

Diplomarbeit

**Vergleich der Effektivität und des
Nebenwirkungsprofils von zwei Wehen
hemmenden Mitteln zwischen 24-34 SSW ohne
vorzeitigem Blasensprung**

eingereicht von

Veronika Haas

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

unter der Anleitung von

Ass. Prof. PD Dr.med.univ. Daniela Ulrich

Ao.Univ.Prof.DI.Dr. Josef Haas

Graz, 17.07.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 17.07.2016

Veronika Haas eh

Vorwort

Ich habe dieses Thema für meine Diplomarbeit gewählt, da es in Österreich eine der höchsten Frühgeburtenraten Europas gibt und mich das Thema der Neonatologie sehr begeistert. Die medizinische Versorgung rund um die Geburt und die Schwangerschaft ist äußerst erstaunlich. Gerade bei der medizinischen Versorgung von Frühgeborenen werden Hochleistungen erbracht. Auch wenn die moderne Medizin bereits eine solche erstklassige Versorgung leisten kann, beginnt das Leben für die „Kleinen“ oft zu früh und mit Folgeschäden des zu frühen Startes ins Leben ist zu rechnen. Deshalb ist es umso wichtiger eine Frühgeburt möglichst zu verhindern. Durch Prävention, wie z.B. die Verhinderung von Risikofaktoren, können bereits einige Frühgeburten verhindert werden. Die Therapie der drohenden Frühgeburt ist ebenso ein wichtiger Baustein. Dazu gehört in Österreich, unter anderem, die medikamentöse Wehenhemmung mittels Gynipral® und/oder Tractocile®. Umso wichtiger ist es genauestens über die Medikamente Bescheid zu wissen um eine bestmögliche Versorgung der Schwangeren zu garantieren.

Danksagungen

Auf dieser Seite möchte ich mich ganz herzlich für die Betreuung und Unterstützung von Ass. Prof. PD Dr.med.univ. Daniela Ulrich, die mit ihrem fachlichem Wissen und ihrer Geduld wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen hat, bedanken. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Ao.Univ.Prof.DI.Dr. Josef Haas für die Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und die Betreuung meiner Diplomarbeit bedanken.

Am meisten möchte ich an dieser Stelle meiner Familie danken, die mich zu jedem Zeitpunkt meines Studiums unterstützt hat, und die ständig an mich geglaubt hat und die mir beigebracht hat die wichtigen Dinge im Leben nicht aus dem Auge zu verlieren.

Ebenso möchte ich mich bei Oliver, meinem Freund, der für mich immer ein offenes Ohr hatte und mich immer wieder aufs Neue für diese Arbeit motivierte, bedanken.

Mein Dank gilt auch all meinen Freunden die mir oft Ihre Zeit schenkten und mich somit auf viele fachliche als auch formale Ausführungen hinwiesen, die ich somit in meine Arbeit einfließen lassen konnte.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Frühgeburtlichkeit stellt ein wesentliches Hauptproblem der Geburtshilfe und somit des Gesundheitssystems dar. Immer öfter kommen Kinder als Frühgeborene auf die Welt und können mit der modernen Medizin gewissenhaft betreut werden. Dies verursacht einen wesentlichen Mehraufwand im Management der mütterlichen und neonatalen Betreuung. Verschiedene wehenhemmende Medikamente werden, mit unterschiedlicher Effektivität, zur Behandlung von frühzeitigen Wehen verwendet. In Österreich sind dies Hexoprenalin und Atosiban.

Aktuelle Datenlage:

Diese beiden Medikamente zeigen in einigen Studien eine gute wehenhemmende Wirkung mit einem scheinbar akzeptablen Nebenwirkungsprofil, wobei Gynipral häufiger mit Nebenwirkungen in Verbindung gebracht wird.

Methoden:

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse aus dem Datenkollektiv der Universitätsklinik Graz, Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, durchgeführt. Dazu wurden die maternalen und neonatalen Daten erhoben und ausgewertet. Das mütterliche, fetale und neonatale Outcome bei Frauen mit Wehenhemmung, zwischen der 24. und 32. Schwangerschaftswoche, mit Hexoprenalin bzw. Atosiban nach standardisierter Therapie, wurde zwischen den beiden Medikamentengruppen verglichen.

Ziel:

Das Ziel dieser retrospektiven Datenanalyse ist es herauszufinden, welches der beiden Medikamente weniger Nebenwirkungen verursacht bzw. weniger oft aus diesen Gründen gewechselt werden muss. Ebenso soll die Effektivität der beiden Medikamente verglichen werden.

Ergebnisse:

Die Effektivität war annähernd gleich, jedoch wurde festgestellt das Atosiban wesentlich häufiger Aufgrund Wehenpersistenz gewechselt wurde. Nebenwirkungen wurden bei Hexoprenalin eindeutig mehr festgestellt und das Medikament wurde auch aus diesem Grund am häufigsten gewechselt. Das neonatale und maternale Outcome war in beiden Vergleichsgruppen ähnlich.

Abstract

Background:

Preterm birth is a major burden on the health systems due to high costs in maternal and neonatal management. Several tocolytic drugs are used to calm down the uterus and possibly prevent preterm birth. Data on efficacy of tocolytics is conflicting. In some studies beta-2-agonists and Atosiban seem to be effective tocolytics while other studies could not show a reduction of preterm delivery with tocolytics. Side effects occur more often with beta-2-agonists and reported to be more severe compared to Atosiban.

Methods:

This is a retrospective analysis of electronic and handwritten patient documentation of the LKH University Hospital (database: (PIA Fetal Database®, MEDOCS®). Maternal, fetal and neonatal parameters were collected in an Excel file and analysed using SPSS.

Hypothesis and Aims:

We hypothesize that Atosiban and Hexoprenalin have a similar tocolytic efficacy. The aim of the study was to compare treatment efficacy, side effects and neonatal outcome between Hexoprenalin and Atosiban.

Results:

In our analysis Atosiban and Hexoprenalin showed similar efficacy. The most common reason to switch from Atosiban to Hexoprenalin was persistent contractions. Hexoprenalin was associated with more side effects compared to Atosiban and had to be switched more often for these reasons. Neonatal outcome was similar in both groups.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	ii
Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar und Abkürzungen	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	1
2 Frühgeburtlichkeit	2
2.1 Allgemeine Definitionen	2
2.1.1 Definitionen nach Geburtsgewicht	3
2.1.2 Definition nach Schwangerschaftsdauer	4
2.2 Situation in Österreich	5
2.3 Physiologische Unterschiede eines Frühgeborenen	7
2.3.1 Entwicklung	7
2.3.2 Reifezeichen	7
2.3.3 Adaptation	8
2.4 Ursachen einer Frühgeburt	9
2.4.1 Vorzeitige Wehen	9
2.4.2 Zervixinsuffizienz	10
2.4.3 Uteroplazentare Insuffizienz	10
2.4.4 Chorionamnionitis	10
2.4.5 Mütterliche Ursachen	11
2.4.6 Kindliche Ursachen	11
2.5 Therapie der Frühgeburtlichkeit	12
2.5.1 Aktuelle Leitlinien	12
2.5.2 Nicht medikamentöse Therapie von Vorzeitigen Wehen	13
2.5.3 Medikamentöse Therapie von Vorzeitigen Wehen	14
2.6 Vergleichsstudien Tractocile vs. Gynipral	18
2.6.1 Worldwide Atosiban versus Beta Agonist Study	18
2.6.2 BMC Pregnancy and Childbirth Artikel	19
2.6.3 Atosiban versus pulsatiler Fenoterol Applikation	20
3 Material und Methoden	21
3.1 Methoden	21

3.2	Material	22
3.2.1	PIA Fetal Database.....	22
3.2.2	MEDOCS	22
3.2.3	Excel und IBM SPSS Statistics.....	22
4	Ergebnisse	23
4.1	Patientinnenkollektiv.....	23
4.2	Kindliches Outcome	26
4.3	Effektivität.....	29
4.4	Nebenwirkungen	32
5	Diskussion.....	38
6	Literaturverzeichnis	41

Glossar und Abkürzungen

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BEL	Beckenendlage
BMC	BioMedCentral
BMI	BodyMassIndex
Bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Calcium
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
cm	Zentimeter
COX	Cyclooxygenase
FE	Forcepsentbindung
fragl.	fraglich
g	Gramm
G	Gynipral®
G-Protein	Guanosintriphosphat-bindendes Protein
Gyn	Gynäkologie
GDM	Gestationsdiabetes Mellitus
GTN	Glyceroltrinitrat
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung (intra uterine growth restriction)
KAGes	Krankenanstaltsgesellschaft
kg	Kilogramm
m	Meter
med.	medizinische
MEDOCS	Medizinisches Dokumentationssystem
mmol/L	Millimol pro Liter
NO	Stickstoff
NW	Nebenwirkung
O ₂ -Anreich.	Sauerstoffanreicherung

p.c.	post conceptionem
p.m.	post menstruationem
RDS	Respiratory Distress Syndrom
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
SOPs	Standard Operating Procedures
T	Tractocile®
unspez.	unspezifisch
Vol.subst.	Volumensubstitution
Vs.	Versus
VE	Vakuumentbindung
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Intrauterine Wachstumskurve reproduziert nach Battaglia et al. [14].	3
Abbildung 2: Frühgeburten Weltweit reproduziert nach Blencowe et al. [16]	5
Abbildung 3: Kreisdiagramm Frühgeburten in Österreich:	5
Abbildung 4: Frühgeburtenrate in Europa 2008 reproduziert nach Schleußner [19]	6
Abbildung 5: Ursachen der Frühgeburt modifiziert nach Pfeleiderer et al. [23]	11
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen von den Tokolytika reproduziert nach Schleußner [19]	14
Abbildung 7: Flow-Chart Datenkollektiv der retrospektiven Datenanalyse	23
Abbildung 8: Geburtsmodi	26
Abbildung 9: Wechselgründe	31
Abbildung 10: Grafische Darstellung der Schwere der Nebenwirkungen im Vergleich der zwei Tokolytika	34
Abbildung 11: Nebenwirkungen in Korrelation mit der Tokolysedauer	36
Abbildung 12: Anzahl der Palpitationen in Korrelation der Tokolysedauer	37
Abbildung 13: Anzahl der Emesisfälle in Korrelation mit der Tokolysedauer	37
Abbildung 14: Anzahl der unsp. Nebenwirkungen in Korrelation mit der Tokolysedauer	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Biometrische Daten der Mütter	24
Tabelle 2: Geburtsmodi	25
Tabelle 3: Kindliche Daten	27
Tabelle 4: Neugeborenenversorgung im Vergleich der Tokolytika	28
Tabelle 6: pH-Werte der Nabelgefäße bei der Geburt im Vergleich der Tokolytika G und T	29
Tabelle 7: Tokolysedauer als auch Dauer von Tokolyseende bzw. Tokolysebeginn bis zur Geburt im Vergleich der Tokolytika G und T	30
Tabelle 8: Tokolysewechsel im Vergleich mit den Tokolytika G und T	30
Tabelle 9: Wechselgründe im Vergleich der Tokolytika G und T	31
Tabelle 10: Anzahl der Nebenwirkungen.....	32
Tabelle 11: Anzahl der Frauen mit Nebenwirkungen im Vergleich G und T	32
Tabelle 12: unspezifische Nebenwirkungen Häufigkeit	33
Tabelle 13: Schwere der Nebenwirkungen im Vergleich	34
Tabelle 14: Nebenwirkungen in Korrelation zur Tokolysedauer	36

1 Einleitung

Vielen Menschen ist es nicht bewusst welche Folgen eine Frühgeburt auf das weitere Leben eines Neugeborenen hat, ebenso die Folgen für das Gesundheitssystem. Frühgeburtlichkeit ist die Hauptursache für den Tod Neugeborener. [1] Frühgeborene haben ein signifikant höheres Erkrankungs- und Sterberisiko. Die Inzidenz der Frühgeburt beträgt weltweit ca. 5 – 15 % und stieg in den letzten 26 Jahren um 14 % an. Warum die Frühgeburtlichkeit in den letzten Jahren gestiegen ist, kann nicht nahtlos geklärt werden. Die iatrogene Frühgeburt ist eine mögliche Ursache. Unter anderem sind auch das steigende mütterliche Alter sowie die häufigeren Mehrlingsschwangerschaften durch Reproduktionsmedizin. [2-4] Die Ethnizität wirkt sich anscheinend ebenfalls auf die Frühgeburtlichkeit aus. Afroamerikanische Frauen haben ein erhöhtes Risiko eine Frühgeburt zu haben, die Prävalenz ist zweimal höher als die von kaukasischen und lateinamerikanischen Frauen. Sogar viermal höher ist die Prävalenz bei farbigen Frauen zum Unterschied anderer Ethnien. Es gibt auch einen Unterschied der verschiedenen Ethnien in Bezug auf die Ursachen der Frühgeburt. Im kaukasischen Bereich sind die häufigste Ursache vorzeitige Wehen. [5, 6] Aus diesen beschriebenen Gründen wird in den nächsten Seiten genauer auf die einzelnen Themen eingegangen. Mithilfe von Lehrbüchern, aktuellen Leitlinien und Studienrecherche wird die Frühgeburt, als auch Therapieoptionen für die Verhinderung der Frühgeburt, beleuchtet. Bevor näher auf die Ergebnisse der retrospektiven Datenanalyse eingegangen wird, bei der die zwei wichtigsten Medikamente der Therapie vorzeitiger Wehen analysiert wurden, werden die Methoden als auch das verwendete Material beschrieben.

2 Frühgeburtlichkeit

2.1 Allgemeine Definitionen

Die Datierung einer Schwangerschaft ist äußerst komplex und nicht sehr leicht zu verstehen, also soll hier eine kurze Erklärung der wichtigsten Begriffe und Bezeichnungen gegeben werden. Eine Schwangerschaft dauert beim gesunden Menschen ab dem Zeitpunkt der Befruchtung (post conceptionem = p.c.) der Eizelle zirka 266 Tage. Bezogen auf den Zeitpunkt des ersten Tages der letzten Menstruationsblutung (post menstruationem), so wie es im klinischen Gebrauch üblich ist, ergibt sich eine Schwangerschaftsdauer von zirka 280 Tagen [7]. Um genauere Zeitangaben zu machen, spricht man zum Beispiel von der 34/4 Woche, dies bedeutet die vollendete 34. Schwangerschaftswoche post menstruationem plus vier Tage. In dieser Diplomarbeit wird immer vom Zeitpunkt post menstruationem (=p.m.) ausgegangen.

