Vermutung formuliert, dass eine niedrigere Dosis Magnesium (28 g Kumulativdosis pro Tag) in Verbindung mit einer fetalen Neuroprotektion stehen könnte. Diese These konnte ebenfalls durch neueste Studien belegt werden und wurde international bereits in einigen Ländern dem Therapiealgorithmus als additive Maßnahme hinzugefügt (66). In diesem Punkt könnten also auch die deutschen Leitlinien um eine prophylaktische Magnesiumgabe vor der 34. SSW ergänzt werden. Die in der Geburtshilfe des JWK verwendete orale Form des Magnesiums lässt darauf schließen, dass nur Dosen erreicht werden, die weder zu fetalen Nebenwirkungen führen noch eine neuroprotektive Wirkung haben. Diese Ergebnisse passen zu dem Bild, das auch die Regressionsanalyse vermittelt.

Für die durchgeführten ergänzenden Maßnahmen lässt sich im Vergleich zu den anderen Therapieformen kein signifikanter Einfluss auf eine vorzeitige Entbindung nachweisen (vgl. Tab. 20). Der Grund liegt wahrscheinlich, wie oben beschrieben, in der fehlenden Wirkung, der kleinen Einsatzzahl und einer zu geringen Dosis.

8.3 Bewertung des Therapieoutcomes

Im vorhandenen Risikokollektiv und unter den Therapiestandards der Frauenklinik des JWK hatten von 496 untersuchten Risikopatientinnen in den Jahren 2010 bis 2013 61% eine Frühgeburt. Dementsprechend haben im betrachteten Zeitraum 5% aller Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft aufgrund von Frühgeburtsbestrebungen vor Vollendung der 37. SSW entbunden. Die Frühgeburtenrate aller Schwangeren in Deutschland, die alle Ursachen einer Frühgeburt inkludiert, liegt schon bei knapp 8% und der Anteil im Bundesland Nordrhein-Westfalen liegt sogar noch etwas darüber (72, 93). Es war zu erwarten, dass die Zahl im Risikokollektiv deutlich höher liegen würde. Dennoch kann in fast 40% der Fälle eine Frühgeburt verhindert werden. Im Mittel liegt das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung bei 35+0 SSW und der Mittelwert der Schwangerschaftsverlängerung kann mit 33 Tagen angegeben werden. Die Patientinnen aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) haben im Schnitt nach der 28. SSW entbunden und liegen damit außerhalb des Bereichs einer extremen Frühgeburt (vgl. Tab. 23). Die Tatsache, dass selbst Frauen mit Frühgeburtsbestrebungen in einer frühen Schwangerschaftswoche zum Großteil diesen Bereich verlassen können, ist ein großer Gewinn. Insgesamt kam es im Gesamtkollektiv nur bei 6,5% der Frauen zu einer extrem unreifen Frühgeburt, was wiederum einem Anteil von knapp 10,6% an allen Frühgeburten im betrachteten Kollektiv des JWK entspricht. Damit liegt das Risikokollektiv etwas über den bundesweiten Zahlen, die angeben, dass der Anteil an extremen Frühgeborenen ca. 7% aller Frühgeburten ausmacht (92).

Ein weiterer Aspekt, der sich den Daten entnehmen lässt, ist, dass Patientinnen der Gruppe II (24+0 bis 33+6 SSW) im Durchschnitt ungefähr in der gleichen Schwangerschaftswoche entbinden ($M = 36+0$) wie Frauen aus Gruppe III (34+0 bis 36+6 SSW) ($M = 35+6$). Das mittlere Gestationsalter bei der Entbindung liegt in beiden Gruppen noch im Bereich einer Frühgeburt. Dieses Ergebnis ist nicht unerwartet, sondern spiegelt die therapeutische Vorgehensweise wider. Mit Erreichen der 34. SSW werden in der Regel keine therapeutischen Maßnahmen mehr ergriffen, die der Schwangerschaftsverlängerung dienen. Vielmehr gilt es Infektionen zu vermeiden und einen kontrollierten Geburtsverlauf zu ermöglichen. Wissenschaftliche Arbeiten, die sich mit den Langzeitkomplikationen später

Frühgeborener befassen, geben den Anstoß, eventuell den therapeutischen Ansatz in diesem Bereich auszuweiten (5). Beispiele für diese Herangehensweise sind unter anderem Untersuchungen zum Einsatz von Magnesium und Kortikosteroiden nach der 34. SSW für die fetale Neuroprotektion bzw. für ein besseres respiratorisches Outcome. Andere Studien befassen sich mit der Wirkung einer generellen Antibiotikaprophylaxe während der letzten zwei Trimester. Konkrete Therapieempfehlungen lassen sich bisher aber noch nicht ableiten.

Patientinnen aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) entbinden, gemessen am Gestationsalter, früher als Frauen der Gruppe II (24+0 bis 33+6 SSW). Die Werte der Schwangerschaftsverlängerung unterscheiden sich aber nicht signifikant zwischen den zwei Gruppen (46 Tage vs. 43 Tage, p-Wert = 0,808). In beiden Patientenkollektiven wird die Schwangerschaft um mehr als 40 Tage prolongiert. Der Referenzwert der effektiven Schwangerschaftsverlängerung aus der Literatur beträgt sieben Tage und bezieht sich nur auf Frauen mit vorzeitigen Wehen unter Tokolyse (73). Betrachtet man aber die Frauen in Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) und II (24+0 bis 33+6 SSW), dann haben alle unterschiedlichen Risikofaktoren, Aufnahmediagnosen und Therapieformen einen Einfluss auf die mögliche Verlängerung der Schwangerschaft (vgl. Tab. 25). Trotzdem kann im JWK eine sechsmal längere Prolongation erreicht werden. Deutlich häufiger tritt eine kürzere Schwangerschaftsverlängerung bei den Patientinnen auf, die einen vorzeitigen Blasensprung (13 Tage vs. 48 Tage, p-Wert = <0,001*) oder vaginale Blutungen (29 Tage vs. 46 Tage, p-Wert = <0,001*) haben. Anders ist es bei Frauen mit vorzeitigen Wehen (45 Tage vs. 37 Tage, p-Wert = 0,024*). Dies entspricht den Beobachtungen, die auch bezüglich der Ereignisse „Frühgeburt“ und „Gruppenwechsel“ zwischen diesen Gruppen gemacht werden können (vgl. Tab. 10, Tab. 11). Patientinnen mit einem vorzeitigen Blasensprung oder vaginalen Blutungen haben ein höheres Risiko, während vorzeitige Wehen mit einer eher günstigeren Prognose verbunden sind. Die Tatsache, dass eine Cervixinsuffizienz nicht zu den Faktoren zu zählen scheint, die eine Schwangerschaftsverlängerung signifikant beeinflussen kann, passt ebenfalls zu den Resultaten aus den vorherigen Signifikanztestungen (vgl. Tab. 10). Differenziert man jedoch anhand der Cervixlänge, zeigen die Frauen mit einer Gebärmutterhalslänge von mehr als 20 mm deutlich häufiger ein längeres Intervall bis zur Geburt (57 Tage vs. 41

