

Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt

Systematischer Review zu
Leitlinien, Wirksamkeit und
Gesundheitsökonomischen
Evaluationen der Tokolyse

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

HTA-Projektbericht Nr.: 030
ISSN 1992-0488
ISSN online 1992-0496

Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt

Systematischer Review zu
Leitlinien, Wirksamkeit und
Gesundheitsökonomischen
Evaluationen der Tokolyse

Endbericht



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, April 2009

Projektleitung: Philipp Mad, Dr. med.
Projektbearbeitung: Philipp Mad, Dr. med.
Sabine Geiger-Gritsch, Dr. scient.med, MMag.pharm.
Literatursuche und-
DoKumentation: Tarquin Mittermayr, BA
Projektbegleitung: Claudia Wild, Dr. phil.
Begutachtung: Gabriele Dinhof, Dr. med.
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Wilhelminenspital der Gemeinde Wien
Franz Moser, Dr. med,
Univ. Frauenklinik der
Medizinischen Univeristät Graz

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:
Philipp Mad, Sabine Geiger-Gritsch, Tarquin Mittermayr, Claudia Wild. Medikamentöse Wehen-
hemmung bei drohender Frühgeburt. Systematischer Review zu Leitlinien, Wirksamkeit und Ge-
sundheitsökonomischen Evaluationen der Tokolyse. HTA-Projektbericht #016, 2009;

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:
Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5. Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der
Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die HTA-Projektberichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den
Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:

HTA-Projektbericht Nr.: 030

ISSN 1992-0488

ISSN online 1992-0496

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
Zusammenfassung	5
Summary.....	7
1 Einleitung.....	9
2 Studienziel und Fragestellung.....	13
3 Methoden.....	15
4 Darstellung der Studienergebnisse	19
4.1 Evidenzbasierte Leitlinien.....	19
4.2 Wirksamkeit und Sicherheit von Betamimetika, Atosiban und Einhaltung von Bettruhe.....	21
4.2.1 Betamimetika versus Placebo	22
4.2.2 Vergleich verschiedener Betamimetika bzw. versus andere Tokolytika.....	22
4.2.3 Atosiban versus Placebo.....	23
4.2.4 Atosiban versus Betamimetika.....	23
4.2.5 Atosiban versus Kalziumantagonisten.....	24
4.2.6 Wirksamkeit von verordneter Bettruhe	25
4.3 Gesundheitsökonomische Studien zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt.....	25
4.3.1 Hintergrund und Fragestellung	25
4.3.2 Darstellung der Studienergebnisse	26
5 Diskussion	29
5.1 Rückschlüsse aus Leitlinienempfehlungen.....	29
5.2 Wirksamkeit und Sicherheit der Tokolyse.....	31
5.3 Gesundheitsökonomische Analysen.....	33
6 Schlussfolgerungen	37
7 Literaturverzeichnis	39
8 Appendix	43
Abbildungsverzeichnis	
Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM Tree)	17
Tabellenverzeichnis	
Tabelle 8-1: Medikamentenkosten einer Tokolyse über 48 Stunden mit Gynipral® und Tractocile®:.....	43
Tabelle 8-2: Eingeschlossene evidenzbasierte Leitlinien	44
Tabelle 8-3: Cochrane Review zu Betamimetika, Anotayanonth 2004 [6].....	46
Tabelle 8-4: Cochrane Review zu Atosiban, Papatsonis 2005 [5].....	47
Tabelle 8-5: Cochrane Review zu verordneter Bettruhe, Sosa 2004 [9].....	48
Tabelle 8-6: Überblick RCTs zu Betamimetika versus Glyceryl Trinitrat (GTN).....	49
Tabelle 8-7: Überblick zu RCTs mit Atosiban versus Betamimetika.....	50
Tabelle 8-8: Überblick zu RCTs mit Atosiban versus Kalziumantagonisten (Nifedipin)	51
Tabelle 8-9: RCT zu Bettruhe.....	52
Tabelle 8-10: Charakteristika und Ergebnisse der publizierten gesundheitsökonomischen Studien.....	53

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Frühgeburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität für die Neugeborenen verbunden, die häufigsten Ursachen vorzeitiger Wehentätigkeit sind aufsteigende Infektion, Pathologien von Gebärmutter und Mutterkuchen sowie in fetale Ursachen wie beispielsweise Fehlbildungen. Mittels medikamentöser Wehenhemmung (Tokolyse) können diese Ursachen der drohenden Frühgeburt nicht behoben werden, in den meisten Fällen kann die Geburt lediglich hinausgezögert werden.