Die **Geburt** an sich ist definiert als eine vollständige Ausstoßung einer ≥ 500 g schweren Frucht aus dem Mutterleib. Dabei ist weder das Gestationsalter, noch eine Nabelschnurdurchtrennung oder die Plazentaabstoßung von Bedeutung. Eine **Lebendgeburt** wird definiert als ein Fetus mit Lebenszeichen, zum Beispiel Herzaktion, Atmungsanstrengungen, unspezifischem Muskeltonus oder Nabelschnurpulsierung. In diesem Fall spielt es keine Rolle, ob der Fetus ein Geburtsgewicht von 500 g erreicht oder nicht. Auch das Gestationsalter ist hier nicht von Bedeutung. Als **Totgeburt** werden jene Kinder bezeichnet die ein Geburtsgewicht von 500 g erreichen, jedoch keine Lebenszeichen von sich geben. Unter einer **Fehlgeburt** wird die Ausstoßung eines Fetus-, oder Embryos-, mit einem Gewicht von unter 500 g ohne jegliche Lebenszeichen definiert, auch das Gestationsalter ist hier ohne Bedeutung.[8, 9]

2.1.1 Definitionen nach Geburtsgewicht

In Hinblick auf das Geburtsgewicht gibt es einige spezielle Definitionen, die Aufschluss über die Gewichtsverhältnisse eines Neugeborenen in Bezug auf die Schwangerschaftsdauer geben. Das **Geburtsgewicht** ist jenes Gewicht, welches in den ersten Lebensstunden gemessen wird. Wichtig dabei ist, dass dieses Gewicht bestimmt wird bevor der postnatale Gewichtsverlust einsetzt.

Als „**small for gestational age**“ werden jene Neugeborenen bezeichnet, die ein Gewicht unter der 10. Perzentile, bzw. unter oder gleich der zweiten Standardabweichung der intrauterinen Wachstumskurve, natürlich populationsspezifisch, aufweisen.

Für die Bezeichnung „**large for gestational age**“ liegt das Gewicht des Neugeborenen über der 90. Perzentile, bzw. ist es größer oder gleich der zweiten Standardabweichung, der intrauterinen Wachstumskurve, ebenfalls spezifisch für die jeweilige Population.[8-13]

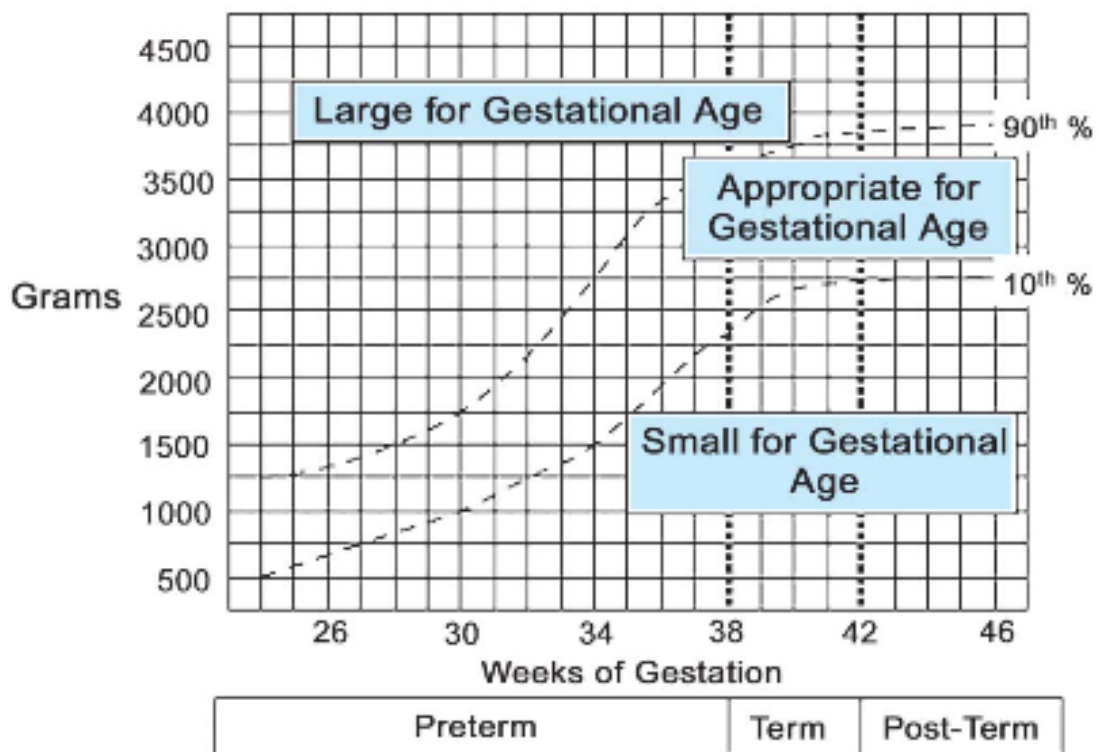


Abbildung 1: Intrauterine Wachstumskurve reproduziert nach Battaglia et al. [14]

2.1.2 Definition nach Schwangerschaftsdauer

Zu den Frühgeborenen zählen laut WHO alle Kinder die vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren werden. Unter den Frühgeborenen kann wiederum in Subgruppen unterschieden werden. Unter der vollendeten 28. SSW geborene Kinder zählen zu den extrem Frühgeborenen (extreme preterm birth). Bei einer Geburt zwischen vollendeter 28. und 32. SSW spricht man von sehr Frühgeborenen (very preterm birth) und zwischen vollendeter 32. und 34. SSW von mäßig Frühgeborenen (moderate preterm birth). In die letzte Subgruppe fallen jene Kinder, die zwischen vollendeter 34. und 37. Schwangerschaftswoche geboren werden, die sogenannten spät Frühgeborenen. Kinder, die zwischen der vollendeten 37. SSW und der vollendeten 41. SSW zur Welt kommen, werden als rechtzeitig geboren bezeichnet (term birth). Wenn die Schwangerschaftsdauer über 293 Tage hinaus fortbesteht spricht man von einer Übertragung (postterm birth). Die Schwangerschaft endet somit in oder nach der 42. SSW.[8-12, 15]

2.2 Situation in Österreich

Österreich liegt an der Spitze Europas, was die Zahl der Frühgeburten betrifft. Seit 1991 ist die Frühgeburten-Rate, bei einer rückläufigen Geburtenstatistik, von 8,1 % in 1991 auf 11,1 % in 2008 angestiegen. [4, 16]

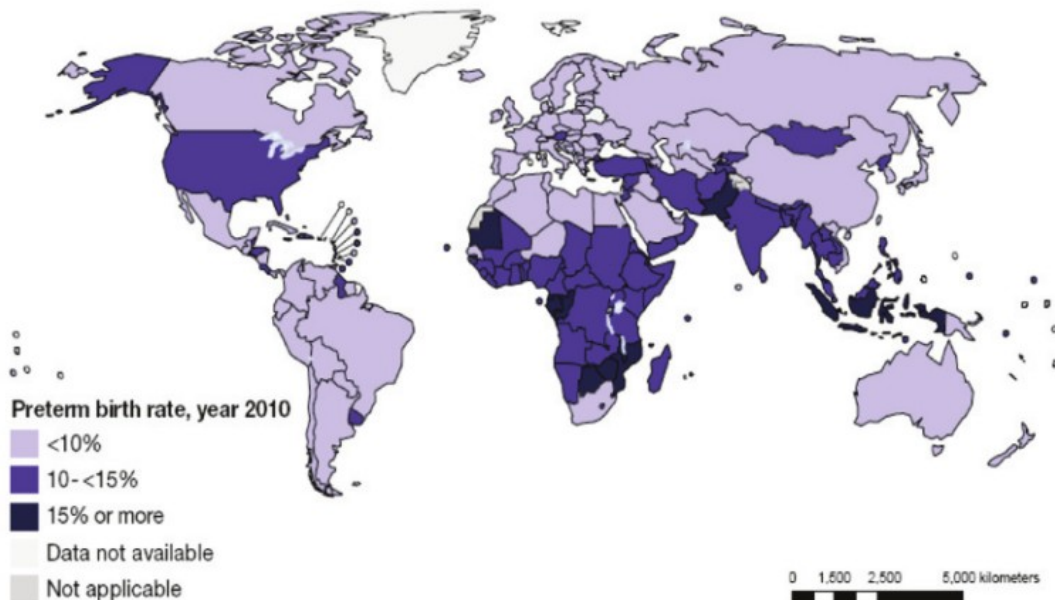


Abbildung 2: Frühgeburten Weltweit reproduziert nach Blencowe et al. [16]

Laut Statistik Austria sind 6.840 von 81.676 im Jahr 2014 geborenen Kindern, Frühgeburten. In Prozent ausgedrückt ergibt dies eine Zahl von 7,9. Somit zählt Österreich zu einem der Länder mit einer der höchsten Frühgeburtenraten in Europa [17]. Die unterschiedlichen Zahlen der WHO und der Statistik Austria beruhen auf einem Auslegungsfehler und wurden in der Datenbank der Statistik Austria bereits korrigiert [18].

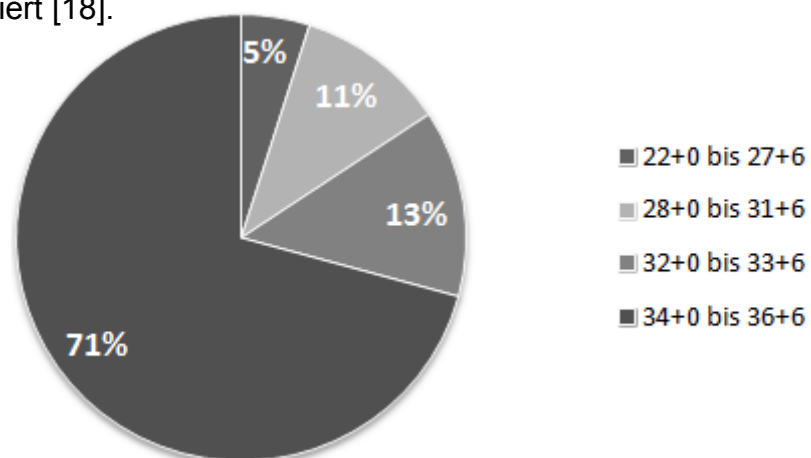


Abbildung 3: Kreisdiagramm Frühgeburten in Österreich:

Frühgeburten aufgeschlüsselt nach Gestationsalter im Jahr 2014 nach Daten von [17]

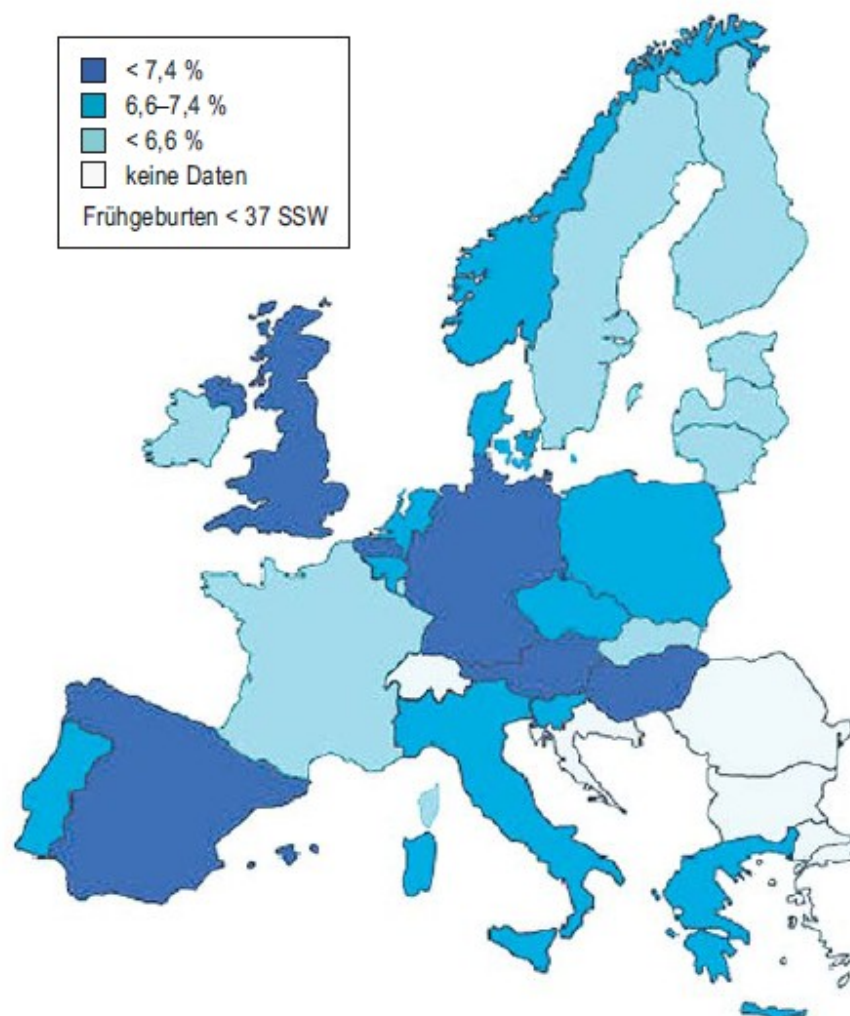


Abbildung 4: Frühgeburtenrate in Europa 2008 reproduziert nach Schleußner [19]

Frühgeborene benötigen besondere Maßnahmen und sind durch ihre noch fehlende Reife einem besonderen gesundheitlichen Risiko ausgesetzt. Durch die speziellen Bedürfnisse von Frühgeborenen ist anzunehmen, dass dies sowohl finanziell als auch zeitlich eine Herausforderung für das österreichische Gesundheitssystem bedeutet. Obwohl die meisten Frühgeborenen zwischen der 34. und 36. SSW geboren werden, erfolgen trotzdem noch 30 % der Frühgeburten vor der 34. SSW (Abb.3). Ab der 34. SSW steigt die Überlebenschance des Frühgeborenen auf 99 %, somit ist anzunehmen, dass auch der Betreuungsaufwand um ein Vielfaches weniger an Kosten verursacht. Die Rate der Frühgeburten steigt vor allem bei Mehrlingsschwangerschaften und bei Müttern im höheren Alter.[17]

2.3 Physiologische Unterschiede eines Frühgeborenen

Bei Frühgeborenen sind, je nach Geburtszeitpunkt, unterschiedliche Organsysteme meistens gesund, jedoch in einem unreifen Stadium. Um dies etwas genauer zu erläutern, soll kurz die Entwicklung eines Menschen näher betrachtet werden.

2.3.1 Entwicklung

Grundsätzlich wird das Embryonalstadium, in dem sich die Organsysteme entwickeln, von der Fetalperiode, in der Wachstum und Reifung dieser Organsysteme im Vordergrund stehen, unterschieden. Das Embryonalstadium erstreckt sich über die ersten acht Wochen der Schwangerschaft, nach diesen 56 Tagen beginnt die Fetalperiode.

Das Herz entsteht aus dem Mesoderm. Zwischen der 4. und 7. Woche der Entwicklung werden die Septen ausgebildet und dadurch entstehen erstmals die vier Herzkammern und die typische Herzstruktur. Die Lunge ist das einzige Organ, das erst zum Zeitpunkt der Geburt seine eigentliche Funktion, die des Gasaustausches, aufnimmt. Der Gasaustausch ist erst ab einer Geburt nach dem siebten Schwangerschaftsmonat in den primären Alveolen ausreichend möglich, da ab diesem Zeitpunkt genug Surfactant von den Alveolarepithelzellen Typ II sezerniert wurde.