Tage, p-Wert = $<0,001^*$). Dies entspricht dem Trend dieser Patientengruppen, der auch unter tokolytischer Therapie nachweisbar ist (54 Tage vs. 41 Tage, p-Wert = $0,011^*$) und stützt die Aussage, dass ein Cut-off-Wert von 20 mm im betrachteten Kollektiv einen wichtigen qualitativen Unterschied innerhalb der Diagnosegruppe „Cervixinsuffizienz“ darstellt. Zumal darüber hinaus auch die Signifikanzanalysen bezüglich der Outcome-Variablen „Schwangerschaftsverlängerung >7 Tage“ (OR = 2,963, CI = 1,11 - 7,94, p-Wert = $0,025^*$), „Gruppenwechsel“ (OR = 2,377, CI = 1,16 - 4,87, p-Wert = $0,016^*$) und „Frühgeburt“ (OR = 0,480, CI = 0,27 - 0,85, p-Wert = $0,012^*$) zugunsten der Subgruppe mit einer Cervixlänge von >20 mm ausfallen (vgl. Tab. 8). Damit wird auch die Annahme relativiert, dass die Cervixinsuffizienz als Risikofaktor statistisch weniger Bedeutung hat als die restlichen Aufnahmediagnosen. In den Therapiegruppen zeigen zudem die antibiotisch behandelten Patientinnen signifikant kürzere Schwangerschaftsverlängerungen (32 Tage vs. 51 Tage, p-Wert = $<0,001^*$), während die Frauen mit einer Lungenreife-Therapie eine längere Prolongation aufweisen als die Schwangeren der Vergleichsgruppe (48 Tage vs. 15 Tage, p-Wert = $<0,001$). Auch dies entspricht den Ergebnissen aus den oben beschriebenen Signifikanztests. Bei den Schwangeren, die eine Tokolyse erhalten, gibt es dagegen keinen signifikanten Unterschied zur Gegengruppe ohne Tokolyse (40 Tage vs. 46 Tage, p-Wert = $0,149$). Das Ergebnis scheint erstaunlich zu sein, weil diese Subgruppe in den vorangegangenen Tests ein signifikant höheres Risiko für Frühgeburten sowie für Kinderklinikaufenthalte zeigt und die Wahrscheinlichkeit für einen Gruppenwechsel reduziert ist (vgl. Tab. 19). Dementsprechend würde man bei den Frauen mit einer Indikation zur Tokolyse eine geringere Schwangerschaftsverlängerung erwarten als bei den Patientinnen ohne Tokolyse-Indikation. Einerseits entspricht dieses Bild den Studienergebnissen, die belegen, dass eine Tokolyse die Schwangerschaft zwar effektiv verlängern kann, dabei aber nicht die Frühgeburtenrate oder die Morbidität bzw. Mortalität des Kindes beeinflusst (73). Andererseits deuten die Werte darauf hin, dass die tokolytische Therapie, wie sie am JWK eingesetzt wird, effektiv funktioniert, weil trotz Indikation zur Wehenhemmung kein relevanter Unterschied zum Rest des Kollektivs besteht. Eine durchschnittliche Schwangerschaftsverlängerung von über 40 Tagen bei einer mittleren Tokolyse-dauer von 9 Tagen ist passend dazu ein sehr positives Outcome. Der

deutliche Unterschied bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung, der sich darstellt, wenn man zwischen den Tokolysezeiten „ ≤ 48 Stunden“ und „ > 48 Stunden“ unterscheidet (17 Tage vs. 48 Tage, p-Wert = $< 0,001^*$), entspricht in seiner Tendenz den oben beschriebenen Signifikanzanalysen (vgl. Tab. 18). Diese bilden anhand der Odds Ratios für die Ereignisse „Schwangerschaftsverlängerung > 7 Tage“, „Gruppenwechsel“, „Frühgeburt“ und „Kinderklinik“ ebenfalls einen Vorteil der prolongierten Tokolyse ab. Auch wenn die Daten ein insgesamt positives Outcome durch eine prolongierte Tokolyse belegen, ist eine Aussage über einen direkten Therapievorteil im Vergleich zu einer begrenzten Tokolyse nicht möglich. Eine Wehenhemmung mit einer Dauer von weniger als 48 Stunden kommt im JWK nur zum Einsatz, wenn die Wehen besonders früh sistieren oder wenn eine Therapieresistenz mit nicht aufzuhaltender Frühgeburt eintritt. Ein Vergleich der Kollektive ist dementsprechend nicht aussagekräftig.