Die in Österreich zur Tokolyse verwendeten Medikamente sind das Beta-mimetikum Hexoprenalin, welches kostengünstig ist, aber häufig v.a. kardiovaskuläre Nebenwirkungen verursacht, sowie der Oxytocin-Rezeptorenblocker Atosiban, der zwar nebenwirkungsärmer, aber dafür kostenintensiver ist.

Tokolyse bei drohender Frühgeburt

Medikamente zur Tokolyse

Zielsetzung

Das Ziel des vorliegenden systematischen Reviews war es, (1) bestehende evidenzbasierte Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der drohenden Frühgeburt, (2) bestehenden Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit, sowie (3) gesundheitsökonomische Evaluationen der in Österreich zugelassenen Tokolytika zusammen zu fassen.

Ziel dieses Berichtes

Methoden

Der vorliegende Bericht ist eine systematische Übersichtsarbeit, bei der zur Beantwortung der drei wissenschaftlichen Fragestellungen drei separate Literaturrecherchen durchgeführt wurden. Die insgesamt 456 identifizierten Zitate wurden von zwei Personen unabhängig voneinander auf vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien begutachtet, so wurden in den systematischen Review insgesamt 14 Volltexte eingeschlossen.

Ergebnisse

Zur Tokolyse bestehen zu folgenden Punkten übereinstimmende Empfehlungen in evidenzbasierten Leitlinien:

- ✿ Eine Tokolyse ist nur vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche indiziert.
- ✿ Im Routinebetrieb sollte nur ein Zyklus einer Tokolyse über 48 Stunden durchgeführt werden, danach wird weder eine Wiederholung, noch eine Erhaltungstherapie empfohlen, eine Kombination mehrerer Tokolytika zur Tokolyse ist ebenfalls nicht empfohlen.
- ✿ Wenn die Indikation zur Tokolyse gestellt wird, sollten jedenfalls Kortikosteroide zur Lungenreife verabreicht werden, und wenn notwendig ein pränataler Transfer in ein neonatologisches Zentrum veranlasst werden.

Leitlinienempfehlungen

	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Die Kontraindikationen zur Tokolyse sind: ascendierende intrauterine Infektionen, ein durch Fehlbildungen nicht überlebender Fetus, intrauteriner Fruchttod oder andere mütterliche oder kindliche Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung. ✿ Begleitenden Maßnahmen wie strenge Bettruhe, Hydratation oder Sedierung werden im Routinebetrieb nicht empfohlen.
<p>Wirksamkeit und Sicherheit der Betamimetika</p>	<p>Gegenüber Placebo konnten Betamimetika die Geburt um 2 bis 7 Tage effektiv hinauszögern, die neonatale Mortalität und Morbidität blieben jedoch unverändert. Es wurden keine signifikanten Unterschiede von Wirksamkeit und Sicherheit zwischen den verschiedenen Betamimetika-Wirkstoffen gefunden.</p>
<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Atosiban</p>	<p>Atosiban und Betamimetika zeigten unter Studienbedingungen gleiche Wirksamkeit in der Verzögerung der Geburt bei geringeren Nebenwirkungen von Atosiban. Es müssen 6 Frauen mit Atosiban tokolysiert werden, um eine Betamimetika-assoziierte Nebenwirkung zu vermeiden. Weder im Vergleich zu Placebo noch im Vergleich zu Betamimetika konnte Atosiban die neonatale Morbidität und Mortalität senken.</p>
<p>Gesundheitsökonomische Evaluation</p>	<p>Es konnte keine gesundheitsökonomische Evaluation zu Hexoprenalin, und nur eine diesbezügliche Arbeit zu Atosiban gefunden werden, daher ist eine Aussage zur Kosteneffektivität von Hexoprenalin im Vergleich zu Atosiban aktuell nicht möglich. Die identifizierten Studien lassen aufgrund der Heterogenität in Design, untersuchten Interventionen und verwendeten Daten keine Gesamtaussage zur Kosten-Effektivität der untersuchten Tokolytika zu.</p>
	<p>Schlussfolgerungen</p>
<p>Offene Fragen zur Tokolyse</p>	<p>Wesentlicher als die Frage nach dem geeigneten Tokolytikum erscheint die Beantwortung der Frage nach dem Nutzen der Tokolyse an sich, da Beweise der Wirksamkeit bezogen auf neonatale Endpunkte bislang fehlen. Mögliche Erklärungen für den fehlenden Wirksamkeitsnachweis könnten in dem Studiendesign, der Auswahl der Studienpopulation und der geringen Rate an Lungenreife in den zugrundeliegenden Studien gefunden werden.</p>

Summary

Background

Premature birth before the end of the 37th week of gestation is associated with an increased risk of morbidity and mortality in newborns. The most frequent causes of early labour are infections, diseases of the uterus and the placenta, as well as fetal causes such as malformation. Using drugs to suppress labour (tocolysis) does not prevent the causes of imminent premature birth, in most cases the birth can merely be temporarily delayed.