Surfactant setzt die Oberflächenspannung der Alveolen herab und verhindert dadurch ein Kollabieren dieser. Erst in der 34./35. Schwangerschaftswoche wird Surfactant produziert, ohne diesen würde es zu einem „respiratory distress syndrom“ kommen. Das Nervensystem entwickelt sich aus dem Ektoderm. Der Gastrointestinaltrakt entsteht aus dem Entoderm und dem Mesoderm. [20, 21]

2.3.2 Reifezeichen

Als Zeichen der Unreife gilt unter anderem eine dünne Haut, die noch keinen vollkommenen Schutz gegenüber der Umwelt bietet und durch die die Gefäße sichtbar sind. Deshalb haben Frühgeborene noch einen vermehrten Belag mit Vernix (Käseschmiere). Ebenso ein Zeichen der Unreife bei Kindern, die vor der 25. SSW geboren sind, sind die noch fusionierten Augenlider. Neben diesen

Zeichen der Unreife gibt es noch einige mehr, wie eine ausgeprägte Lanugobehaarung, flaumiges Kopfhaar, das verklebt wirkt, und Fingernägel die vor allem am Daumen noch nicht die Fingerkuppen erreichen. Ein fehlendes Ohrknorpelgerüst oder noch nicht ausgebildete Falten an den Fußsohlen gehören genauso zu den Zeichen der Unreife wie die schwer erkennbaren Mamillen und das kaum tastbare Brustdrüsengewebe. Ebenso zeigen die Genitalien noch Zeichen der Unreife durch einen noch hochstehenden Hoden und ein noch nicht gefälteltes Skrotum. Beim Mädchen stehen die kleinen Labien noch im Vordergrund.[22]

2.3.3 Adaptation

Als Adaptation wird die Anpassung eines Neugeborenen an die nach der Geburt neu herrschenden Umstände verstanden. Bei gesunden Neugeborenen läuft die Adaptation meist problemlos in mehreren Schritten ab.

Gerade bei Frühgeborenen ist aufgrund ihres unreifen Körpers eine erschwerte Adaptation nach der Geburt möglich. Dies kann sich durch eine gestörte Anpassung in verschiedenen Bereichen zeigen.

Durch ihre noch sehr dünne Haut und das Verhältnis zwischen Körpergewicht und Körpergröße, was sehr zuungunsten des Wärmehaushalts entfällt, kann es öfter zu einer postpartalen Hypotonie kommen. Die Wärmeregulation bei Frühgeborenen ist sehr schlecht. Im braunen Fettgewebe kommt es zu einer Fettsäureoxidation, wodurch wiederum der Sauerstoffverbrauch gesteigert wird. Es kommt leichter zu einer Azidose durch Hypoglykämie, Surfactantinaktivierung und Hypoxie.[22]

2.4 Ursachen einer Frühgeburt

Es gibt viele verschiedene Ursachen warum es zu einer Frühgeburt kommen kann. Es kann zwischen vier großen Gründen unterschieden werden (Abb. 5). Diese sind:

- Vorzeitige Wehen
- Zervixinsuffizienz
- Uteroplazentare Insuffizienz
- Chorionamnionitis

Natürlich führen wiederum viele Gründe zu den oben genannten Ursachen einer Frühgeburt, diese können auch zusammenspielen.[23]

2.4.1 Vorzeitige Wehen

Vorzeitige Wehen sind neben der Zervixinsuffizienz der häufigste Grund der Frühgeburtlichkeit [24], deshalb wird im folgendem näher darauf eingegangen. Um vorzeitige Wehen zu determinieren werden meistens Tokolytika eingesetzt.

2.4.1.1 Definition

Unter vorzeitigen Wehen werden Eröffnungswehen, die vor dem errechneten Geburtstermin vorkommen, verstanden. Diese sind wie regelrechte Eröffnungswehen meist regelmäßig und mit einem maximalen intrauterinen Druck von 50 mmHg[7].

2.4.1.2 Mechanismus

Der Mechanismus von vorzeitigen Wehen unterscheidet sich nicht vom Mechanismus anderer Wehen. Die zur Uteruskontraktion benötigten Kräfte gehen ausschließlich vom Myometrium aus. Durch die in der Schwangerschaft vermehrte Produktion von Östrogen in der Plazenta werden vermehrt Gap Junctions, α 1-Adrenorezeptoren als auch Oxytocin Rezeptoren im Uterus gebildet. Zugleich werden durch Östrogen Muskelzellen vermehrt und das Membranpotenzial dieser sinkt. Durch das Wachstum des Fötus kommt es zum Dehnungsreiz der Muskulatur und somit zur Depolarisation der Muskelzelle. Durch diesen Reiz

kommt es ebenfalls zu einer Rückkoppelung im Hypothalamus und zur vermehrten Ausschüttung von Oxytocin aus der Neurohypophyse.[25]

2.4.2 Zervixinsuffizienz

Zervixinsuffizienz ist die vorzeitige Verkürzung des Gebärmutterhalses auf eine Länge von unter 2,5 cm, und ebenso die Erweichung und Öffnung des Muttermundes. Gerade die Insuffizienz der Zervix ist eine der häufigsten Ursachen einer Frühgeburt. Die Zervixinsuffizienz hat verschiedene Ursachen und kann auch in Zusammenhang mit zuvor aufgetretenen Aborten gebracht werden. Bei Aborten nach der 12. Woche p.m. ist die Zervixinsuffizienz neben uterinen Fehlbildungen eine der häufigsten Ursachen. Ebenso kann es durch Mehrlingsschwangerschaften, einen Zervixriss, durch zum Beispiel Traumata, Hydramnion, aber auch genitale Fehlbildungen zur Zervixinsuffizienz kommen.[7, 23, 26]

2.4.3 Uteroplazentare Insuffizienz

Unter uteroplazentarer Insuffizienz versteht man die mangelhafte Versorgung des Kindes durch die Plazenta. Da die Trophoblasteninvasion nicht im üblichen Ausmaß vonstattengegangen ist und es eine unvollständige Umwandlung des plazentaren Gefäßbettes gab, kommt es zu dieser Insuffizienz. Vermehrt tritt diese bei Mehrlingsschwangerschaften, Nikotinabusus der Mutter, ebenso Anämie der Mutter als auch bei Endometriuminsuffizienz, Plazentaanomalien und Plazentitis auf.[24]

2.4.4 Chorionamnionitis

Darunter wird die Entzündung der Eihäute und des Fruchtwassers verstanden. Diese wird meist durch eine Zervizitis, Kolpitis, Plazentitis oder intrauteriner Infektionen hervorgerufen.[7, 23]

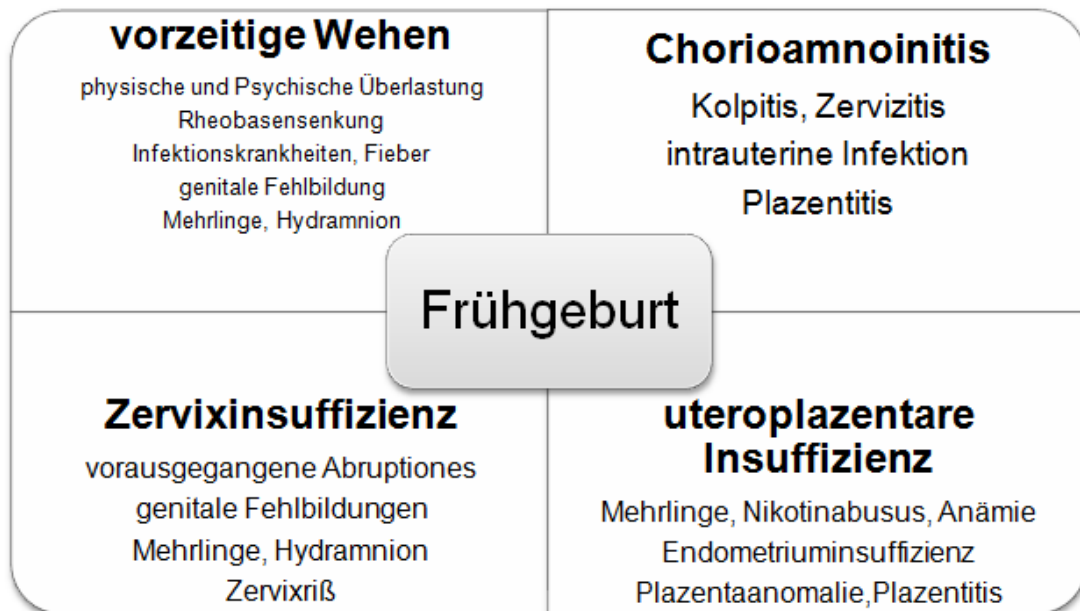


Abbildung 5: Ursachen der Frühgeburt modifiziert nach Pfeleiderer et al. [23]

Ebenso lassen sich die Gründe der Frühgeburtlichkeit in mütterliche und kindliche Ursachen unterteilen:

2.4.5 Mütterliche Ursachen

Zu den mütterlichen Ursachen zählen eine Vielzahl von systematischen und funktionellen Erkrankungen, sowie Fehlbildungen und sozioökonomische Faktoren. Unter anderem können dazu Infektionen im Allgemeinen, als auch endokrine Erkrankungen, sowie schwangerschaftsbedingte hypertensive Erkrankungen und ascendierende Infektionen der Geburtswege genannt werden. Ebenso werden eine Plazentainsuffizienz sowie Zervixinsuffizienz, Uterusanomalien (Uterus Bicornis, Myome...) zu den mütterlichen Ursachen einer Frühgeburt gezählt. Auch das Alter der Mutter und eine mögliche psychische Belastung werden hier berücksichtigt.[7]

2.4.6 Kindliche Ursachen

Aus Sicht des Fetus kann es durch Mangelentwicklung, Chromosomenanomalien, Fehlbildungen und auch durch eine Mehrlingsschwangerschaft zu einer frühzeitigen Geburt kommen.[7]

2.5 Therapie der Frühgeburtlichkeit

Zuerst wird in dieser Diplomarbeit auf die Behandlung einer drohenden Frühgeburt nach den aktuellen Leitlinien eingegangen, um danach spezieller auf medikamentöse und nicht medikamentöse Behandlung einzugehen.

2.5.1 Aktuelle Leitlinien

Um eine drohende Frühgeburt zu verhindern gibt es einige Leitlinien von verschiedenen Institutionen. In den folgenden Ausführungen werden sowohl internationale Leitlinien, als auch SOPs der Universitätsklinik Graz herangezogen. Bevor Frauen einer medikamentösen Wehen hemmenden Therapie, einer Tokolyse, unterzogen werden, muss die Indikation dieser zuerst sichergestellt werden. Eine Tokolyse verfolgt das Ziel die neonatale Mortalität zu senken und das Outcome des Neonaten zu verbessern. Eine Tokolyse kann den Zeitpunkt der Geburt um 48 Stunden bis hin zu sieben Tagen und länger hinauszögern, wodurch die Möglichkeit geschaffen wird, eine Lungenreifungstherapie durchzuführen und einen Transport in eine Klinik mit neonataler Intensivstation zu ermöglichen. Eine Tokolyse sollte nicht stattfinden, wenn eine Kontraindikation für die Fortführung der Schwangerschaft besteht. Als erstes sollte das Augenmerk auf einer Prävention der Frühgeburt liegen. Darunter wird das Vorbeugen von Risikofaktoren wie Adipositas, Rauchen und anderen gesundheitsschädigenden Faktoren verstanden. Das Rauchen alleine erhöht die Chance auf eine Frühgeburt signifikant [27]. Weiters können diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, wodurch sich Risikofaktoren für eine Frühgeburt detektieren lassen, zum Beispiel Vaginal pH Messung und Zervixlängenmessung. Zur Diagnose der drohenden Frühgeburt können eine Kardiotokografie, eine vaginale Untersuchung (pH-Wert, Fribonektin,...) sowie eine vaginalsonografische Zervixlängenmessung eine fetale Sonografie und eine Doppler-Sonografie der uteroplazentaren und fetoplazentaren Gefäße vorgenommen werden. Diese Untersuchungen dienen dazu, die womöglich bestehenden Kontraktionen zu objektivieren, den Zustand des Fetus als auch seine Versorgung zu beurteilen, ebenso zur Infektionsdiagnostik und Reifediagnostik der Zervix. Als Medikamente zur Therapie kommen Vertreter aller in 1.5.3 beschriebenen Wirkstoffklassen zur Anwendung. Betasympathomimetika

sind die am besten untersuchte Wirkstoffgruppe, sind jedoch meistens mit erheblichen mütterlichen Nebenwirkungen verbunden. Atosiban hingegen hat weniger Nebenwirkungen bei selber Effektivität. Betasympathomimetika werden mittlerweile, aufgrund der Nebenwirkungen, nur mehr für eine Bolustokolyse empfohlen. Bei anderen Medikamenten ist ein Off-Label-Use ein zu diskutierendes Problem. An der Universitätsklinik Graz werden zur Diagnostik ebenfalls die Wehentätigkeit, als auch die Zervixlänge herangezogen, sollten diese Parameter nicht eindeutig sein kommt es auf den Wert des fetalen Fibronektins an, ob eine Tokolyse vollzogen wird. Bei einem Amnioninfektionssyndrom ist eine Tokolyse in jedem Fall kontraindiziert. Als Tokolytika werden Betamimetika (Hexoprenalin) und Atosiban eingesetzt. Hexoprenalin wird nur für eine Kurzzeit-Tokolyse (max. 48 Stunden) empfohlen, bei einer längeren Anwendung geschieht dies unter Aufklärung und Einverständnis der Patientin über den Off-Label-Use des Medikamentes. Es gilt eine primäre Empfehlung für Atosiban, bei Schwangeren mit Herzerkrankungen, Diabetes und Zwillingschwangerschaften, aufgrund des geringeren Nebenwirkungsprofils dieses Oxytocin Antagonisten.[19, 28-31]

2.5.2 Nicht medikamentöse Therapie von Vorzeitigen Wehen

Für eine nicht medikamentöse Wehenhemmung ist vor allem die Ursachenfindung der vorzeitigen Wehen wichtig. Relative Bettruhe gehört neben der Behandlung von mütterlichen Begleiterkrankungen zu den Maßnahmen. Zu den behandlungswürdigen Begleiterkrankungen zählen Infektionen jeglicher Art (z.B. HWI, Kolpitis), sowie systemische Erkrankungen (z.B. Schilddrüsenfunktionsstörungen, Diabetes Mellitus), als auch funktionelle Erkrankungen, wie Zervixinsuffizienz. In diesem Fall würde man eine Cerclage oder einen Cerclage Pessar andenken.[7, 32]

2.5.2.1 Cerclage /Cerclage Pessar

Als Cerclage wird die operative Umschlingung des Zervixkanals mit dem Ziel diesen zu verschließen verstanden. Da die Erfolge einer prophylaktischen Cerclage fraglich sind, wird diese nur bei strenger Indikation durchgeführt. Ein Cerclage Pessar hat dasselbe Ziel, das des Verschlusses des Zervikalkanal, nur

mittels einer konvex geformten Silikonschale mit einer Öffnung, die zentral gelegen ist, jedoch mit widersprüchlichen Ergebnissen aus der Literatur.[23, 32]

2.5.3 Medikamentöse Therapie von Vorzeitigen Wehen

Verschiedenste Substanzen werden für die medikamentöse Tokolyse verwendet. Welche Substanz an der Patientin angewendet wird, wird individuell und nach Zulassung des jeweiligen Landes entschieden. Auch die Kosten des jeweiligen Medikaments spielen eine Rolle, da manche Medikamente wesentlich teurer sind als andere. Somit ist es umso wichtiger, das richtige Medikament hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen zu wählen.[23, 26, 33]

In Abbildung 6 werden die verschiedenen Wirkmechanismen schematisch dargestellt und im Folgenden näher auf die einzelnen Wirksubstanzen eingegangen.