Einen relevanten Therapieerfolg bei Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen stellt die einwöchige Schwangerschaftsverlängerung dar. Geprägt wurde dieses Behandlungsziel von Studien über die Effektivität der Tokolyse. Es konnte bisher nur über sieben Tage eine sichere Prolongation der Schwangerschaft unter Wehenhemmung nachgewiesen werden (73). Die Gruppen der Patientinnen mit unterschiedlicher Schwangerschaftsanamnese zeigen im Hinblick auf das Ereignis „Schwangerschaftsverlängerung > 7 Tagen“ kein relevant unterschiedliches Risiko (vgl. Tab. 26). Ein anderes Ergebnis ist nach der Signifikanzanalyse der Gruppenunterschiede bezüglich der Schwangerschaftsverlängerung nicht zu erwarten gewesen. Ebenfalls analog zu den Resultaten des U-Tests bezogen auf die Verlängerung der Schwangerschaft sind die signifikant reduzierten Wahrscheinlichkeiten für eine einwöchige Schwangerschaftsverlängerung in den Patientengruppen mit vorzeitigem Blasensprung (OR = 0,081, CI = 0,43 - 0,16, p-Wert = $< 0,001^*$) und vaginalen Blutungen (OR = 0,450, CI = 0,24 - 0,84, p-Wert = 0,010*). Eine ebenfalls geringere Wahrscheinlichkeit weisen Frauen unter antibiotischer Therapie auf (OR = 0,195, CI = 0,11 - 0,35, p-Wert = $< 0,001^*$), während Frauen mit einer Lungenreife-Therapie eine deutlich höhere Chance auf eine Schwangerschaftsverlängerung um mindestens sieben Tage haben (OR = 15,602, CI = 7,87 - 30,92, p-Wert = $< 0,001^*$). Auch diese Ergebnisse entsprechen den bisherigen Erhebungen bezüglich der klinischen Risikoselektion.

Ein weiterer wichtiger Behandlungserfolg wird daran gemessen, dass Patientinnen soweit stabilisiert werden können, um entlassen zu werden. Einige Frauen (51% des Gesamtkollektivs) werden zeitweise entlassen und befinden sich entweder bis zur Geburt oder bis zum erneuten Auftreten von Frühgeburtsbestrebungen in ambulanter Betreuung. Diese Gruppe von Patientinnen zeigt eine sehr viel geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Frühgeburt (OR = 0,003, CI = 0,00 - 0,02, p-Wert = <0,001*) und eines Aufenthalts in der Kinderklinik (OR = 0,031, CI = 0,14 - 0,66, p-Wert = <0,001*). Die Chancen für einen Gruppenwechsel und eine spontane Entbindung sind signifikant höher (OR = 0,317, CI = 0,20 - 0,50, p-Wert = <0,001*) im Vergleich zu den Patientinnen, die durchgehend stationär behandelt werden müssen. Auch die Schwangerschaftsverlängerung fällt deutlich höher aus (59 Tage vs. 12 Tage, p-Wert = <0,001*) als in der Vergleichsgruppe unter konstanter stationärer Betreuung. Ein ambulanter Aufenthalt bedeutet im Fall des evaluierten Kollektivs des JWK eine Reduktion des Risikos für eine Frühgeburt um 99%. Es ist festzustellen, dass die Kriterien der Frauenklinik des JWK für eine Entlassung so präzise sind, dass ein ambulanter Aufenthalt bei den entsprechenden Frauen mit einem deutlich reduzierten Risiko für eine Frühgeburt assoziiert ist. Am häufigsten können Frauen zwischenzeitlich entlassen werden, die bei ihrer ersten Aufnahme vorzeitige Wehen oder eine Cervixinsuffizienz haben (vgl. Abb. 13), was entsprechend der vorliegenden Signifikanzanalysen zu erwarten ist.

Etwa die Hälfte der Kinder des Studienkollektivs kommt durch einen Spontanpartus auf die Welt. Weitere 42% der Neugeborenen werden durch einen Kaiserschnitt und ca. 6% vaginal-operativ entbunden. Damit entspricht die Verteilung der Geburtsformen im Risikokollektiv in etwa der Aufteilung im Normalkollektiv aus allen Schwangeren in Deutschland. Sie wird mit 30% Sectiones und 6% - 7% vaginal operativen Entbindungen angegeben (6). Beim Vorliegen eines Amnioninfektionssyndroms wird immer mit einer Sectio reagiert und vaginale Blutungen haben zu 70% eine operative Entbindung zur Folge. In Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) sind es oft operative Entbindungen aufgrund fetaler Indikationen (31%), während in den anderen beiden Gruppen andere Komplikationen unter der Geburt ausschlaggebend sind. Dazu zählen ein

pathologisches CTG, die Entwicklung von Infektparametern oder eine aufgetretene Fehleinstellung des Kindes (vgl. Tab. 28).

Bei Betrachtung der kindlichen Geburtsparameter wird deutlich, dass sich die Gruppen II und III sehr ähnlich darstellen, während die Werte aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) deutlich abfallen (vgl. Tab. 29). Dies gilt vor allem für das Gewicht, die Länge und die APGAR-Werte. Die Tatsache, dass sich die Gruppen II (24+0 bis 33+6 SSW) und III (34+0 bis 36+6 SSW) ähneln, scheint zuerst überraschend, ist aber nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass die mittleren Schwangerschaftswochen bei Entbindung ebenfalls nicht weit voneinander entfernt liegen (Gruppe I $M = 28+6$; Gruppe II $M = 36+0$; Gruppe III $M = 35+6$). Dies legt außerdem die Vermutung nahe, dass die kindlichen Parameter maßgeblich durch das Gestationsalter bestimmt werden. Obwohl das durchschnittliche Gestationsalter bei Entbindung der Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) nur knapp sechs Tage über der Grenze von extremen Frühgeborenen liegt, ist das mittlere Gewicht von fast 1600 g deutlich über dem Grenzwert von 1000 g. Dabei ist allerdings zu beachten, dass bei der kleinen Gruppengröße einzelne Werte schwerer ins Gewicht fallen und unter diesem Gesichtspunkt der Median von 940 g aussagekräftiger ist. Dazu passt auch, dass die APGAR-Werte aus Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) auf eine Depression des Neugeborenen hinweisen („1. APGAR-Wert“ $M = 5$; „2. APGAR-Wert“ $M = 6$; „3. APGAR-Wert“ $M = 6$). Die Punktzahlen 5 und 6 liegen deutlich unter den maximal zu erreichenden 10 Punkten. Diese Mittelwerte sind umso aussagekräftiger, wenn man bedenkt, dass nur knapp 1% aller Lebendgeborenen in Deutschland einen 5-Minuten-APGAR-Wert zwischen 4 und 6 haben (37). Der mittlere bzw. mediane pH-Wert und der dazugehörige BE sind dagegen in allen Gruppen stabil im normalen Bereich. Die pH-Werte von Gruppe I (20+0 bis 23+6 SSW) liegen im Mittel bei 7,32 und fallen damit vollständig in den Normbereich (6), während die Gruppen II ($M = 7,28$) und III ($M = 7,28$) leicht darunterliegen.