In Austria, the drugs used in tocolysis are the betamimetic Hexoprenalin, a low cost drug which often leads to cardiovascular side effects, and the oxytocin receptor blocker Atosiban, which has fewer side effects but is more costly.

Aims

The aims of the systematic review were to summarise (1) existing evidence-based guidelines for the treatment of imminent premature birth, (2) existing studies on the effectiveness and safety of tocolysis and, (3) health economic evaluations of the tocolysis drugs currently authorised in Austria.

Methods

Separate literature searches were carried out to answer each of the research questions. The 456 references identified were independently reviewed by two people according to predefined in- and exclusion criteria. 14 papers were selected for inclusion in the review.

Results

Evidence-based guidelines for tocolysis make the following recommendations:

- ✿ Tocolysis is only indicated before the end of the 34th week of pregnancy.
- ✿ In routine practice only one cycle of tocolysis should be carried out in a 48 hour period. Neither a repetition of the treatment nor maintenance therapy are recommended. Using a combination of several tocolysis drugs is also not recommended.
- ✿ When tocolysis is required, corticosteroids should be administered to help lung maturation, and, if necessary, the patient should be transferred to a neonatological centre.
- ✿ Contraindications for tocolysis are increasing intrauterine infections, and fetuses that are unviable due to malformations.
- ✿ Accompanying measures such as strict bed rest, hydration or sedation are not recommended in routine practice.

Betamimetics were effective in delaying birth by 2 to 7 days compared to placebo. However, they did not change neonatal mortality and morbidity.

Tocolysis for imminent premature birth

Tocolysis drugs

Aims of the review

Guideline recommendations

Effectiveness and safety of betamimetics

No significant differences in effectiveness and safety were found between the different betamimetics.

**Effectiveness and safety
of Atosiban**

Under study conditions, Atosiban and betamimetics demonstrated the same effectiveness in terms of prolonging pregnancy, but Atosiban had fewer side effects. In order to avoid a side effect associated with betamimetic treatment, 6 women need to be tocolysed using Atosiban (NNT = 6). Atosiban failed to reduce morbidity and mortality to a greater extent than placebo or betamimetics.

**Health economic
evaluation**

No health economic evaluations of Hexoprenalin, and just one of Atosiban could be identified, therefore a statement as to the cost-effectiveness of Hexoprenalin compared with Atosiban is currently not possible. Due to study heterogeneity in terms of design, intervention and data used, the cost-effectiveness of the tocolytics used in the studies cannot be assessed.

Conclusions

**Unanswered questions
about tocolysis**

Determining the effectiveness of tocolysis, rather than identifying the most suitable tocolytic, seems to be the key priority, as evidence of its effectiveness in improving neonatal outcomes is currently lacking. Possible explanations for the lack of evidence of effectiveness may lie in the study designs, the study populations and the low rate of lung development in the existing studies.

1 Einleitung

Eine Frühgeburt vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche ist mit erhöhter Mortalität und erhöhtem Risiko für bleibende Schäden beim Neugeborenen assoziiert. Die häufigsten Ursachen für eine Frühgeburt liegen in einer aufsteigenden Infektion der Genitalorgane, die auf die Frucht und Gebärmutter übergreifen kann, in Pathologien von Gebärmutter und Mutterkuchen, sowie in fetalen Ursachen wie beispielsweise Fehlbildungen.

Eine der auslösenden Ursachen für die erhöhte Mortalität von Frühgeborenen liegt in der unreifen Lunge bei Frühgeborenen, die zu der Entwicklung eines Atemnotsyndroms des Früh- und Neugeborenen (Respiratory distress syndrome RDS) führen kann, bei dem oft künstliche Beatmung und intensivmedizinische Maßnahmen notwendig werden.