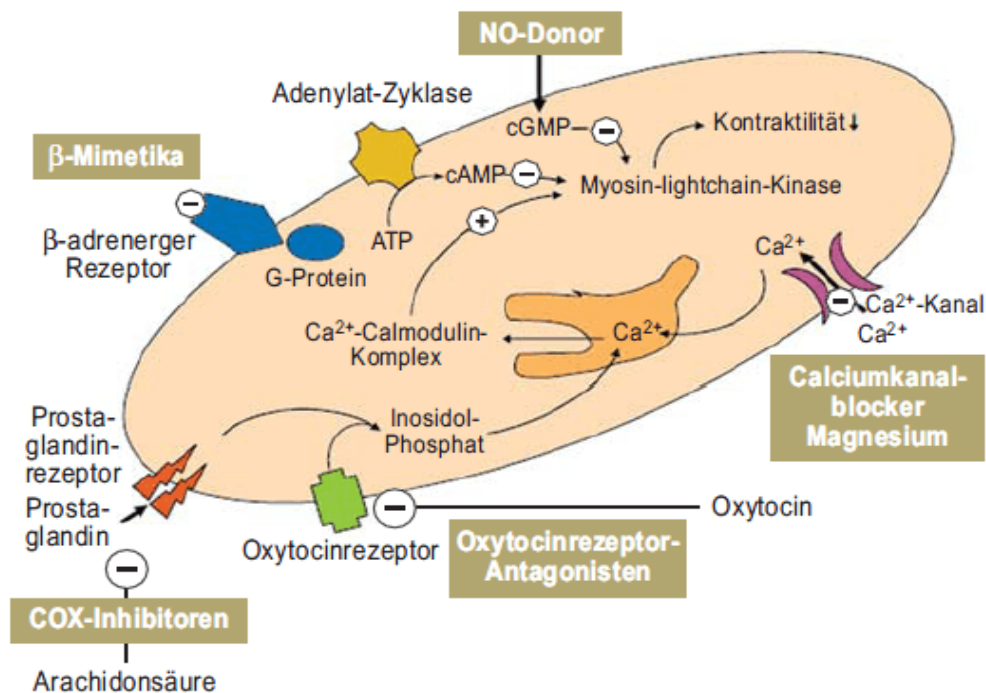


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen von den Tokolytika
reproduziert nach Schleußner [19]

2.5.3.1 Beta₂-Rezeptorantagonisten

Beta₂-Rezeptorantagonisten wirken durch Verminderung der intrazellulären AMP Konzentration, dadurch kommt es zu vermehrter Relaxation des Myometriums. Dadurch, dass Beta₂-Rezeptorantagonisten auch an vielen anderen Organsystemen ihre Wirkung entfalten, kommt es vermehrt zu Nebenwirkungen wie Tachykardien, Atemnot, Hypokaliämien und Hyperglykämien. In den meisten Ländern ist die Tokolyse mittels Beta₂-Rezeptorantagonisten für eine Verzögerung der Geburt von 48 Stunden zulässig. Diese Zeitspanne reicht für eine Lungenreife mittels Cortison aus. Studien zeigen ebenso, dass eine längere Tokolyse keine bzw. nur eine gering bessere Effektivität aufweist und aufgrund der hohen Zahl von Nebenwirkungen keinen positiven Effekt bringt. In einer randomisierten prospektiven Studie in den 80iger Jahren mit 140 Probandinnen wurden Salbutamol und Hexoprenalin miteinander verglichen. Es wurde herausgefunden, dass unter Hexoprenalin die mütterlichen Tachykardien bei einer intravenösen Therapie signifikant geringer waren als bei Salbutamol. Ebenso gab es während der Infusionstherapie mit Hexoprenalin weniger Nebenwirkungen als mit Salbutamol.[34-37]

2.5.3.1.1 Gynipral® Takeda Austria GmbH

Gynipral® ist ein Medikament aus der Gruppe der Beta₂-Rezeptorantagonisten mit dem Wirkstoff Hexoprenalin. Dieses Medikament ist im Vergleich zu anderen wesentlich billiger und wird daher meistens als erstes für eine Tokolyse verwendet, es sei denn, es liegen wesentliche Kontraindikationen vor.[38]

2.5.3.2 Oxytocin-Rezeptorantagonisten

Der Oxytocin-Rezeptorantagonist wirkt über eine Blockierung der Oxytocinrezeptoren im Myometrium und in der Dezidua. Durch diese Blockade wird die Freisetzung von intraplasmatischem Calcium verhindert und dadurch ebenfalls die Produktion von Prostaglandinen reduziert, wodurch es wiederum zu einer verminderten Erregbarkeit der Muskulatur und Kontraktionskraft kommt. [35-37]

2.5.3.2.1 Tractocile® Ferring Pharmaceuticals A/S

Tractocile ist ein Medikament, welches zu den Oxytocin-Rezeptorantagonisten gezählt wird und den Wirkstoff Atosiban beinhaltet. Tractocile hat aufgrund seines Wirkmechanismus weniger Nebenwirkungen und eine ähnlich hohe Effektivität wie Beta₂-Rezeptorantagonisten. [39]

2.5.3.3 Kalziumantagonisten

Kalziumantagonisten wirken über eine Reduktion des intrazellulären freien Kalziums und führen dadurch zu einer Relaxation des Myometriums. In dieser Gruppe von Tokolytika befindet sich unter anderem das Medikament Nifedipin. In randomisierten Studien wurde herausgefunden, dass im Vergleich mit Beta₂-Rezeptorantagonisten diese eine gleiche Effektivität aufweisen, jedoch gab es keine Placebogruppen um dies zu bestätigen. In einer anderen Studie wurden sogar eine bessere Effektivität und weniger Nebenwirkungen im Vergleich mit Beta₂-Rezeptorantagonisten herausgefunden. Trotz seiner guten Wirksamkeit und wenig Nebenwirkungen sollte Nifedipin vor allem bei Patientinnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko mit Vorsicht angewandt werden. In einer Studie, in der Nifedipin mit Atosiban an 80 Schwangeren verglichen wurde, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden wehenhemmenden Mitteln festgestellt werden. Sowohl im Bereich der Effektivität und im Nebenwirkungsprofil wiesen die Substanzen keinen signifikanten Unterschied auf. [35-37, 40]

2.5.3.4 Magnesium

Magnesiumsulfate wirken durch ihre Eigenschaft als Kalziumantagonisten in der Zelle. Durch die Blockade der Ca²⁺-abhängigen Phosphorylierung der Myosinkinase kommt es zur Relaxation des Myometriums. Durch Cochrane-Reviews wurde jedoch festgestellt, dass es keine gesicherte Wirkung der Geburtsverzögerung gibt und eine erhöhte fetale Mortalität besteht [41]. Vor allem bei sehr hohen Dosen wurde diese Mortalität beobachtet. Ebenfalls ist bei hohen Dosen das Nebenwirkungsprofil auch für die Mutter wesentlich erhöht, unter anderem kann es zu Atemstillständen und Areflexie kommen. Aufgrund dieser Erkenntnisse wird Magnesiumsulfat nicht mehr als First-Line Therapie angewendet. [35-37, 42]

2.5.3.5 Prostaglandinsynthesehemmer

Prostaglandinsynthesehemmer hemmen den Umbau von Arachidonsäure zu Prostaglandin. Dadurch können diese Gap Junctions im Myometrium ausbauen und es kommt zu einer verminderten Kontraktibilität des Uterus. Ebenso wird durch Prostaglandinsynthesehemmer die intrazelluläre Kalziumkonzentration verringert. Die Effektivität dieses Medikamentes wurde durch Meta-Analysen bestätigt. Jedoch sollte es vor der 32. SSW appliziert werden, da es ansonsten zu einem frühzeitigen Verschluss des Ductus Ateriosus Botalli kommen kann. Ebenso sind die maternalen Nebenwirkungen, Gastrointestinale Ulcera und Asthma, nicht zu vernachlässigen. [35-37, 43]

2.5.3.6 NO-Donatoren

Stickstoffmonoxid wird durch eine Reaktion freigesetzt und dadurch kommt es zu einer Vasodilatation. NO ist in den Zellen des Myometriums vorhanden und erhöht das cGMP durch Interaktion mit Guanylyl-Cyclase. Es gibt eine Verbindung zwischen der NO-Produktion und der Uterusrelaxation, wodurch sich die Wirkung der NO-Donatoren erklären lässt. In Studien gab es das Ergebnis, dass es eine ähnlich geburtsverzögernde Wirkung wie Ritodrine (Beta₂-Rezeptorantagonist) hat. Jedoch gibt es dazu zu wenige randomisierte Studien, deshalb ist es nicht in klinischem Gebrauch. Glyceroltrinitrat (GTN) wurde in einer Studie mit Beta₂-Sympathomimetika verglichen, wobei hinsichtlich des neonatalen Outcomes kein Unterschied festgestellt werden konnte. Jedoch wurde eine Signifikanz bei der Effektivität herausgefunden, GTN und Beta₂-Symparthomimetika wiesen keinen Unterschied bei der zeitlichen Verzögerung der Geburt auf, jedoch hatten 27 % der Frauen in der Beta₂-Sympathomimetika-Gruppe nach zwei Stunden noch starke Kontraktionen und in der GTN Gruppe noch 53 % der Frauen. [35-37, 44]

2.6 Vergleichsstudien Tractocile vs. Gynipral

Es gibt einige Studien über den Vergleich von wehenhemmenden Mitteln untereinander. Der Hauptteil befasst sich mit dem Vergleich von Beta₂-Sympathomimetika und dem Oxytocin-Antagonisten Atosiban. Die meisten Studien haben dieselben Ein- und Ausschlusskriterien und es werden ähnliche Ergebnisse beschrieben [45-50]. Ebenso wird der Wirkstoff Nifedipin des Öffern in Studien mit Atosiban verglichen [51]. Unter den Beta₂ Sympathomimetika wird zu einem Großteil Fenoterol für die Studien herangezogen. Selten wird Hexoprenalin als Vergleichsmedikament verwendet. Es gibt frühere Studien bei denen Hexoprenalin und andere Beta₂-Sympathomimetika untereinander verglichen wurden. Im Folgenden werden einige Studien näher vorgestellt.

2.6.1 Worldwide Atosiban versus Beta Agonist Study

Im Jahr 2001 wurde im *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* ein Artikel von der „Worldwide Atosiban versus Beta Agonists Study Group“ veröffentlicht. In diesem Artikel wurden sowohl die Effektivität als auch das Nebenwirkungsprofil von Atosiban, einem Oxytocin-Antagonisten, und tokolytisch wirkender Beta-Agonisten analysiert. Die Daten für diese Analyse kamen aus drei randomisierten, doppelblinden, Double Dummy Studien. Weltweit wurden 742 Frauen aus unterschiedlichsten Ländern, unter anderem Australien, Kanada, Israel, Frankreich und Tschechien, mit einer Tokolyse zwischen der 23. und der 33. SSW in die Studie eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren regelmäßige Uteruskontraktionen, eine Muttermundsöffnung von 0-3cm für Nullipara und von 1-3cm für Multipara, eine Cervixverkürzung von $\geq 50\%$, sowie ein Mindestalter der Mutter von 18 Jahren oder darüber, sowie jünger mit einer Einwilligung. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine Multiparität über Zwillinge, Blasensprung, starke vaginale Blutungen, schwere Präeklampsie oder Hypertension, Fieber ($>37,5^{\circ}\text{C}$), Infektionen des Urogenitaltrakts, fetale oder plazentare Fehlbildungen, schwere mütterliche Erkrankungen, Kontraindikationen für Beta-Agonisten, Alkohol- oder Drogenabusus. Ebenso durften die Frauen in den sechs Stunden zuvor keine tokolytische Therapie jeglicher Art bekommen haben, bzw. in den vorangegangenen 24 Stunden, sofern Indomethacin gegeben wurde. Als Ergebnis wurde herausgefunden, dass sowohl Atosiban, als auch Beta-Agonisten

dieselbe Effektivität aufweisen, in dem sie die Geburt über 48 Stunden bis hin zu über 7 Tage hinaus ohne signifikanten Unterschied verzögern. Bei den Patientinnen der Beta-Agonisten-Gruppe wurden häufiger kardiale Nebenwirkungen beobachtet als bei dem Atosiban-Patientinnenkollektiv. Bei neonatalem und kindlichem Outcome wurden keine Unterschiede der beiden Medikamente festgestellt. In einem Leserbrief des *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* wurde auf die Studien eingegangen und darauf hingewiesen, dass es interessant sein würde, die Effektivität unter Berücksichtigung des Gestationsalters zu untersuchen, da mit Oxytocin-Rezeptoren erst in einem späteren Gestationsalter vermehrt exprimiert wird und somit auch der Oxytocin-Rezeptor-Antagonist erst in einem späteren Gestationsalter seine volle Wirkung entfalten kann. [48, 52, 53]

2.6.2 BMC Pregnancy and Childbirth Artikel

In einem weiteren Rechercheartikel aus dem Jahr 2009 im *BMC Pregnancy and Childbirth* wird eine Literaturrecherche vorgestellt, bei der es unter anderem um eine ökonomische Evaluation durch den Vergleich von Atosiban und Betamimetika in Deutschland geht. Hauptsächlich wurden die Effektivität und die Nebenwirkungen analysiert und anhand von Krankenhausdaten die Kosten der Medikamente ermittelt. Man konnte aus dieser Recherche, in der drei klinische Studien analysiert wurden, herauslesen, dass sowohl Atosiban als auch Beta-Agonisten denselben tokolytischen Effekt aufweisen, jedoch sind Nebenwirkungen bei Beta-Agonisten signifikant häufiger aufgetreten. Als Nebenwirkungen wurden in allen analysierten Studien Tachycardie, Palpitationen, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hyperglykämie, Tremor, Übelkeit, Atemnot, Brustschmerz, Hypokaliämie, sowie Hypotension, Angst, Lungenödem, kardiale Ischämie, Synkopen und fetale Tachykardien aufgezeichnet. Aus ökonomischer Sicht war Atosiban günstiger im Vergleich zu Bolus-Fenoterol-Gabe als auch im Vergleich zur kontinuierlichen Gabe. In dieser Recherche wurden die Kosten für den Beta-Agonisten Fenoterol (Partusisten®) analysiert. Jedoch wurde auch diskutiert, dass in einer anderen Studie die Kosten für Beta-Agonisten-Bolus-Therapien günstiger waren als im Vergleich mit Atosiban. [54]

2.6.3 Atosiban versus pulsatiler Fenoterol Applikation

In einer weiteren prospektiven, offen randomisierten Studie von Nonnenmacher et al. wurden die Effektivität und das Nebenwirkungsprofil von Atosiban und dem Beta-Agonisten Fenoterol untersucht. Für das Studienkollektiv wurden Frauen ab dem 18. Lebensjahr ausgewählt, die vorzeitige Wehen zwischen der 24 +0 SSW bis zur 33+6 SSW hatten. Das Patientinnenkollektiv umfasste 105 Patientinnen, davon erhielten 54 Fenoterol und 51 Atosiban. Wie bei den anderen Studien konnte ebenfalls festgestellt werden, dass die Effektivität der beiden Tokolytika gleich ist, jedoch gab es in der Fenoterol-Gruppe ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen. Als mittlere Tokolysedauer wurden bei der Fenoterol-Gruppe 24,5 Stunden und bei der Atosiban-Gruppe 19 Stunden herausgefunden. [55]

Nachdem bereits einige Studien vorgestellt wurden, kann anhand dieser kleinen Auswahl erkannt werden, dass meistens Fenoterol, Salbutamol oder Ritodrine als Vergleichsmedikament zu Atosiban herangezogen wurden. Da es nur wenige Daten bezüglich Hexoprenalin vs. Atosiban gibt, war es das Ziel dieser Diplomarbeit die beiden Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Effektivität und Nebenwirkungsprofile zu vergleichen.