8.4 Methodenkritik und Studienausblick

Die Objektivität der Ergebnisse war maßgeblich abhängig von der primären Befunddokumentation in der Aufnahmesituation. Da die Datenerhebung nicht aus einer standardisierten Datenbank, sondern aus klinik-internen Dokumenten erfolgte, können fehlende Informationen und eine starke Untersucher-Abhängigkeit zu einer möglichen Variabilität in der Datenqualität führen. Davon waren vor allem die Diagnose-Variablen betroffen. Insgesamt wurde darauf geachtet, Variablen auszuwählen, die unabhängig von Patientenaussagen und durch den Untersucher objektivierbar waren, um die Validität der Daten zu stärken.

Bei kritischer Betrachtung der erhobenen Variablen fällt auf, dass für das Kriterium „Cervixinsuffizienz“ nur die Werte des Aufnahmebefundes aus den Archivdaten ausgewertet worden sind. Die Entwicklung des cervicalen Status könnte als weiterer Indikator in der Statistik für die Wirksamkeit der Therapie dienen. Dieser Aspekt wäre ein guter Ansatz für eine ergänzende Longitudinalstudie.

Ebenfalls interessante Variablen für eine solche weiterführende Studie sind mögliche Infektzeichen, wie die Temperatur und konkrete Leukozyten- bzw. CRP-Werte. Dies könnte helfen, Referenzwerte für dieses spezielle Kollektiv von Patientinnen zu generieren, die unter anderem einen zusätzlichen Gewinn für die Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie darstellen würden.

Darüber hinaus könnte man eine eigenständige Analyse der kindlichen Outcome-Parameter und mütterlichen Nebenwirkungen durchführen, um die längerfristigen Therapiefolgen- und ergebnisse besser bewerten zu können.

Die durchgeführte Erhebung bezieht sich beispielhaft auf eine geburtshilfliche Klinik der Maximalversorgung. Interessant für die Zukunft wäre eine multizentrische Studie, die verschiedene Standorte in ihrem Vorgehen vergleicht. Zusätzlich wäre eine Auswertung und ein Vergleich des therapeutischen Managements an Perinatalzentren des Level 2 und an Krankenhäusern mit perinatalem Schwerpunkt von epidemiologischer Relevanz. Diese Herangehensweise könnte durch einheitliche Datenerhebung einen Eindruck der

tatsächlichen Therapiestandards in Deutschland oder in einzelnen Bundesländern liefern. Es könnten Bereiche detektiert werden, in denen eine Vereinheitlichung von Vorteil und in denen eine intensivere Forschung speziell in Deutschland nötig wäre. Außerdem könnten Subgruppen durch das umfassendere Kollektiv besser definiert und Faktoren, die sich negativ auf den Behandlungserfolg auswirken, identifiziert werden.

Ein vergleichbares Projekt wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss initiiert und auf einer eigenen Internetseite publiziert (46). Das Ziel ist die bundesweite Datenerhebung aus den Perinatalzentren für eine transparente Darstellung der Therapieresultate in den einzelnen Krankenhäusern. Die Ergebnisse beschreiben die Frühgeburtenrate und die Qualität des Überlebens und werden vor allem als Patienteninformation aufbereitet. In ähnlicher Form könnten aber auch die Therapieabläufe erhoben und verglichen werden, um auf fachinterner Ebene die Probleme zu erkennen und den allgemeinen Standard zu verbessern.

8.5 Zusammenfassung

Frühgeburtlichkeit ist immer noch ein wichtiger Risikofaktor für fetale Morbidität und Mortalität. Trotz intensiver Forschung gibt es weiterhin keine definitive Prävention oder Therapie zur Senkung der Frühgeburtenrate. Zurzeit gibt es in Deutschland nur veraltete Leitlinien und eine unübersichtliche Studienlage. Ethische Bedenken, der Status der Medikamentenzulassung und inhomogene Studiendesigns sind einige Gründe für dieses Problem. Dementsprechend ist die Evidenzlage der Therapieempfehlungen in vielen Bereichen nicht ausreichend und erschwert eine flächendeckende, einheitliche Umsetzung. In dieser Arbeit, einer unizentrischen Beobachtungsstudie mit einer retrospektiven Longitudinalerhebung aus der klinik-internen Datenbank des JWK der Jahre 2010 bis 2013, wurde untersucht, wie die standardisierte Behandlung bei drohender Frühgeburt praktiziert wird, wodurch sie beeinflusst wird und zu welchem Outcome sie führt. Die Studienlage wurde analysiert und deren Einfluss auf die kommenden Leitlinien eingeschätzt. Die 496 eingeschlossenen Patientinnen wurden in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Aufnahme in drei Gruppen unterteilt. Im Gesamtkollektiv haben ca. 40% der Frauen außerhalb der Frühgeburtlichkeit entbunden. Die Rate an einwöchigen Schwangerschaftsverlängerungen lag bei über 75% mit tatsächlicher Verlängerung der Schwangerschaft um mindestens 43 Tage. Signifikant kürzere Prolongationen waren assoziiert mit einem vorzeitigen Blasensprung und vaginalen Blutungen. Für die Cervixinsuffizienz galt dies ab einer Cervixlänge ≤ 20 mm, was laut Datenanalyse ein therapierelevanter Cut-off-Wert sein könnte. Zusätzliche Therapiemaßnahmen sowie Off-Label-Präparate, die das Potential für Ergänzungen in kommenden Leitlinien haben, wurden im JWK kaum eingesetzt. Eine Abweichung von den Leitlinien findet sich nur bezüglich einer längeren Tokolyse-dauer, die allerdings in einigen Fällen auch eine positive Beeinflussung der Frühgeburtenrate ergibt. Letztendlich haben sich im Vergleich zu den bestehenden Leitlinien einige Neuerungen in der Studienlage gezeigt, die aber bisher kaum im klinischen Alltag umgesetzt wurden. Eine fundierte Evaluation und Zusammenfassung der Studienlage durch die deutschen Leitlinien ist deshalb umso wichtiger, da sie Voraussetzung für die flächendeckende Umsetzung von einheitlichen Therapieabläufen sind. Ein entscheidender Faktor wird sein, dass sich sowohl die Struktur der Leitlinien als auch das Studieninteresse vermehrt der Prävention, Frühintervention und Subgruppen-Therapie zuwendet.