Es ist gut belegt, dass die fetale Lungenreifung positive Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität der Neugeborenen hat. Bereits in den 1970er Jahren konnte von Liggins und Kollegen in einem RCT gezeigt werden, dass Betamethason pränatal verabreicht die Entwicklung des Atemnotsyndroms des Neugeborenen verhindern kann [1]. Ein aktueller Cochrane-Review [2] konnte zeigen, dass eine rechtzeitige Lungenreifung zu geringerer neonataler Morbidität und Mortalität führt, und dadurch keine zusätzlichen Risiken für Mütter und Kinder bestehen. Nach Lungenreifung benötigten die Neugeborenen signifikant weniger Aufenthaltstage auf der Intensivstation, mussten weniger häufig beatmet werden, hatten weniger Infektionen, und es kam zu weniger neonatologischen Krankheitsbildern wie RDS, Hirnblutungen, oder nekrotisierender Enterokolitis. Der belegte Langzeitbenefit für die Kinder liegt in weniger Entwicklungsverzögerungen und geringeren neurologischen Defiziten.

Der Cochrane-Review konnte zeigen, dass die positiven Auswirkungen der Lungenreifung eng mit dem verstrichenen Zeitintervall zwischen Kortison-Verabreichung und Geburt zusammenhängen. Neugeborene profitieren erst dann, wenn die Geburt mindestens 24 bis 48 Stunden nach der Verabreichung der ersten Kortisondosis erfolgt. Tritt die Geburt 7 Tage oder später nach der ersten Lungenreifung ein, so waren keine positiven Auswirkungen auf die Morbidität mehr zu beobachten. Die Mortalität hingegen war bereits bei einem Zeitintervall unter 24 Stunden bis maximal 48 Stunden bei lungengereiften Kindern geringer.

Aus dieser Datenlage lässt sich die Schlussfolgerung ziehen, dass bei drohender Frühgeburt vor vollendeter 34. Schwangerschaftswoche eine Verzögerung der Geburt bei gleichzeitiger Lungenreifung angestrebt werden sollte. In jüngerer Vergangenheit haben sich mehrere Medikamentengruppen zur Hemmung der Wehentätigkeit (Tokolyse) etabliert. Sie werden mit der Zielsetzung eingesetzt, die angestrebte Verzögerung der Geburt und damit die Durchführung der Lungenreifung zu unterstützen.

Zur Tokolyse stehen mehrere Wirkstoffgruppen zur Verfügung. In Österreich sind für diese Indikation die Betasympathomimetika Hexoprenalin (Gynipral®) und Terbutalin (Bricanyl®), der Oxytocin-Rezeptorenblocker Atosiban (Tractocile®), sowie Magnesiumsulfat (Cormagnesin®) zugelassen. Es bestehen systematische Reviews zur Wirksamkeit der Tokolyse dieser drei Substanzgruppen: in einem Cochrane-Review wurde Magnesiumsulfat als ineffektiv in der Verzögerung der Geburt und in der Verhinderung der

Unreife Lungen können zur Beatmungspflicht führen

Frühgeborene haben erhöhte Mortalität und Morbidität

Lungenreifung: Mütterliche Kortisoninjektion vor der Geburt...

...senkt neonatale Mortalität und Morbidität

Lungenreifung erst nach 24 - 48 Stunden, wirksam: deshalb Geburt hinauszögern = Tokolyse

Tokolytika: Medikamente zur Wehenhemmung

Frühgeburt beschrieben [3]. Falls Magnesiumsulfat beim Management der drohenden Frühgeburt künftig eine Rolle spielen kann, dann vermutlich in anderer Indikation, so werden beispielsweise in aktuellen Studien mögliche neuroprotektive Effekte für die Feten diskutiert [4]. Zwei weitere Cochrane-Reviews zu Atosiban und Betamimetika zur Behandlung der drohenden Frühgeburt aus den Jahren 2004 und 2005 kamen zu dem Ergebnis, dass diese beiden Substanzen ähnliche Wirksamkeit bei deutlich höheren Nebenwirkungsraten der Betamimetika haben [5, 6].

In Ö: v.a. Hexoprenalin (Gynipral®) und Atosiban (Tractocile®) verwendet

In der klinischen Praxis kommt in Österreich heute Magnesiumsulfat zur Tokolyse nicht mehr zur routinemäßigen Anwendung, es werden vorwiegend das Betasympathomimetikum Hexoprenalin (Gynipral®, Nycomed Austria, Linz) sowie der Oxytocin-Rezeptorenblocker Atosiban (Tractocile®, Ferring, Limhamn, Schweden) zur Tokolyse eingesetzt.