3 Material und Methoden

3.1 Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Datenanalyse an der Universitätsklinik Graz, am Institut für Frauenheilkunde und Geburtshilfe durchgeführt. Die Studie wurde von der Grazer Ethikkommission genehmigt. Die beiden in Österreich zugelassenen Tokolytika wurden anhand von Effektivität und Nebenwirkungsprofil sowie des neonatalen Outcomes verglichen. Des Weiteren wurden Unterschiede zwischen Kurzzeit- und Langzeittokolyse evaluiert. Um den Datenschutz zu garantieren, wurden die Daten codiert und verschlüsselt analysiert. Die Daten wurden in den Jahren 2003 bis zum Jahr 2014 gesammelt. Die Datenverwaltung erfolgte in einer Excel-Tabelle. Die benötigten Daten wurden aus den handschriftlichen Patientinnenakten, der Datenbank PIA Fetal Database und elektronischen MeDocs Akten herausgesucht und eingetragen. Der gesamte Patientinnenbestand der Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Graz wurde zuerst in der Datenbank PIA gefiltert, um jene Patientinnen zu finden, die in den Jahren 2003 bis 2014 eine Tokolyse zwischen 24. und 34.SSW erhalten haben. Einschlusskriterien für diese Diplomarbeit waren Frauen mit vorzeitiger Wehentätigkeit, ohne vorzeitigen Blasensprung und mit Einlingsschwangerschaften. Ausschlusskriterien waren Zwillings-, Drillings- oder andere höhergradige Mehrlingsschwangerschaften sowie ein vorzeitiger Blasensprung. Ebenso wurden weitere Patientinnen ausgeschlossen, da sie eine Tokolyse aus einem anderen Grund als vorzeitige Wehen bekommen haben (z.B. als Prophylaxe bei Operationen). Erhoben wurden demografische Daten, Laborwerte, Ultraschallergebnisse, Tokolyse-Medikamente, Nebenwirkungen, Geburtsmodi, kindliche Behandlungs- und Nachbehandlungsdaten sowie Behandlungsdaten der Mütter. Um das Nebenwirkungsprofil zu evaluieren, wurden Daten aus den Akten ausgelesen, ebenso wurde die Schwere der Nebenwirkungen anhand der medizinisch notwendigen Maßnahmen aufgeschlüsselt. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Excel-Programmes sowie mit dem Statistikprogramm SPSS. Es wurde mit deskriptiver Statistik gearbeitet. Vergleiche zwischen den Medikamentengruppen wurden mittels dem Fisher's-exact-test und/oder dem Qui-Quadrat Test analysiert.

Nummerische Daten wurden mittels Standardabweichung und kategorische Daten mit Hilfe von absoluter und relativer Häufigkeit ausgewertet. Für die Effektivität der Tokolytika wurde die Verzögerung der Geburt als Messwert herangezogen.

3.2 *Material*

3.2.1 PIA Fetal Database

Die PIA Fetal Database gehört zu den Viewpointsystemen der Firma LB Systems. Im Speziellen ist die PIA Fetal Database ein Modul dieses Viewpointprogrammes, welches ein Befundungssystem für Pränatal-, Gyn- und Mammasonographie mit Bildarchivierung ist. [56]

3.2.2 MEDOCS

Das MEDOCS-Programm ist ebenfalls eine medizinische Datenbank, in dieser können sowohl pflegerische als auch medizinische Daten digital erfasst werden, dadurch ist die Erhebung von Daten möglich wodurch für eine verbesserte Datenübermittlung gesorgt wird. [57]

3.2.3 Excel und IBM SPSS Statistics

Die Datenerfassung und statistische Auswertung wurde mittels Excel und IBM SPSS Statistics durchgeführt. Die Software ist ebenfalls modular aufgebaut und mittels dieser können ein Datenmanagement sowie eine statistische Analyse und grafische Darstellung der Daten vorgenommen werden. [58]

Excel ist eine Software der Firma Microsoft aus der Produktpalette des Microsoft Office. Es ist eine Tabellenkalkulationssoftware mit der ein Datenmanagement sowie einfache Statistiken mittels Formeln durchgeführt werden können. [59]

4 Ergebnisse

4.1 Patientinnenkollektiv

Insgesamt umfasste die Tabelle 976 Datensätze wovon nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien 217 Daten für die Auswertung dieser Diplomarbeit verblieben sind. Einige Datensätze von diesem ausgefilterten Kollektiv konnten jedoch aufgrund von fehlenden Daten nicht eingeschlossen werden. Für die Auswertung ergab sich ein Patientinnenkollektiv von 167. In Abbildung 7 ist das Datenkollektiv dargestellt. 71 Patientinnen erhielten Gynipral® und 96 Patientinnen Tractocile®.

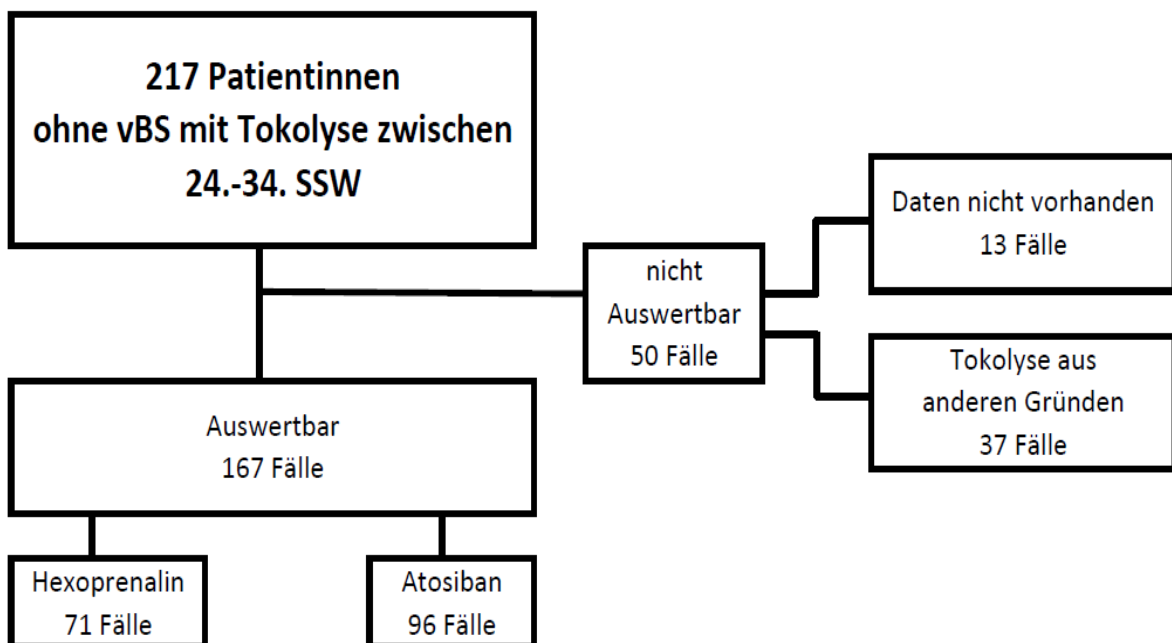


Abbildung 7: Flow-Chart Datenkollektiv der retrospektiven Datenanalyse

Wie nachstehend in Tabelle 1 ersichtlich hatten die Patientinnen ein durchschnittliches Alter von 27,84 Jahren, die jüngste Mutter war 15 Jahre und die älteste Mutter war 42 Jahre alt. Die Altersverteilung war in den beiden Vergleichsgruppen (Tractocile® vs. Gynipral®) in etwa gleich. Weiters wurden die Gravität und die Parität verglichen, es gab sowohl in der Gynipral®, als auch in der Tractocile®-Gruppe Frauen, die öfter als fünfmal schwanger waren und öfter als viermal gebären. Die durchschnittliche Dauer der Schwangerschaft in Tagen

belief sich auf 262. Größe, Gewicht und BMI wurden ebenfalls dokumentiert, dabei konnte festgestellt werden, dass Frauen mit einem höheren BMI als 35 mit Tractocile® behandelt wurden. Ansonsten sind die biometrischen Daten annähernd gleich.

Tabelle 1: Biometrische Daten der Mütter: Statistische Werte in Bezug auf die SSW der Geburt, Gravida, Parität, Größe, Gewicht bei der ersten Untersuchung, BMI, Schwangerschaftsdauer in Tagen und Alter der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt

Tokolytikum		SSW - Woche Geburt	Gravida	Parität	Größe [m]	Gewicht bei erster Untersuchung [kg]	BMI	Schwanger- schafts- dauer in Tagen	Alter der Mutter bei Geburt
Gynipral	H	71	71	71	70	69	70	71	71
	Mittelwert	36,87	2,13	1,69	1,66	62,4043	21,9656	261,18	27,51
	Median	38,00	2,00	1,00	1,65	60,0000	21,9555	267,00	28,00
	Minimum	33	1	1	2	47,00	0,00	233	15
	Maximum	41	6	5	2	100,00	34,89	290	41
	Standard- abweichung	2,580	1,424	1,036	,063	11,42529	5,19867	17,534	6,256
Tractocile	H	96	96	96	95	95	95	96	96
	Mittelwert	37,22	2,07	1,64	1,65	58,3547	21,3763	263,46	28,08
	Median	38,00	2,00	1,00	1,65	56,0000	20,4783	266,00	28,00
	Minimum	33	1	1	2	40,00	15,81	233	16
	Maximum	41	7	6	2	104,00	38,20	291	42
	Standard- abweichung	2,349	1,409	1,017	,068	11,11052	3,59753	16,139	5,767
Gesamt- summe	H	167	167	167	165	164	165	167	167
	Mittelwert	37,07	2,10	1,66	1,66	60,0585	21,6263	262,49	27,84
	Median	38,00	2,00	1,00	1,65	58,0000	20,8117	266,00	28,00
	Minimum	33	1	1	2	40,00	0,00	233	15
	Maximum	41	7	6	2	104,00	38,20	291	42
	Standard- abweichung	2,448	1,411	1,022	,066	11,38714	4,34444	16,732	5,968

In diesem Kollektiv waren Mütter mit Erkrankungen wie GDM, einer Präeklampsie, mit Fieber oder bereits bekannter IUGR. Bei insgesamt 11 Frauen war bereits eine intrauterine Wachstumsretardierung bekannt, das sind 6,59 %. Davon entfallen 2,99 % auf die Tractocile®-Gruppe und 3,60 % auf die Gynipral®-Gruppe. 17 Patientinnen (10,18 %) litten an einem Gestationsdiabetes. Davon wurden 12 Frauen (7,2 %) mit Tractocile® und fünf Frauen (3 %), mit Gynipral® behandelt. Da ein Amnioninfektionssyndrom eine Kontraindikation für eine Tokolyse ist, besteht in unserem Patientinnenkollektiv auch kein Fall eines

Amnioninfektionssyndroms. Fieber gaben insgesamt 27 Frauen (16,17 %) an, wobei Fieber bereits mit einer erhöhten Temperatur von 37,5 °C in die Datenanalyse aufgenommen wurde. Eine Präeklampsie und das HELLP-Syndrom kamen nur bei insgesamt vier (2,39 %) Patientinnen vor.

Ebenfalls wurden die Geburtsmodi ausgewertet (Tabelle 2). Unter den Modi waren die Spontangeburt sowie die primäre und sekundäre Sectio, ebenfalls die Vakuumentbindung, die Forcepsentbindung und die assistierte BEL dokumentiert.

Tabelle 2: Geburtsmodi: Vergleich der Anzahl verschiedener Geburtsmodi in den Medikamentengruppen Gynipral® und Tractocile®.

Geburtsmodi		Tokolytikum		Gesamtsumme
		Gynipral	Tractocile	
Geburtsmodus	spontan	53	64	117
	primäre Sectio	7	7	14
	sekundäre Sectio	10	18	28
	VE	0	6	6
	FE	0	1	1
	Assistierte BEL	1	0	1
Gesamtsumme		71	96	167

Die meisten Kinder kamen spontan zur Welt, schon um einiges weniger wurde eine Sectio vollzogen. Die anderen Geburtsmodi waren beinahe nur Einzelfälle. Bei einem Vergleich der Geburtsmodi mit den Medikamentengruppen kann festgestellt werden, dass vor allem in der Tractocile®-Gruppe Vakuumentbindungen vorkamen und in der Gynipral®-Gruppe nicht. Vielleicht könnte dies damit begründet werden, dass Mütter mit Diabetes eher Tractocile® bekommen haben und dadurch die Chance eines größeren Kindes höher ist, damit ein erhöhtes Risiko eines Geburtsstillstandes und somit die Indikation zur Vakuumentbindung besteht. Ein signifikanter Unterschied konnte jedoch nicht festgestellt werden.