9 Literaturverzeichnis

1. Alfirevic Z, Stampalija T, Roberts D, Jorgensen AL (2012): *Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, Art. No.: CD008991, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008991.pub2>.
2. Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM (2011): *Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor*. In: Gynecol Obstet Invest., 72(4): 269-273, DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000328719>.
3. Banicevic AC, Popovic M, Ceric A (2014): *Cervical Length Measured by Transvaginal Ultrasonography and Cervicovaginal Infection as Predictor of Preterm Birth Risk*. In: Acta Informatica Medica, 22(2): 128-132, DOI: <http://dx.doi.org/10.5455/aim.2014.22.128-132>.
4. Bastek JA, Langmuir H, Kondapalli LA, Paré E, Adamczak JE, Srinivas SK (2012): *Antenatal Corticosteroids for Late-Preterm Infants: A Decision-Analytic and Economic Analysis*. In: ISRN Obstetrics and Gynecology, Art. No.: 491595, DOI: <http://dx.doi.org/10.5402/2012/491595>.
5. Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elovitz MA (2008): *Adverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants*. In: Am J Obstet Gynecol, 199(4): 367.e1–367.e8, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.002>.
6. Beinder E (2010): *Frühgeburt*. In: Rath W, Gembruch U, Schmidt S (Hrsg.): Geburtshilfe und Perinatalmedizin: Pränataldiagnostik-Erkrankungen-Entbindung. 2. Aufl., 519-525, Georg Thieme Verlag, ISBN: 9783131096821.
7. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW (2013): *Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, Art. No.: CD007235, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007235.pub3>.
8. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK (2008): *Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, Art. No.: CD006843, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006843.pub2>.
9. Borna S, Sahabi N (2008): *Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: A randomised controlled trial*. In: Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 48(1): 58–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00803.x>.
10. Bretelle F, Rozenberg P, Pascal A, Favre R, Bohec C, Loundou A, Senat MV, Aissi G, Lesavre N, Brunet JB, Heckenroth H, Luton D, Raoult D, Fenollar F (2015): *High Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis vaginal loads are associated with preterm birth*. In: Clin Infect Dis., 60(6): 860-867, DOI: <http://doi.org/10.1093/cid/ciu966>.
11. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ (2013): *Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, Art. No.: CD000262, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000262.pub4>.
12. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA (2013): *Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8, Art. No.: CD006764, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006764.pub3>.
13. Campbell S (2011): *Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option*. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 8(1): 1-9, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.9073>.
14. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp X (2014): *Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12, Art. No.: CD010976, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010976.pub2>.

15. Chawanpaiboon S, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US, Dowswell T (2014): *Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, Art. No.: CD010800, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010800.pub2>.
16. Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy (1984): *Effects of antenatal dexamethasone administration in the infant: long-term follow-up*. In: *J Pediatr*, 104(2): 259-267.
17. Conde-Agudelo A, Romero R (2009): *Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis*. In: *Am J Obstet Gynecol*, 200(6): 595-609, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2009.04.005>.
18. Crane JMG, Hutchens D (2008): *Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth*. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32(5): 640-645, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.6143>.
19. Crowther CA, Alfirevic Z, Han S, Haslam RR (2013): *Thyrotropin-releasing hormone added to corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11, Art. No.: CD000019, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000019.pub3>.
20. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P (2014): *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8, Art. No.: CD001060, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001060.pub2>.
21. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE (2011): *Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6, Art. No.: CD003935, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003935.pub3>.
22. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCathy D, Parag V, Rodgers A, Harding J (2005): *Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial*. In: *BMJ*, 331: 665, DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38576.494363.E0>.
23. DeFranco EA, DF Lewis, AO Odibo (2012): *Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review*. In: *Am J Obstet Gynecol*, 208(3): 233.e1-233.e6, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.015>.
24. Deshpande S, van Asselt A, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, Khan K, Severens J, Kleijnen J, Westwood M (2013): *Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis*. In: *Health Technol Assess*, 17(40): 1-138, DOI: <http://dx.doi.org/10.3310/hta17400>.
25. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2006): *Antenatale Kortikosteroide zur Lungenreifeung*. Abgerufen am 12.03.2015 von: <http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/>.
26. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2006): *Empfehlung zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung*. Abgerufen am 12.03.2015 von: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf.
27. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2006): *Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt*. Abgerufen am 12.03.2015 von: <http://www.dggg.de/leitlinienstellungnahmen/archivierte-leitlinien/federfuehrende-leitlinien-der-dggg/>.

28. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008): *Indikationen zur Einweisung von Schwangeren in Krankenhäuser adäquater Versorgungsstufe*. Abgerufen am 12.03.2015 von: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-001_S1_Indikationen_zur_Einweisung_von_Schwangeren_in_Krankenhaeuser_der_adaequaten_Versorgungsstufe_abgelauen.pdf.
29. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2013): *Bakterielle Vaginose in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Abgerufen am 12.03.2015 von: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-028l_S1_Bakterielle_Vaginose_2013-09.pdf.
30. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2013): *ICD-10-GM Version 2014; Kapitel XV Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett*. Abgerufen am 02.12.2014 von: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/chapter-xv.htm>.
31. Dodd JM, Crowther CA, Middleton P (2012): *Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12, Art. No.: CD003927, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003927.pub3>.
32. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA (2013): *Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 7, Art. No.: CD004947, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004947.pub3>.
33. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D (2009): *Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, Art. No.: CD004661, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004661.pub3>.
34. Duckitt K, Thornton S, O'Donovan OP, Dowswell T (2014): *Nitric oxide donors for treating preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 5, Art. No.: CD002860, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002860.pub2>.
35. El-Ardat MA, Gavrankapetanovic F, Abou El-Ardat KA, Dekovic S, Murtezic S, Mehmedbasic E, Hiroso N (2014): *Ultrasound Measurement of Cervical Length as Predictor of Threatened Preterm Birth: a Predictive Model*. In: Acta Informatica Medica, 22(5): 306-308, DOI: <http://dx.doi.org/10.5455/aim.2014.22.306-308>.
36. Ethikkommission der Universität zu Lübeck: *Satzung für die Ethikkommission der Universität zu Lübeck §2 Absatz 1 und 2*. Abgerufen am 02.12.2014 von: <http://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission.html>
37. EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT (2013): *European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010*. Abgerufen am 23.02.2015 von: www.europeristat.com.
38. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N (2013): *Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 12, Art. No.: CD000246, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000246.pub2>.
39. Flenady V, Reinebrant HE, Liley HG, Tambimuttu EG, Papatsonis DNM (2014): *Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6, Art. No.: CD004452, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004452.pub3>.
40. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B (2014): *Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6, Art. No.: CD002255, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002255.pub2>.

41. Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW (2004): *Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor*. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24(5): 554-557, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.1714>.
42. Gázquez Serrano IM, Arroyos Plana A, Díaz Morales O, Herráiz Perea C, Holgueras Bragado A (2014): *Antenatal corticosteroid therapy and late preterm infant morbidity and mortality*. In: *An Pediatr (Barc)*, 81(6): 374-382, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.01.026>.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (2005): *Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen vom 20. September 2005*. Abgerufen am 26.02.2015 von: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-404/VB-NICU_samt-Anlagen_2009-08-20.pdf?
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (2013): *Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Vereinbarung über Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Neugeborenen*. Abgerufen am 22.04.2016 von: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2393/2013-06-20_QFR-RL_Aenderung_TrG.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (2014): *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Qualitätssicherung der Versorgung von Früh- und Reifgeborenen gemäß §137 Abs.1 Nr.2 SGB V in Verbindung mit §92 Abs.1 Satz 2 Nr.13 SGB V*. Abgerufen am 12.03.2014 von: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-947/QFR-RL_2014-11-20.pdf.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss, AQUA-Institut: *Perinatalzentren*. Abgerufen am 10.04.2015 von: <http://www.perinatalzentren.org>
47. Gonzalez Garay AG, Reveiz L, Velasco Hidalgo L, Solis Galicia C (2014): *Ambroxol for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress syndrome*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10, Art. No.: CD009708, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009708.pub2>.
48. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ (2012): *Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis*. In: *BMJ*, 345: e6226, DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e6226>.
49. Han S, Crowther CA, Moore V (2013): *Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 5, Art. No.: CD000940, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000940.pub3>.
50. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW for the PREGNANT Trial (2011): *Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. In: *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(1): 18–31, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.9017>.
51. Hayes EJ, Paul DA, Seibel-Seamon J, Leiby BE, Mackley AB, Berghella V (2008): *Effect of antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation*. In: *Obstet Gynecol*, 111(4): 921-926, DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318169ce2d>.
52. Herzog S, Cunze T, Martin M, Osmers R, Gleiter C, Kuhn W (1999): *Pulsatile vs. continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects*. In: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 85(2): 199-204, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(99\)00030-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(99)00030-5).
53. Hirsch L, Yogev Y, Domniz N, Meizner I, Bardin R, Melamed N(2014): *The role of cervical length in women with threatened preterm labor: is it a valid predictor at any gestational age?* In: *Am J Obstet Gynecol*, 211(5): 532.e1–532.e9, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.06.002>.

54. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE (2012): *Preterm birth matters*. In: March of Dimes, PMNCH, Save the children, WHO (Hrsg.): *Born Too Soon: The Global action report on preterm Birth*. 1. Aufl., 8-15, ISBN 9789241503433.
55. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SF, Roberts JM for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Units Network (1998): *The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth*. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network*. In: *Am J Obstet Gynecol*, 178(5): 1035-1040, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70544-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70544-7).
56. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP (2013): *Antibiotics for preterm rupture of membranes*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 12. Art. No.: CD001058, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001058.pub3>.
57. Kenyon S, Brocklehurst P, Jones D, Marlow N, Salt A, Taylor D (2008): *MRC ORACLE Children Study. Long term outcomes following prescription of antibiotics to pregnant women with either spontaneous preterm labour or preterm rupture of the membranes*. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*, 8: 14, DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-8-14>.
58. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor CJ (2008): *Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial*. In: *The Lancet*, 372(9646): 1310-1318, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61202-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61202-7).
59. Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ (2008): *Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial*. In: *The Lancet*, 372(9646): 1319-1327, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61203-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61203-9).
60. Khanprakob T, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Sangkomkarn US (2012): *Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for preventing preterm labour*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10, Art. No.: CD007748. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007748.pub2>.
61. King JF, Flenady V, Cole S, Thornton S (2005): *Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No.: CD001992, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001992.pub2>.
62. Kwak DW, Hwang HS, Kwon JY, Kim YH (2013): *Co-infection with vaginal Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes*. In: *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 27(4): 333-7, DOI: <http://doi.org/10.3109/14767058.2013.818124>.
63. Loudon JAZ, Groom KM, Bennett PR (2003): *Prostaglandin inhibitors in preterm labour*. In: *Clinical Obstetrics&Gynecology*, 17(5): 731-744, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6934\(03\)00047-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1521-6934(03)00047-6).
64. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J (1982): *School progress and cognitive development of 6-year-old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone*. In: *Pediatrics*, 70(1): 99-105.
65. Mackeen AD, Seibel-Seamon J, Muhammad J, Baxter JK, Berghella V (2014): *Tocolytics for preterm premature rupture of membranes*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, Art. No.: CD007062, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007062.pub3>.
66. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P (2011): *SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection*. In: *J Obstet Gynaecol Can*, 33(5): 516-529.

67. Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Laterra C, Hösli I, Fernández D, Surbek D, Huespe M, Drack G, Bunader A, Rouillier S, López de Degani G, Seidenstein E, Prentl E, Antón J, Krähenmann F, Nowacki D, Poncelas M, Nassif JC, Papera R, Tuma C, Esposito R, Tiberio O, Breccia G, Messina A, Peker B, Schinner E, Mol BW, Kanterewicz L, Wainer V, Boulvain M, Othenin-Girard V, Bertolino MV, Irion O for the 4P trial group (2014): *Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial*. In: BJOG, 122(1): 80–93, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13061>.
68. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Pineles BL, Gotsch F, Mittal P, Than NG, Espinoza J, Hassan SS (2007): *Recurrent Preterm Birth*. In: Seminars in Perinatology, 31(3): 142–158, DOI: <http://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.04.001>.
69. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, Yogev Y (2009): *Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries*. In: Obstetrics & Gynecology, 114(2): 253-260, DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181af6931>.
70. Mendling W (2006): *Bakterielle Infektionen*. In: Mendling W (Hrsg.): Vaginose, Vaginitis, Zervizitis und Salpingitis. 2. Aufl., 21-52, Springer Science & Business Media, ISBN: 9783540300953.
71. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, et al. (1999): *The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome*. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. In: Am J Obstet Gynecol, 181(5):1216-1221, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70111-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70111-0).
72. Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes Nordrhein-Westfalen (2013): *Gesundheitsberichte Spezial. Schwangerschaft und Geburt in Nordrhein-Westfalen. Erscheinungsnummer 145*. Abgerufen am 12.04.2015 von: <https://broschueren.nordrheinwestfalendirekt.de/broschuerenservice/mgepa/gesundheitsbericht-te-spezial-schwangerschaft-und-geburt-in-nordrhein-westfalen/1698>
73. Neilso JP, West HM, Dowswell T (2014): *Betamimetics for inhibiting preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art. No.: CD004352, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004352.pub3>.
74. Nguyen TMN, Crowther CA, Wilkinson D, Bain E (2013): *Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art. No.: CD009395, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009395.pub2>.
75. Nonnenmacher A, Hopp H, Dudenhausen J (2009): *Wirksamkeit und Sicherheit von Atosiban vs. pulsatiler Applikation von Fenoterol bei der Behandlung vorzeitiger Wehen*. In: Z Geburtshilfe Neonatol, 213(5): 201-206, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1225640>.
76. Odibo AO, Talucci M, Berghella V (2002): *Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population*. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 20(3): 245-251, DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00759.x>.
77. Offiah I, O'Donoghue K, Kenny L (2012): *Clinical Risk Factors for Preterm Birth*. In: Morrison J (Hrsg.): Preterm Birth- Mother and Child. 1. Aufl., 73-87, InTech, ISBN: 9789533078281.
78. Onland W, de Laat MW, Mol BW, Offringa M (2011): *Effects of Antenatal Corticosteroids Given Prior to 26 Weeks' Gestation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. In: Amer J Perinatol, 28(1): 033-044, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1262509>.
79. Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2005): *Leitlinien der OEGGG zum Management der drohenden Frühgeburt bei Einlings- und Zwillingschwangerschaft*. Abgerufen am 12.03.2014 von: http://www.ogggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/Leitlinie_Fr_hgeburt_Update_Endversion.pdf.

80. Papatsonis DNM, Flenady V, Liley HG (2013): *Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10, Art. No.: CD005938, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005938.pub3>.
81. Parry E, Roos C, Stone P, Hayward L, Mol BW, McCowan L (2014): *The NIFTY study: A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial of nifedipine maintenance tocolysis in fetal fibronectin-positive women in threatened preterm labour*. In: Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 54(3): 231-236, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ajo.12179>.
82. Petersen EE (2011): *Correspondence (letter to the editor): Weaknesses in Study Design*. In: Dtsch Arztebl Int, 108(26): 460, DOI: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2011.0460a>.
83. Plummer CP (2012): *Evaluation of maternal and neonatal outcomes after maintenance tocolysis: A retrospective study*. In: Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 38(1): 198-202, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2011.01675.x>.
84. Porto AMF, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MMR (2011): *Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial*. In: BMJ, 342: d1696, DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d1696>.
85. Rizzo G, Capponi A, Arduini D, Lordio C, Romanini C (1996): *The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes*. In: Am J Obstet Gynecol, 175(5): 1146-1151, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378\(96\)70020-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9378(96)70020-0).
86. Roberts D, Dalziel SR (2006): *Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, Art. No.: CD004454 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub2>.
87. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassen SS (2011): *Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: A systematic review and meta-analysis of individual patient data*. In: American journal of obstetrics and gynecology, 206(2): 124.e1-124.19, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.003>.
88. Sangkomkarnhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M (2015): *Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2, Art. No.: CD006178, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006178.pub3>.
89. Schleusser E (2013): *The prevention, diagnosis and treatment of premature labor*. In: Dtsch Arztebl Int, 110(13): 227-236, DOI: <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2013.0227>.
90. Singer D (2012): *Langzeitüberleben von Frühgeborenen*. In: Bundesgesundheitsbl., 55(4): 568-575, DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00103-012-1453-z>.
91. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E (2015): *Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, Art. No.: CD003581, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003581.pub3>.
92. Statistisches Bundesamt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) (2015): *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000*. Abgerufen am 23.02.2015 von: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.
93. Statistisches Bundesamt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) (2015): *Lebendgeborene, Totgeborene, Gestorbene und Saldo der Lebendgeborenen und Gestorbenen*. Abgerufen am 23.02.2015 von: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.