Andere in Österreich nicht zugelassene Substanzen, die zur Tokolyse deshalb nur im Sinne der ärztlichen Therapiefreiheit (nach vorheriger Aufklärung und ausdrücklichem Einverständnis der Patientin) als Off-label-use verwendet werden können, sind:

- ❖ Andere Betamimetika wie Fenoterol oder Ritodrin
- ❖ Kalziumantagonisten, vor allem Nifedipin
- ❖ NO-Donatoren (v.a. Glyceroltrinitrat)
- ❖ Prostaglandinsynthesehemmer (z.B. Indomethazin)

Wirkweise und Kosten der Tokolyse

Betamimetika: Billig, aber häufig kardiovaskuläre Nebenwirkungen

Betamimetika wirken aufgrund der beta-adrenerg vermittelten Relaxation der Muskelzellen der Gebärmuttermuskulatur. Sie sind die am besten untersuchte Substanzklasse zur Tokolyse, und kommen weltweit am häufigsten in dieser Indikation zum Einsatz. Aufgrund der systemischen Wirkung auf Herz und Kreislauf sind sie mit mütterlichen Nebenwirkungen und Komplikationen assoziiert: Übelkeit, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Schwindel, Brustschmerzen, aber auch schweren Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen, Lungenödem. Kontraindikationen für Betamimetika sind daher maternale Herzerkrankungen, Bluthochdruck, schwere Anämie und Schilddrüsenüberfunktion.

Medikamentenkosten für Hexoprenalin: ca. 35€

Der Medikamentenbedarf bei einer Tokolyse über 48 Stunden variiert je nach Dosierung und Verabreichungsmodus (z.B. Bolus oder i.v. Infusion), die reinen Medikamentenkosten sind aber generell eher gering. Für das in Österreich am meisten verwendete Betamimetikum Hexoprenalin (Gynipral®) berechnen sich die Kosten auf Basis des Austria Codex Fachinformation [7] und bei Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Verabreichungsschema für eine Tokolyse über 48 Stunden auf etwa 35 €, die genaue Berechnung ist Tabelle 8-1 zu entnehmen.

Atosiban: weniger Nebenwirkungen, aber teuer

Medikamentenkosten für Atosiban: ca. 1.650€

Atosiban ist ein kompetitiver nicht-selektiver Antagonist für Oxytocin und Arginin-Vasopressin-Rezeptoren, wodurch die Oxytocin-induzierte Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur gehemmt wird. Mütterliche Nebenwirkungen sind selten und umfassen Herzklopfen, Hypotonie, Übelkeit und Erbrechen sowie Kopfschmerzen [8]. Die Medikamentenkosten sind deutlich höher als für Betamimetika. Auf Basis der angegebenen Kosten in der Austria Codex Fachinformation [7] für Tractocile® und bei Dosierung nach dem in der Fachinformation empfohlenen Verabreichungsschema belaufen sich die

Kosten auf ca. 1.650 € für eine Tokolyse über 48 Stunden, die genaue Berechnung ist Tabelle 8-1 zu entnehmen.

In der letzten Zeit kam es zu einem deutlichen Zuwachs in der Verwendung von Atosiban in einigen Krankenanstalten in Österreich, was zu einem Anstieg der Behandlungskosten der drohenden Frühgeburt führte.

Vor diesem Hintergrund wurde die vorliegende Übersichtsarbeit zur Unterstützung einer evidenzbasierten Beurteilung der am häufigsten verwendeten Tokolytika in Österreich durchgeführt.

Die vorliegende Arbeit verfolgt drei Ziele:

- ❖ Als erster Schritt soll ein Überblick über die vorhandenen evidenzbasierten Leitlinien zur Tokolyse gegeben werden.
- ❖ Zweitens soll die bestehende Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der heute gebräuchlichsten Tokolytika zusammengefasst werden.
- ❖ Das dritte Ziel ist, einen Überblick über publizierte gesundheitsökonomische Studien zu ausgewählten wehenhemmenden Strategien zu geben, um eine Aussage zur Kosten-Nutzen-Relation verschiedener Behandlungsmöglichkeiten zu treffen und damit eine transparentere und rationalere Entscheidungsfindung bei Finanzierungsfragen zu ermöglichen.

Neben drohender Frühgeburt bestehen auch andere Anwendungsgebiete der Tokolyse in der Geburtshilfe. Diese beinhalten die Rescue-Tokolyse im Zuge einer intrauterinen Reanimation, die Uterus-Relaxation für äußere Wendung des Kindes und die Tokolyse im Rahmen einer Kaiserschnitt-Geburt zur Kindesentwicklung.