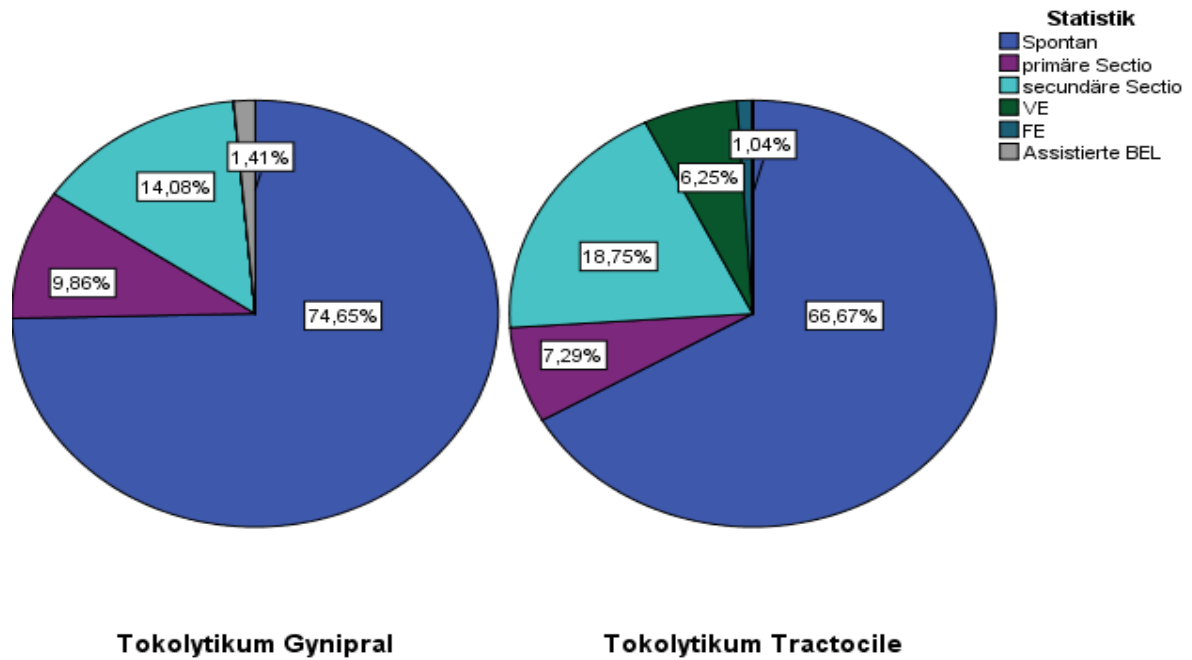


Abbildung 8: Geburtsmodi

4.2 Kindliches Outcome

Anhand der Daten in Tabelle 3 ist feststellbar, dass im Durchschnitt die Kinder, deren Mütter zuvor Tractocile® erhalten hatten, größer und schwerer waren. Es ist auch zu erkennen, dass diese Kinder im Durchschnitt auch später zur Welt gekommen sind. Die Unterschiede sind jedoch nur minimal und statistisch nicht signifikant. Näherungsweise waren die Kinder im Durchschnitt 2890 Gramm schwer, bei einer Länge von 49 Zentimetern und einem Kopfumfang von 34 Zentimetern. Die Kinder sind meistens in der 38. SSW zur Welt gekommen. Das am frühesten geborene Kind wurde in der 33. SSW geboren und das am spätesten geborene in der 41. SSW.

Tabelle 3: Kindliche Daten: Statistische Werte zum Zeitpunkt der Geburt in Maß und Perzentile, als auch die Geburtswoche

Tokolytikum		Gewicht [g]	Perzentile	Länge [cm]	Perzentile	Kopfumfang [cm]	Perzentile
Gynipral®	Anzahl	71	71	66	66	64	64
	Mittelwert	2832,85	37,92	48,27	30,71	33,54	38,52
	Median	2850	33	49	28	33,5	39
	Minimum	1630	2,99	42	2,99	28,5	2,99
	Maximum	4164	97,10	55	88	37,5	90
	Standard-abweichung	552,09	25,14	2,79	22,63	1,62	24,98
Tractocile®	Anzahl	96	96	88	88	85	85
	Mittelwert	2973,06	40,22	49,26	34,98	34,01	40,65
	Median	3005	38	50	32,50	34	35
	Minimum	1650	2,99	43	2,99	30,5	2,99
	Maximum	4790	97,10	54	83	37,5	95
	Standard-abweichung	588,53	24,48	2,50	21,65	1,68	28,26
Gesamt-summe	Anzahl	167	167	154	154	149	149
	Mittelwert	2913,45	39,24	48,83	33,15	33,81	39,73
	Median	2890	37	49	31	34	37
	Minimum	1630	2,99	42	2,99	28,5	2,99
	Maximum	4790	97,10	55	88	37,5	95
	Standard-abweichung	575,84	24,71	2,67	22,10	1,67	26,83

Von den Kindern, bei denen eine Versorgung nach der Geburt aufgezeichnet worden ist, kann festgestellt werden, dass in der Tractocile®-Gruppe mehr Kinder auf die Intensivstation verlegt werden mussten und sie auch von unterstützenden Maßnahmen wie Intubation und Volumengabe öfter betroffen waren. Sowohl in der Tractocile®- als auch in der Gynipral®-Gruppe wurden je drei Kinder reanimiert. Eine pH-Wert Pufferung brauchte keines der Kinder, von denen die Aufzeichnungen vorliegen. Sauerstoffanreicherung der Atemluft haben in der Gynipral®-Gruppe mehr Kinder benötigt als in der Tractocile®-Gruppe, ebenso eine Maskenbeatmung. Tabelle 4 gibt über die Neugeborenenversorgung nochmals einen Überblick.

Tabelle 4: Neugeborenenversorgung im Vergleich der Tokolytika Gynipral® und Tractocile®: Maßnahmen (Maskenbeatmung, Intubation, Sauerstoffanreicherung, Volumensubstitution, pH-Wert Pufferung, Reanimation und Verlegung auf eine Intensivstation) im Vergleich mit den Wehenmittel (Gynipral® und Tractocile®)

	Maske		Intubation		O2-Anreich.		Vol.subst.		Pufferung		Reanimation		Verlegung	
	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
Gynipral	43	17	57	1	44	15	58	0	58	0	55	3	29	9
Tractocile	72	14	82	2	74	11	81	2	83	0	81	3	55	15
Summe	115	31	139	3	118	26	139	2	141	0	136	6	84	24

Werden die APGAR-Werte und die pH-Werte der Nabelgefäße näher betrachtet (Tabellen 5 und 6), ist zu erkennen, dass die Kinder im Generellen adäquate APGAR Werte hatten. Ein Minimum von 7 Punkten 10 Minuten nach der Geburt ist in diesem Kollektiv der schlechteste Wert, wird jedoch noch als eine adäquate Adaptation gewertet. Ebenso ist zu sagen, dass die pH-Werte der Nabelgefäße keiner Interventionen bedurften.

Tabelle 5: APGAR Werte der Neugeborenen im Vergleich der beiden Tokolytika Gynipral® und Tractocile®

Tokolytikum		Apgar 1 Minute	Apgar 5 Minuten	Apgar nach 10 Minuten
Gynipral	Anzahl	71	71	71
	Minimum	3	8	9
	Maximum	10	10	10
	Mittelwert	8,54	9,69	9,82
	Median	9,00	10,00	10,00
	Standard-abweichung	1,17	0,60	0,39
Tractocile	Anzahl	95	95	95
	Minimum	6	7	7
	Maximum	10	10	10
	Mittelwert	8,72	9,73	9,88
	Median	9,00	10,00	10,00
	Standard-abweichung	0,68	0,68	0,43
Gesamt-summe	Anzahl	166	166	166
	Minimum	3	7	7
	Maximum	10	10	10
	Mittelwert	8,64	9,71	9,86
	Median	9,00	10,00	10,00
	Standard-abweichung	0,92	0,64	0,42

Tabelle 6: pH-Werte der Nabelgefäße bei der Geburt im Vergleich der beiden Tokolytika Gynipral® und Tractocile®

Tokolytikum		NA-pH-Wert	NV pH	Base Excess [mmol/l]
Gynipral	Anzahl	67	63	49
	Minimum	7,07	7,17	-10,80
	Maximum	7,45	7,51	2,40
	Mittelwert	7,29	7,35	-2,91
	Median	7,29	7,36	-2,90
	Standard-abweichung	0,08	0,07	2,95
Tractocile	Anzahl	86	84	72
	Minimum	7,09	-8,60	-9,20
	Maximum	7,45	7,49	3,40
	Mittelwert	7,29	7,10	-2,59
	Median	7,30	7,36	-1,95
	Standard-abweichung	0,07	1,82	2,68
Gesamt-summe	Anzahl	153	147	121
	Minimum	7,07	-8,60	-10,80
	Maximum	7,45	7,51	3,40
	Mittelwert	7,29	7,21	-2,72
	Median	7,30	7,36	-2,20
	Standard-abweichung	0,07	1,38	2,78

4.3 Effektivität

Die Effektivität wurde anhand der Dauer der nach erfolgter Tokolyse verbleibenden Tage bis zur Geburt gemessen. Ebenso wurden die Wechselgründe der Tokolytika ausgewertet, wonach einer dieser Gründe die Wehenpersistenz war und somit das Medikament keine Wirkung erzielte.

In Tabelle 7 wird gezeigt, wie lange im Durchschnitt eine Tokolyse stattgefunden hat. Diese dauerte für die Gynipral®-Gruppe durchschnittlich 3,57 Tage und für die Tractocile®-Gruppe im Durchschnitt 4,56 Tage. Bei einer Maximaldauer einer Tokolyse von 43 Tagen ist Tractocile® in diesem Fall offensichtlich sehr viel länger eingesetzt worden als Gynipral® mit einer maximalen Tokolyse-dauer von 14 Tagen. Die durchschnittliche Dauer von Ende der Tokolyse bis zur Geburt des Kindes kann für Gynipral® mit 38 Tagen und bei Tractocile® mit 43 Tagen beziffert werden. Ebenso ist die Zeit von Tokolysebeginn bis zur Geburt mit einem Unterschied von ca. 3 Tagen nicht signifikant. Somit könnte die Effektivität von diesem Standpunkt aus als gleichwertig beurteilt werden.

Tabelle 7: Tokolysedauer als auch Dauer von Tokolyseende bzw. Tokolysebeginn bis zur Geburt im Vergleich der zwei Tokolytika Gynipral® und Tractocile®

Tokolytikum		Tokolysedauer in Tagen	Dauer von Ende der Tokolyse bis zur Geburt in Tagen	Dauer von Beginn der Tokolyse bis zur Geburt
Gynipral	Anzahl	71	71	71
	Mittelwert	3,577	38,45	42,0282
	Standardabweichung	2,1887	29,403	29,53592
	Median	3	37	42
	Minimum	1	0	1
	Maximum	14	119	123
	Schiefe	2,614	0,534	0,523
	Tractocile	Anzahl	96	95
Mittelwert		4,563	43,13	47,7158
Standardabweichung		5,7488	26,418	25,58618
Median		3	46	49
Minimum		1	0	1
Maximum		43	104	106
Schiefe		5,28	0,068	0,081
Insgesamt		Anzahl	167	166
	Mittelwert	4,144	41,13	45,2831
	Standardabweichung	4,6013	27,744	27,40468
	Median	3	40	44,5
	Minimum	1	0	1
	Maximum	43	119	123
	Schiefe	6,167	0,271	0,266

Wesentliche Unterschiede gab es jedoch bei der Bewertung der Wechselgründe. Wie in Tabelle 8 erkennbar, wurde bei 32 Frauen (19%) das Tokolytikum gewechselt. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p=0,557$) zwischen den beiden Gruppen, in beiden wurde in ca. 16 – 20 % das Tokolytikum gewechselt.

Tabelle 8: Tokolysewechsel im Vergleich mit den Tokolytika Gynipral® und Tractocile®

			Tokolytikum		Gesamtsumme
			Gynipral®	Tractocile®	
Tokolysewechsel	nein	Anzahl	59	76	135
		%	83,1%	79,2%	80,8%
	ja	Anzahl	12	20	32
		%	16,9%	20,8%	19,2%
Gesamtsumme	Anzahl		71	96	167
	%		100,0%	100,0%	100,0%

In Tabelle 9 werden die verschiedenen Wechselgründe angegeben, unter diesen waren Wehenpersistenz, Gestationsdiabetes Mellitus, Nebenwirkungen und ein fragliches Arzneimittelexanthem. Wobei ein fragl. Arzneimittelexanthem zu den Nebenwirkungen gezählt werden könnte. Insgesamt wurde bei 32 Patientinnen das Tokolytikum auf das jeweils andere gewechselt. Davon bei 20 Patientinnen aus der Tractocile®-Gruppe und bei 12 Patientinnen aus der Gynipral®-Gruppe.

Tabelle 9: Wechselgründe im Vergleich der Tokolytika Gynipral® und Tractocile®

		Tokolytikum		Gesamtsumme
		Gynipral	Tractocile	
Wechselgründe	Wehenpersistenz	6	18	24
	GDM	1	0	1
	Nebenwirkung	5	1	6
	Arzneimittelexanthem fragl.	0	1	1
Gesamtsumme		12	20	32

In der grafischen Darstellung von Abbildung 9 ist deutlich zu erkennen, dass in der Tractocile®-Gruppe zu 90 % wegen einer persistierenden Wehentätigkeit gewechselt wurde, was im Vergleich zur Gynipral®-Gruppe mit 50 % ein wesentlicher Unterschied ist. Somit ist von diesem Standpunkt aus gesehen das Tokolytikum Gynipral® effektiver als Tractocile®. Ebenso könnte anhand der Tokolyse-dauer darauf geschlossen werden, dass Tractocile® länger eingesetzt werden musste, um eine Wirkung zu erzielen.

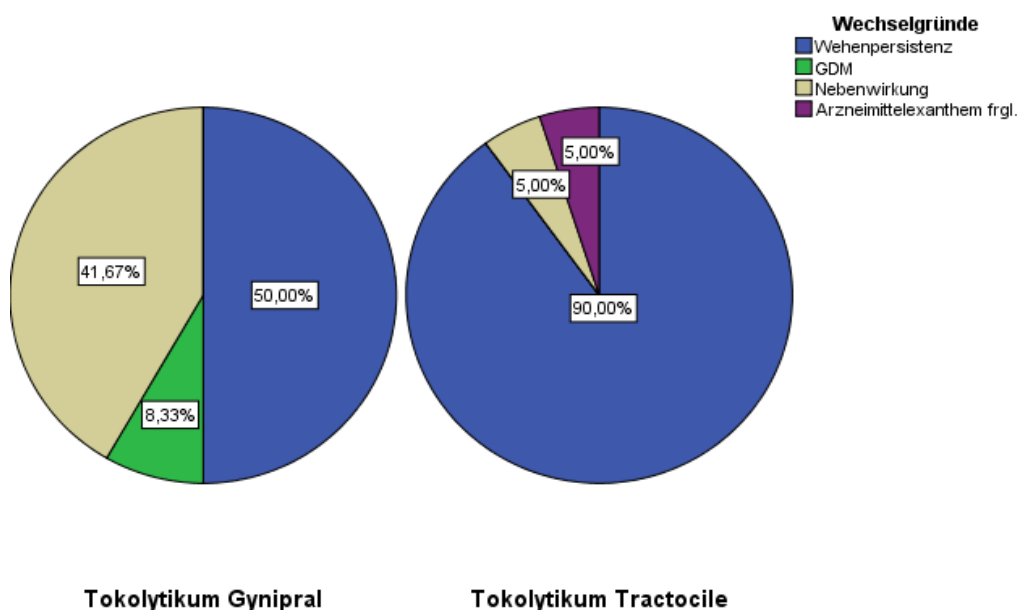


Abbildung 9: Wechselgründe

4.4 Nebenwirkungen

Vom gesamten Patientinnenkollektiv hatten nur 25 Patientinnen Nebenwirkungen, davon fielen 15 Frauen in die Gynipral®-Gruppe und 10 Frauen in die Tractocile®-Gruppe (Tabelle 10). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p=0,078$).