94. Statistisches Bundesamt (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) (2014): *Säuglingssterbefälle absolut und je 1000 Lebendgeborene*. Abgerufen am 24.02.2015 von: http://www.gbe-bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D.
95. Su LL, Samuel M, Chong YS (2014): *Progestational agents for treating threatened or established preterm labour*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, Art. No.: CD006770, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006770.pub3>.
96. Takagi K, Satoh K, Multicentre Remature Labour Study Group (2009): *Is long-term tocolysis effective for threatened Premature Labour?* In: J Int Med Res, 37(1): 227-239.
97. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study (2003): *Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour*. In: BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 8(2): 133-142, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00043.x>.
98. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E (2015): *Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity*. In: Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, Art. No.: CD002250, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002250.pub2>.
99. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaidis KH (2003): *Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor*. In: Ultrasound Obstet Gynecol, 21(6): 552-555, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.131>.
100. U.S. Food and Drug Administration (2013): *FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies*. Abgerufen am 09.03.2015 von: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353335.pdf>.
101. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, Hobbins J, Rayburn W, Shangold G, Wang J, Smith J, Creasy GW (2000): *Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban*. In: The American Journal of Obstetrics and Gynecology, 182(5):1184-1190.
102. van Baaren GJ, Bruijn MM, Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Oei G, Scheepers HCJ, Spaanderman MEA, Bloemenkamp KWM, Haak MC, Bolte AC, Bax CJ, Cornette JMJ, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BWA, Franssen MTM, Sollie KM, Vandebussche FPHA, Woiski M, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Mol BWJ (2015): Risk factors for preterm delivery: do they add to fetal fibronectin testing and cervical length measurement in the prediction of preterm delivery in symptomatic women? In: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 192: 79-85, DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.05.004>.
103. van Baaren GJ, Vis JY, Jolande Y, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath M, Oei G, Scheepers HCJ, Spaanderman MEA, Bloemenkamp KWM, Haak MC, Bolte AC, Bax CJ, Cornette JM, Duvekot JJ, Nij Bijvanck BWA, van Eyck J, Franssen MT, Sollie KM, Vandebussche FPHA, Woiski M, Grobman WA, van der Post JAM, Bossuyt PMM, Opmeer BC, Mol BWJ (2014): *Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor*. In: Obstet Gynecol., 123(6): 1185-1192, DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000229>.
104. Van de Water M, Timmerman-Van Kessel E, De Kleine MJ, Oei SG (2008): *Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial*. In: Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 87(3): 340-345, DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/00016340801913189>.
105. Van Vliet EO, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, Porath MM, Woiski M, Bax CJ, Bloemenkamp KWM, Scheepers HC, Jacquemyn Y, van Beek E, Duvekot JJ, Franssen MTM, Papatsonis DN, Kok JH, van der Post JAM, Franx A, Mol BW, Oudijk MA (2016): *Nifedipine versus atosiban for threatened preterm (APOSTEL III): a multicenter, randomized controlled trial*. In: The Lancet, 387(10033): p2117-2124, DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00548-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00548-1).

106. Vis JY, van Baaren GJ, Wilms FF, Oudijk MA, Kwee A, Porath MM, Scheepers HC, Spaanderman ME, Bloemenkamp KW, van Lith JM, Bolte AC, Bax CJ, Cornette J, Duvekot JJ, Nij Bijvank SW, van Eyck J, Franssen MT, Sollie KM, Woiski M, Vandenbussche FP, van der Post JA, Bossuyt PM, Opmeer BC, Mol BW (2014): *Randomized Comparison of Nifedipine and Placebo in Fibronectin-Negative Women with Symptoms of Preterm Labor and a Short Cervix (APOSTEL-I Trial)*. In: *Am J Perinatol*, 32(5): 451-460, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390346>.
107. Vogel JP, Nardin JM, Dowswell T, Wes HM, Oladapo OT (2014): *Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 7, Art. No.: CD006169, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006169.pub2>.
108. von Tucher E, Schneider C, Thomas A, Weichert A, Ramsauer B, Henrich W (2013): *Sonografische Zervixlängenmessung und qualitatives fetales Fibronektin (fFN) bei symptomatischen Patientinnen zur Prädiktion einer drohenden Frühgeburt*. In: *Z Geburtshilfe Neonatol*, 217: V02_4, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1361195>.
109. Wei JC, Catalano R, Profit K, Gould JB, Lee HC (2016): *Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants*. In: *J Perinatol.*, 36(5): 352-356, DOI: <http://doi.org/10.1038/jp.2016.38>.
110. Wex J, Abou-Setta AM, Clerici G, Di Renzo GC (2011): *Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects*. In: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 157(2): 128-135, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.009>.
111. Wex J, Connolly M, Rath W (2009): *Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation*. In: *BMC Pregnancy and Childbirth*, 9: 23, DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-9-23>.
112. Wojcieszek AM, Stock OM, Flenady V (2014): *Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 10, Art. No.: CD001807, DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001807.pub2>.

10 Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Rody, danke ich für die positive Zusammenarbeit und das konstruktive Feedback sowie für die Überlassung meines Themas und die Bereitstellung von Ressourcen.

Mein Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. med. Cirkel, der mir half meine Vorstellung zu realisieren und es mir ermöglichte, diese Arbeit auf Basis der Dokumentation seiner Klinik zu verfassen. Ich möchte mich für die Überlassung der Daten, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die stets motivierende Betreuung bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Prof. Dr. König und Herrn Dr. Vonthein vom Institut für medizinische Biometrie und Statistik. Ihre anregende Beratung war eine großartige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.