Da eine Tokolyse in diesen Situationen nicht zur Verzögerung einer drohenden Frühgeburt eingesetzt wird, wurden diese Indikationen im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt, und diesbezügliche Studien ausgeschlossen.

Kosten für Tokolyse in den letzten Jahren angestiegen

**Zielsetzung des Reviews:
Zusammenfassung der Leitlinien, Evidenz zur Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Nutzen Relation**

Andere Indikationen zur Tokolyse nicht berücksichtigt

2 Studienziel und Fragestellung

Es wurden drei Zielsetzungen sowie Fragestellungen für den vorliegenden Bericht formuliert:

Studienziel

- 1) Synthese evidenzbasierter Leitlinien zur Tokolyse
- 2) Zusammenfassung der Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der Tokolytika Atosiban und Hexoprenalin bzw. verordneter Bettruhe bei drohender Frühgeburt
- 3) Systematische Übersicht zu gesundheitsökonomischen Evaluationen von Atosiban und Hexoprenalin.

Studienziele

HTA-Fragestellungen

- 1) Zu Indikationsstellung und Anwendungsbereichen der Tokolyse:
 - a. Wie ist die drohende Frühgeburt bei vorzeitiger Wehentätigkeit definiert, bestehen Indikationen und Kontraindikationen zur Tokolyse?
 - b. Gibt es ein „first line“ Tokolytikum, worin bestehen die Vor- und Nachteile von Atosiban bzw. Hexoprenalin?
- 2) Welche Evidenz besteht zur Wirksamkeit und Sicherheit von Atosiban, Hexoprenalin bzw. verordneter Bettruhe bei drohender Frühgeburt?
- 3) Gibt es gesundheitsökonomische Studien, welche Hexoprenalin und Atosiban zur Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt vergleichen und eine Aussage hinsichtlich Kosteneffektivität für den österreichischen Kontext ermöglichen?

HTA-Fragestellung

3 Methoden

Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine systematische Übersichtsarbeit, wobei zur Beantwortung der drei wissenschaftlichen Fragestellungen drei separate Literaturrecherchen durchgeführt wurden.

**Studiendesign:
Systematischer Review**

Systematische Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde von 13.12.2008 – 17.12.2008 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

Literaturrecherche

- ✿ Ovid Medline
- ✿ Embase
- ✿ DARE-NHS EED-HTA (INAHTA)
- ✿ ISI Web of Science
- ✿ EconLit
- ✿ CEA Registry
- ✿ The Cochrane Library

Bei der Literatursuche wurden zur Beantwortung der drei HTA-Fragestellungen inhaltlich nach unterschiedlichen Studientypen gesucht:

**Systematische
Literatursuche**

- ✿ zu Fragestellung 1: Systematische Übersicht internationaler evidenzbasierter Leitlinien zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt: Die Suche wurde auf den Publikationstyp "Guidelines" eingeschränkt, zusätzlich wurde im Internet nach Leitlinien gesucht. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 27 bibliographische Zitate vor.
- ✿ zu Fragestellung 2: Ergänzung der Datenlage der Cochrane-Reviews zu Atosiban, Betasympathomimetika bzw. Bettruhe [5, 6, 9] (Stand der Datenlage der Reviews 2004 - 2006) durch Suchen nach rezenten Studien mittels der gleichen Suchstrategie: Die Suche wurde auf den Zeitraum 2003-2008 und auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT's) eingeschränkt. Tierversuche wurden ausgeschlossen. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 334 bibliographische Zitate vor.
- ✿ zu Fragestellung 3: Systematische Übersichtsarbeit zu gesundheitsökonomischen Studien, welche Atosiban und Hexoprenalin beinhalten: Die Suche wurde auf den Zeitraum 2000-2008 und auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 95 bibliographische Zitate vor. Mittels Handsuche wurden keine weiteren Publikationen identifiziert.