Tabelle 10: Anzahl der Nebenwirkungen

			Tokolytikum		Gesamtsumme
			Gynipral®	Tractocile®	
Nebenwirkungen	nein	Anzahl	56	86	142
		%	78,9%	89,6%	85,0%
	ja	Anzahl	15	10	25
		%	21,1%	10,4%	15,0%
Gesamtsumme		Anzahl	71	96	167
		%	100,0%	100,0%	100,0%

Nachfolgend werden die Nebenwirkungen, die in der Literatur in Zusammenhang mit den Medikamenten beobachtet worden sind, nach ihrer Art aufgeschlüsselt (Tabelle 11). Manche Frauen hatten mehrere verschiedene Nebenwirkungen und somit beträgt die absolute Anzahl der Nebenwirkungen mehr als die zuvor erwähnte Anzahl an Patientinnen. Am häufigsten kam es für die Frauen zu spürbaren Palpitationen mit 5,4 %, die meisten davon in der Gynipral®-Gruppe mit sechs Fällen. Sowohl in der Gynipral®- als auch in der Tractocile®-Gruppe kam es gleich oft zu Übelkeit, nämlich in vier Fällen (2,4 %) je Medikamentengruppe. Zu unspezifischen Nebenwirkungen kam es bei 7,8 % der Fälle.

Tabelle 11: Anzahl der Frauen mit Nebenwirkungen im Vergleich Gynipral® und Tractocile®

Nebenwirkungsarten (Anzahl der Fälle)		Tokolytikum		Gesamtsumme
		Gynipral®	Tractocile®	
heart palpitation	nein	65	93	158
	ja	6	3	9
flushing	nein	71	96	167
emesis	nein	67	92	159
	ja	4	4	8
unspez. Nebenwirkungen	nein	61	93	154
	ja	10	3	13

Um die unspezifischen Nebenwirkungen genauer zu erfassen, wurden diese nach den Aufzeichnungen in den Patientinnenakten weiter aufgeschlüsselt (Tabelle 12). Zu den unspezifischen Nebenwirkungen zählten Sodbrennen, Kopfschmerzen, Juckreiz, Magenbeschwerden, Atemnot, Zittern, Bradykardien, Unwohlsein, Brennen der Haut und Kreislaufkollaps. Auch hier konnte eine Frau mehrere unspezifische Nebenwirkungen angeben. In dieser Gruppe der Nebenwirkungen waren wesentlich öfter Frauen aus der Gynipral®-Gruppe betroffen. Vor allem auffallend war die Nebenwirkung der Atemnot in vier Fällen.

Tabelle 12: unspezifische Nebenwirkungen Häufigkeit

unspezifische Nebenwirkungen		
	Gynipral®	Tractocile®
Sodbrennen	1	1
Kopfschmerz	0	1
Juckreiz	1	0
Magenbeschwerden	0	1
Atemnot	4	0
Zittern	1	0
Bradycardie	2	0
Unwohlsein	1	0
Brennen der Haut	0	1
Kreislaufkollaps	0	1
Gesamtsumme	10	5

Um die Nebenwirkungen in ihrer Schwere einschätzen zu können, wurden die notwendigen Interventionen herangezogen. Dabei gab es die Möglichkeit, keine Intervention zu setzen, sodass die Nebenwirkung ohne weiteres Zutun verschwand und somit diese Nebenwirkungen als leicht eingestuft wurden. Sofern ein Medikament eingesetzt wurde, um die Nebenwirkung zu terminieren, jedoch kein Wechsel des Tokolytikums stattfand, wurde dies als mittlere Schwere der Nebenwirkung eingeschätzt. Wurde das Tokolytikum nach einer medikamentösen Intervention trotzdem gewechselt, da die Nebenwirkung persistierte, wurde diese Nebenwirkung als stark eingestuft. Wurde das Tokolytikum, ohne jegliche sonstige Maßnahme, aufgrund der Nebenwirkung sofort gewechselt, wurde diese Nebenwirkung als sehr schwer eingestuft. Tabelle 15 gibt über die genauen

Zahlen Auskunft. Aus der grafischen Darstellung (Abbildung 10), geht hervor, dass leichte Nebenwirkungen in beiden Gruppen annähernd gleich oft vorkamen, mit sechs Prozent mehr in der Gynipral®-Gruppe. Mittelschwere und starke Nebenwirkungen kamen in der Tractocile®-Gruppe häufiger vor. Sehr starke Nebenwirkungen wiederum kamen zu einem wesentlich größeren Anteil von 26,7 % in der Gynipral®-Gruppe vor, in der Tractocile®-Gruppe im Vergleich nur 10 %.

Tabelle 13: Schwere der Nebenwirkungen im Vergleich Gynipral® und Tractocile®

Toko-lytikum	NW ohne Intervention		NW mit med. Intervention		NW mit med. Intervention und Wechsel		NW ohne med. Intervention und Wechsel		Gesamt	
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%
Gynipral®	7	46,7 %	3	20 %	1	6,7 %	4	26,7 %	15	100 %
Tractocile®	4	40%	4	40 %	1	10 %	1	10%	10	100 %

Schwere der Nebenwirkungen

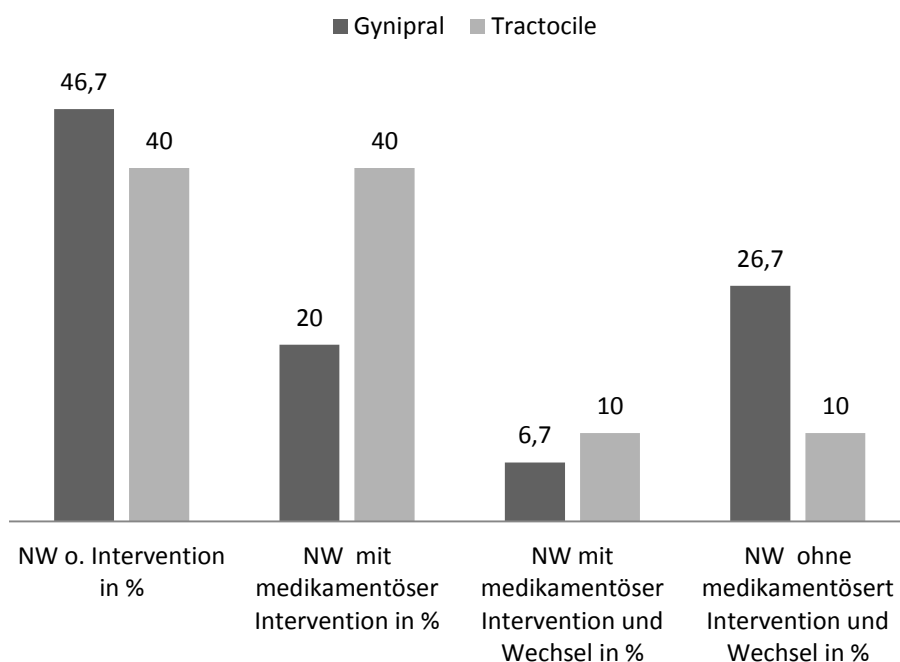


Abbildung 10: Grafische Darstellung der Schwere der Nebenwirkungen im Vergleich der zwei Tokolytika

Weiters ist feststellbar, dass bei der zuvor gezeigten Abbildung 9 der Wechselgrund Nebenwirkungen für das Tokolytikum Gynipral® mit 41,7 % wesentlich häufiger vorgekommen ist als in der Tractocile®-Gruppe mit 5 %. Diese Aussagen lassen alle darauf schließen, dass Gynipral® die für Beta₂-Sympathomimetika bekannten Nebenwirkungen hervorruft und diese in gewissen Fällen auch Einfluss auf die weitere Behandlung der Betroffenen hatten. Gynipral® ist in diesem Fall eindeutig mit mehr und ebenso schweren Nebenwirkungen verbunden. In Tabelle 14 werden die Nebenwirkungen in Korrelation mit der Länge der Tokolysedauer gesetzt. Aus dieser Tabelle geht hervor, dass in der Gynipral®-Gruppe die Nebenwirkungen verteilt auftraten, wobei sieben Fälle bei einer Tokolysedauer von drei oder weniger Tagen aufgetreten sind und acht Fälle bei einer Tokolysedauer von mehr als drei Tagen. Bei Tractocile® sind sieben Fälle von Nebenwirkungen bei einer Tokolysedauer von drei oder weniger Tagen aufgetreten und nur drei Fälle bei einer Tokolysedauer von über drei Tagen. Eine genauere Aufschlüsselung welche Nebenwirkungen an welchen Tagen aufgetreten sind, wird in den Abbildungen 12-14 dargestellt. Da nicht dokumentiert wurde, wann genau die Nebenwirkungen aufgetreten sind, ob ersten Tag der Tokolyse oder erst später, sind diese Ergebnisse bedingt beurteilbar. Um einen Zusammenhang zwischen den Medikamenten und den Nebenwirkungen herstellen zu können, wäre die genaue Angabe des zeitlichen Auftretens von Vorteil, da ein späteres Eintreten der genannten Symptome auch andere Gründe haben könnte.

Tabelle 14: Nebenwirkungen in Korrelation zur Tokolyse-dauer

Nebenwirkungen (Anzahl der Frauen)			Tokolytikum		Gesamtsumme
			Gynipral	Tractocile	
ja	Tokolyse-dauer in Tagen	2 Tage	2	2	4
		3 Tage	5	5	10
		4 Tage	3	0	3
		5 Tage	1	1	2
		6 Tage	3	0	3
		7 Tage	0	1	1
		8 Tage	1	0	1
		43 Tage	0	1	1
Gesamtsumme			15	10	25

Tokolyse-dauer in Tagen in Korrelation mit Nebenwirkungen

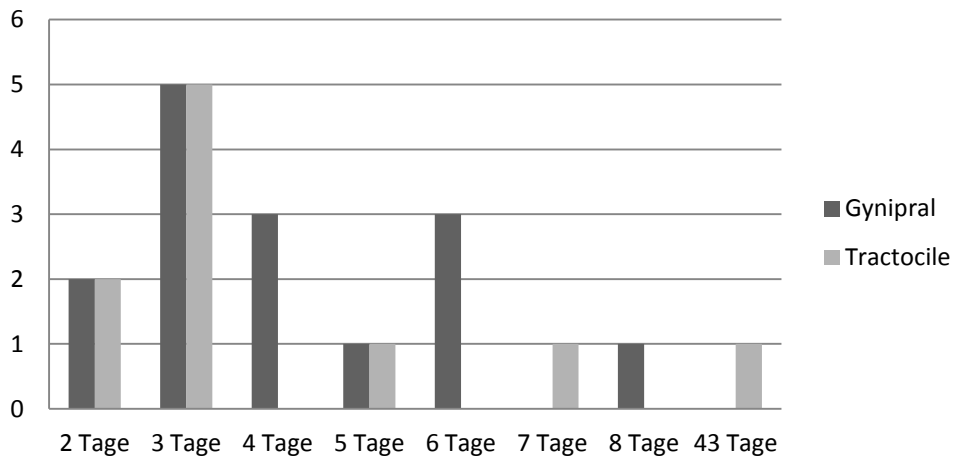


Abbildung 11: Nebenwirkungen in Korrelation mit der Tokolyse-dauer

Palpitationen in Korrelation mit Tokolysedauer in Tagen

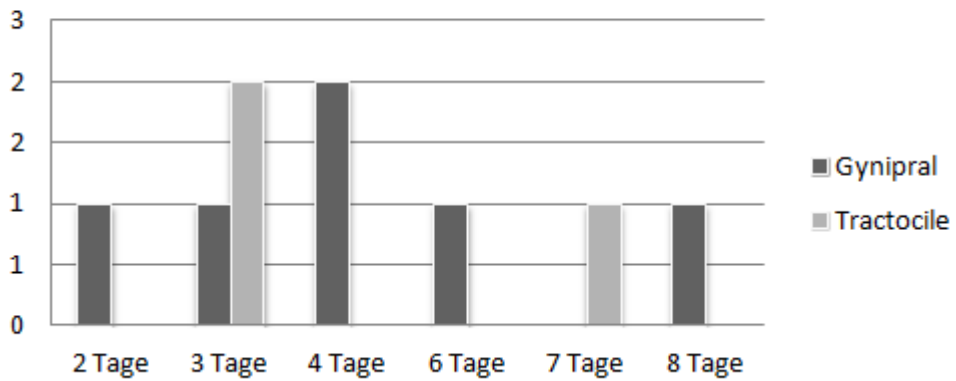


Abbildung 12: Anzahl der Palpitationen in Korrelation der Tokolysedauer

Emesis in Korrelation mit Tokolysedauer in Tagen

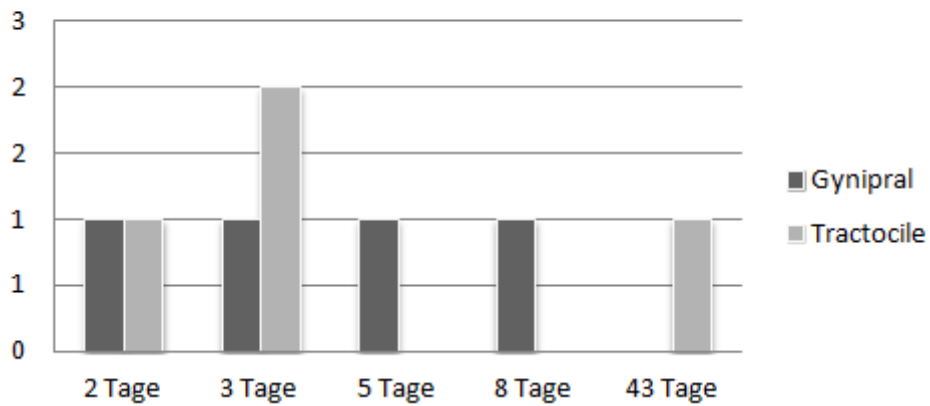


Abbildung 13: Anzahl der Emesisfälle in Korrelation mit der Tokolysedauer

unspez. NW in Korrelation mit Tokolysedauer in Tagen

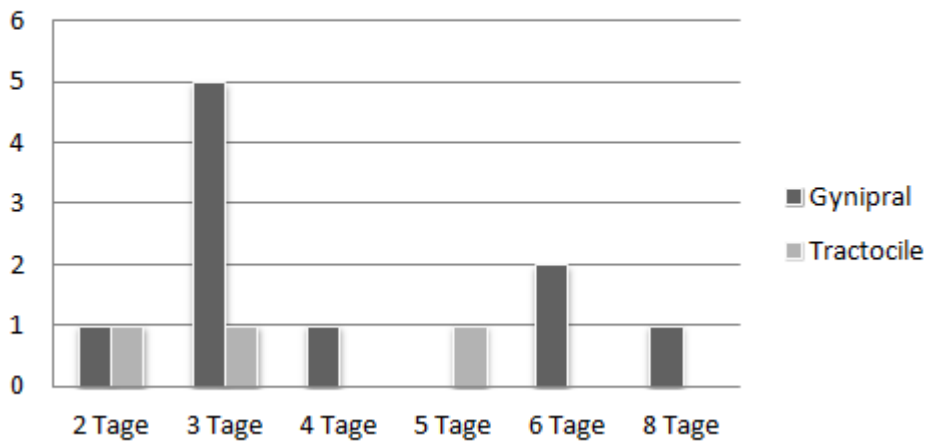


Abbildung 14: Anzahl der unsp. Nebenwirkungen in Korrelation mit der Tokolysedauer

5 Diskussion

Da dies eine retrospektive Datenanalyse ist, sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Durch die sehr breiten Ein- und Ausschlusskriterien sind die Ergebnisse nur sehr schwer mit anderen Studienresultaten zu vergleichen, da die meisten Studien zu diesem Thema prospektiv sind. Positiv zu bewerten ist, dass es wenig Vergleiche zwischen Hexoprenalin und Atosiban gibt. Die meisten Studien und Analysen vergleichen Atosiban mit anderen Beta₂-Sympathomimetika. Wobei schon in frühen Vergleichsstudien, zwischen Hexoprenalin und Salbutamol, dem Wirkstoff Hexoprenalin signifikant weniger Nebenwirkungen nachgewiesen wurden [34].

Durch die Auswertung der vorliegenden Daten konnte festgestellt werden, dass die Effektivität der beiden Medikamente in Bezug auf die Verzögerung der Geburt annähernd gleich ist und kein signifikanter Unterschied besteht. Natürlich kann auch hier keine 100%ige Aussage getroffen werden, da viele Einflussfaktoren mitspielen. In die Analyse wurden auch Frauen eingeschlossen, die Risikofaktoren für eine drohende Frühgeburt hatten, wie einen Gestationsdiabetes Mellitus, eine Präeklampsie und andere Erkrankungen. Inwiefern diese Krankheiten ebenfalls einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Medikamente haben, kann in diesem Setting nicht vorhergesagt werden. Das Ergebnis, dass die Effektivität annähernd gleich ist, deckt sich mit den bereits vorhandenen Studien [48].

Auffallend ist, dass bei der Überprüfung der Wechselgründe des einen Tokolytikums auf das jeweils andere ein wesentlicher Unterschied auftrat. Tractocile® wurde zu 90 % wegen persistierender Wehentätigkeit gewechselt, Gynipral® nur zu 50 % Prozent. Somit könnte daraus geschlossen werden, dass Atosiban weniger effektiv ist. Um diese These zu überprüfen und zu bestätigen, bräuchte es jedoch eine prospektive randomisierte Studie. Als zweiter wichtiger Aspekt wurde der Vergleich in Bezug auf das Nebenwirkungsprofil der beiden Medikamente analysiert. Auch in diesem Fall ist darauf hinzuweisen, dass viele Einflussfaktoren auf die verschiedenen Mechanismen des Körpers wirken und somit die Ergebnisse nur mit Vorsicht zu beurteilen sind. Bei den Nebenwirkungen wurde die Häufigkeit des Auftretens und die Art der Nebenwirkungen analysiert. Aus bereits publizierten Studien geht hervor, dass eine Tokolyse mit Beta₂-Sympathomimetika signifikant häufiger mit Nebenwirkungen in Verbindung

gebracht wurde als Atosiban [52, 54]. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in diesen Studien waren Palpitationen, Übelkeit und Atemnot. In dieser Datenanalyse wurden 25 Frauen mit Nebenwirkungen identifiziert, dies sind 14,7 %. Von diesen 14,7 % konnten Frauen auch mehrere Nebenwirkungen angeben. Auch in diesem Fall ist zu beachten, dass es viele Einflussfaktoren gibt, die Nebenwirkungen, wie die beschriebenen, hervorrufen können. Unter den Wechselgründen kam es in der Gynipral®-Gruppe wesentlich häufiger zum Wechsel wegen Nebenwirkungen. Dadurch, dass nicht dokumentiert wurde zu welchem Zeitpunkt die Nebenwirkungen aufgetreten sind, ist es schwierig, eine Korrelation zwischen der Dauer der Tokolyse und den Nebenwirkungen herzustellen. Was jedoch nicht außer Acht gelassen werden sollte ist, dass Kinder, die aus der Gynipral®-Gruppe geboren wurden weniger oft eine Atemunterstützung im Sinne einer Intubation benötigten.

Die wichtigsten Erkenntnisse dieser Datenanalyse sind zusammengefasst, dass es zwischen den beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungen gibt. Ebenso gibt es keinen Unterschied im neonatalen Outcome der beiden Gruppen. Die Anzahl der Patientinnen mit Nebenwirkungen war sehr gering und somit kann hier keine statistische Aussage bezüglich dieser Ergebnisse getätigt werden. Jedoch sollte überlegt werden, ob eine prospektive Studie angelegt werden sollte, in die nur Frauen mit Nebenwirkungen eingeschlossen werden und speziell diese anhand der Häufigkeit von Nebenwirkungen und Zeitpunkt des Eintretens analysiert werden. Ebenso wäre dies eine Überlegung im Fall der Effektivität. Obwohl die Gruppe der Patientinnen, die einen Tokolysewechsel hatten, ebenso klein war, konnte jedoch festgestellt werden, dass das Medikament Tractocile® wesentlich häufiger aufgrund von bestehenden Wehen gewechselt wurde. In einer prospektiven Datenanalyse könnte eventuell herausgefunden werden, ob es Einflussfaktoren gibt, die die Wirkung des Medikamentes herabsetzen.

Für die Zukunft sind beide Wehenmittel weiterhin geeignet, jedoch sollten die doch wesentlich häufiger auftretenden Nebenwirkungen in der Gynipral®-Gruppe, aufgrund der nicht organspezifischen Beta₂-sympathomimetischen Wirkung, genau in die Waagschale gelegt werden. Wenn Atosiban als Alternative zur Verfügung steht und keine Kontraindikationen vorliegen, sollte dies auch verwendet werden, wie es in den aktuellen Guidelines empfohlen wird. Wie schon

zuvor erwähnt, sollte die Effektivität von Atosiban weiterhin untersucht werden, eventuell werden Umstände gefunden, in denen dieses Medikament keine oder nur eine geringe Wirkung entfaltet.

6 Literaturverzeichnis

1. Anderson, R.N. and B.L. Smith, *Deaths: leading causes for 2001*. Natl Vital Stat Rep, 2003. **52**(9): p. 1-85.
2. Johanson, M., et al., *Extreme preterm birth: onset of delivery and its effect on infant survival and morbidity*. Obstet Gynecol, 2008. **111**(1): p. 42-50.
3. Jackson, R.A., et al., *Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2004. **103**(3): p. 551-63.
4. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.*, in *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth.*, C.P. Howson, M.V. Kinney, and J.E. Lawn, Editors. 2012, March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO: Geneva.
5. Goldenberg, R.L., et al., *Medical, psychosocial, and behavioral risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**(5): p. 1317-24.
6. Ananth, C.V. and A.M. Vintzileos, *Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006. **19**(12): p. 773-82.
7. Stauber, M., T. Weyerstahl, and A. Beham, *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3., aktualisierte Aufl. mit Video-CD-ROM ed. Duale Reihe. 2007, Stuttgart: Thieme. 785.
8. Kerbl, R. and B. Lange, *Checkliste Pädiatrie*. 4., überarb. Aufl ed. Checklisten der aktuellen Medizin. 2011, Stuttgart: Thieme. 921.
9. Klimont, J., *Frühgeburten in Österreich*. Statistische Nachrichten, 2012. **9/2012**.
10. Claus, G.S., *Die klinische Versorgung von sehr unreifen Frühgeborenen in Deutschland, Österreich und der Schweiz; eine Bestandsaufnahme und kritische Analyse der gegenwärtigen Praxis*". 2014, Medizinische Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin.
11. Creinin, M.D. and H.N. Simhan, *Can we communicate gravidity and parity better?* Obstet Gynecol, 2009. **113**(3): p. 709-11.
12. Cunningham, F.G., et al., *Williams obstetrics*. 22nd ed ed. 2005, New York: McGraw-Hill Professional. 1441.
13. Helmer, H., *Definition in der Geburtshilfe: Frühgeburt Totgeburt und Fehlgeburt*, in *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2007. p. 7-8.

14. Battaglia, F.C. and L.O. Lubchenco, *A practical classification of newborn infants by weight and gestational age*. J Pediatr, 1967. **71**(2): p. 159-63.
15. *EFCNI - European Foundation for the Care of Newborn Infants European Policy Benchmarking Report*.
16. Blencowe, H., et al., *Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births*. Reprod Health, 2013. **10 Suppl 1**: p. S2.
17. *Frühgeborene*. 2014 [22.12.2015]; Available from: http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/bevoelkerung/geborene/fruehgeborene/index.html.
18. Helmer, H. and J. Klimont, *Frühgeburten in Österreich - Die Zahlen waren Falsch*. Speculum, 2014. **1/2014**: p. 19-21.
19. Schleußner, E., *The prevention, diagnosis and treatment of premature labor*. . Dtsch Arztebl Int 2013. **110(13)**: p. 227-36.
20. Drews, U., A. Rothenburger, and R. Gay, *Taschenatlas der Embryologie*. 2., unveränd. Aufl ed. 2006, Stuttgart: Thieme. 385.
21. *Organogenese*. 22.10.2015]; Available from: <http://www.embryology.ch/genericpages/moduleorganode.html>.
22. Jorch, G., S. Arenz, and A. Schnitzler, eds. *Neonatologie: die Medizin des Früh- und Reifgeborenen*. 2010, Thieme: Stuttgart. 693.
23. Pfeleiderer, A., et al., *Gynäkologie und Geburtshilfe: sicher durch Studium und Praxis 4.*, aktualisierte u. korr. Auflage ed. 2001, Stuttgart: Thieme. 495.
24. Goerke, K., *Taschenatlas der Geburtshilfe*. 2., unveränd. Aufl ed. 2006, Stuttgart: Thieme. 304.
25. Silbernagl, S., et al., *Taschenatlas Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl ed. 2007, Stuttgart: Thieme. 441.
26. Uhl, B., *Gynäkologie und Geburtshilfe compact: Alles für Station, Praxis und Facharztprüfung*. 2013: Georg Thieme Verlag. 858.
27. Flood, K. and F.D. Malone, *Prevention of preterm birth*. Semin Fetal Neonatal Med, 2012. **17**(1): p. 58-63.
28. van Baaren, G.J., et al., *Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor*. Obstet Gynecol, 2014. **123**(6): p. 1185-92.

29. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. Obstet Gynecol, 2012. **119**(6): p. 1308-17.
30. Di Renzo, G.C., et al., *Guidelines for the management of spontaneous preterm labor: identification of spontaneous preterm labor, diagnosis of preterm premature rupture of membranes, and preventive tools for preterm birth*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2011. **24**(5): p. 659-667.
31. Moser, F., *SOP - Vorgehen bei Frühgeburtsbestrebungen*. 2016: Landeskrankenhaus Universitätsklinik Graz, Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe.
32. Goerke, K., J. Steller, and A. Valet, *Klinikleitfaden Gynäkologie, Geburtshilfe*. 9. Auflage ed. 2016, München: Urban & Fischer. 723.
33. Tan, T.C., et al., *Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review*. Singapore Med J, 2006. **47**(5): p. 361-6.
34. Gummerus, M., *Tokolyse mit Hexoprenalin und Salbutamol im klinischen Vergleich*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1983. **43**(3): p. 151-5.
35. Horn, F., M. Armbruster, and A. Dospil, *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*. 4., aktualisierte und erw. Aufl ed. 2009, Stuttgart: Thieme. 643.
36. Scholz, H., G. Kuschinsky, and R.H. Böger, *Taschenbuch der Arzneibehandlung: angewandte Pharmakologie*. 13., überarb. und aktualisierte Aufl ed. Springer-Lehrbuch. 2005, Berlin: Springer. 917.
37. Hubinont, C. and F. Debieve, *Prevention of preterm labour: 2011 update on tocolysis*. J Pregnancy, 2011. **2011**: p. 941057.
38. Mad, P., S.M. Geiger-Gritsch, T.; , and C. Wild, *Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. Systematischer Review zu Leitlinien, Wirksamkeit und Gesundheitsökonomische Evaluation der Tokolyse*. 2009, Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.
39. Rath, W. and J.W. Dudenhauser, *Alte und neue Tokolytika - eine aktuelle Diskussion um Nutzen, Nebenwirkungen und Kosten*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2003. **63**: p. 119-123.
40. Kashanian, M., A.R. Akbarian, and M. Soltanzadeh, *Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor*. Int J Gynaecol Obstet, 2005. **91**(1): p. 10-4.
41. Crowther, C.A., J.E. Hiller, and L.W. Doyle, *Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(4): p. CD001060.

42. McNamara, H.C., C.A. Crowther, and J. Brown, *Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **12**: p. CD011200.
43. Caritis, S., *Adverse effects of tocolytic therapy*. BJOG, 2005. **112 Suppl 1**: p. 74-8.
44. Bisits, A., et al., *The Randomized Nitric Oxide Tocolysis Trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **191**(3): p. 683-90.
45. Wex, J., et al., *Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **157**(2): p. 128-35.
46. Lin, C.H., et al., *Randomized trial of oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of spontaneous preterm labor in Taiwanese women*. J Formos Med Assoc, 2009. **108**(6): p. 493-501.
47. de Heus, R., et al., *A prospective randomized trial of acute tocolysis in term labour with atosiban or ritodrine*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **139**(2): p. 139-45.
48. Nisell, H. and K. Wolff, *Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour*. BJOG, 2003. **110**(1): p. 89.
49. Group, F.A.A.I., *Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. **98**(2): p. 177-85.
50. European Atosiban Study, G., *The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized, double-blind, controlled study*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(5): p. 413-22.
51. van Vliet, E.O., et al., *Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial)*. BMC Pregnancy Childbirth, 2014. **14**: p. 93.
52. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study, G., *Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group*. BJOG, 2001. **108**(2): p. 133-42.
53. Fuchs, A.R., et al., *Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition*. Am J Obstet Gynecol, 1984. **150**(6): p. 734-41.

54. Wex, J., M. Connolly, and W. Rath, *Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Germany: an economic evaluation*. BMC Pregnancy Childbirth, 2009. **9**: p. 23.
55. Nonnenmacher, A., H. Hopp, and J. Dudenhausen, *[Effectiveness and safety of atosiban vs. pulsatile administration of fenoterol in the treatment of preterm labour]*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2009. **213**(5): p. 201-6.
56. *PIA Fetal Database*. [cited 2016 11.05.2016]; Available from: <http://www.lb-systems.at/lb-systems/healthcare-services/>.
57. *Pressemeldung KAGES*. 2000 15.10.2003 [cited 2016 15.05.2016]; Available from: <http://www.kages.at/cms/beitrag/10016716/814000/>.
58. *IBM SPSS*. 17.05.2016 [cited 2016 26.05.2016]; Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/SPSS>.
59. *Microsoft Excel*. [cited 2016 22.05.2016]; Available from: <https://products.office.com/de-de/excel?legRedir=true&CorrelationId=b32bad1f-a204-4a70-8d1e-b6c02edf01df>.