**Insgesamt 456
Literaturzitate
identifiziert**

Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

Ein- und Ausschlusskriterien

Ein- und Ausschlusskriterien der Volltexte

Die identifizierten Volltexte der systematischen Literatursuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet und auf Einschluss nach folgenden Kriterien überprüft, Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst:

Allgemeine Einschlusskriterien:

- ✿ Studie im Volltext vorhanden
- ✿ englisch- oder deutschsprachige Literatur
- ✿ Population: Patientinnen mit drohender Frühgeburt
- ✿ **Verabreichungsweg: Bei Betamimetika nur intravenöse Verabreichung (da laut Leitlinien nur die parenterale Tokolyse für 48 Stunden empfohlen und eine orale Tokolyse als ausschleichende Therapie nach einer parenteralen Tokolyse oder als Prophylaxe vor wieder auftretenden Wehen als obsolet betrachtet wird)**

Allgemeine Ausschlusskriterien:

Andere Anwendungsgebiete/Indikationen zur Wehenhemmung:

- ✿ Rescue-Tokolyse im Zuge einer intrauterinen Reanimation
- ✿ Uterus-Relaxation für äußere Wendung des Kindes
- ✿ Tokolyse im Rahmen einer Kaiserschnitt-Geburt zur Kindesentwicklung

Einschlusskriterien Leitlinien

Spezielle Einschlusskriterien zu Fragestellung 1:

- ✿ Evidenzbasierte Leitlinien, die eine Angabe zu Evidenzgraden bzw. evidenzbasierte Empfehlungen beinhalten.
- ✿ Herausgeber: Medizinische Fachgesellschaften

Einschlusskriterien RCTs

Spezielle Einschlusskriterien zu Fragestellung 2:

- ✿ **die Studienarme der randomisierten kontrollierten Studien mussten folgende Intervention beinhalten:**
 - ✿ Betamimetika/Atosiban vs. Placebo oder andere Tokolytika
 - ✿ Bettruhe vs. keiner Intervention
 - ✿ Bettruhe vs. Intervention, und dritter Arm ist Placebo
 - ✿ Bettruhe vs. Bettruhe und Intervention

Spezielle Einschlusskriterien zu Fragestellung 3:

Einschlusskriterien gesundheitsökonomische Studien

- ✿ **Vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen von Hexoprenalin vs. Atosiban**

Literaturauswahl

Der Prozess zur Literaturauswahl ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

QUOROM-Tree:

14 Volltexte eingeschlossen

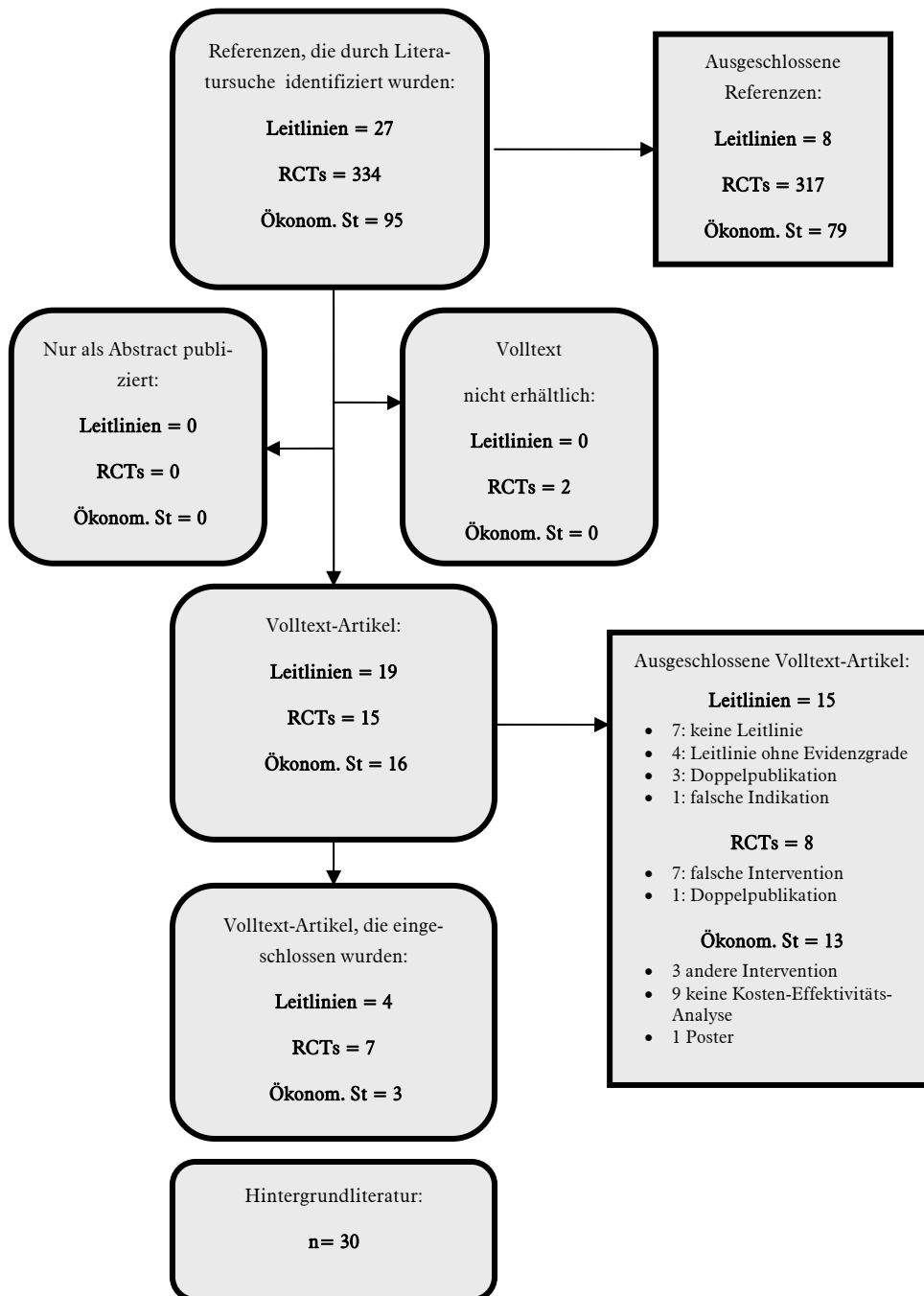


Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM Tree)

4 Darstellung der Studienergebnisse

4.1 Evidenzbasierte Leitlinien

Insgesamt wurden 4 evidenzbasierte Leitlinien von Fachgesellschaften zur medikamentösen Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt gefunden, die in den systematischen Review eingeschlossen werden konnten. Diese sind in Tabelle 8-2 dargestellt. Darüber hinaus wurden Publikationen identifiziert, welche zu den Empfehlungen keine Angaben zu Evidenzgraden oder Empfehlungsgraden machten [10-13], sie wurden daher in den vorliegenden Review nicht eingeschlossen. Weitere ausgeschlossene Texte waren Krankenhausrichtlinien [14-20] sowie eine Versorgungsleitlinie zu Rescue-Tokolyse [21].

Die in den eingeschlossenen Leitlinien erwähnten Empfehlungen werden meist mit Empfehlungsgraden angegeben, die aufgrund des Evidenzgrades der zugrundeliegenden Literatur zustande kommen. Obwohl zwischen den einzelnen Leitlinien geringfügige Unterschiede bestehen, können die Grade der Empfehlung wie folgt zugeteilt werden:

- ❖ Empfehlung Grad A: Gute und konsistente wissenschaftliche Evidenz. Die Evidenz basiert auf randomisiert kontrollierten Studien, systematischen Reviews oder Metaanalysen von randomisierten Studien. Zumindest eine randomisierte Studie sollte in der zugrundeliegenden Literatur enthalten sein.
- ❖ Empfehlung Grad B: Eingeschränkte oder inkonsistente wissenschaftliche Evidenz. Die Evidenz basiert auf nicht randomisierten, aber kontrollierten Studien, oder guten Beobachtungsstudien.
- ❖ Empfehlung Grad C: Limitierte Evidenz, primär basierend auf Konsensus oder Expertenmeinungen.

**Leitlinien in Tabelle 8-2
zusammengefasst**

**Leitlinien-
Empfehlungen nach
Evidenzgraden**

Diagnose der drohenden Frühgeburt

In zwei von vier Arbeiten wurden Kriterien zur Diagnose der drohenden Frühgeburt angegeben. Sie beinhalten das Vorhandensein von Wehentätigkeit, sowie die Veränderung der funktionellen Länge, Position, oder Konsistenz des Muttermundes, sowie eine Erweiterung des Muttermundes (Cervix). Eine Leitlinie empfiehlt die Verwendung von Cervix-Ultraschall und Bestimmung von fetalem Fibronectin, da diese Untersuchungen dabei helfen können, Patientinnen zu identifizieren, die keine Tokolyse brauchen (Empfehlung Grad B) [22].

**Diagnose: Klinik,
Tastbefund, zum
Ausschluss: Cervixlänge
und Fibronectin-Test**

Grundlegende Empfehlungen zur Tokolyse

Die Empfehlungen zur Durchführung der Tokolyse fallen uneinheitlich aus. Zwei Leitlinien empfehlen Tokolyse ohne Einschränkungen bei drohender Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche (Empfehlung Grad A) [23] bzw. ohne Angabe eines Empfehlungsgrades [24].

**Wenn Tokolyse, dann
Lungenreifung und/oder
Pränataltransfer**

Eine Leitlinie empfiehlt die Tokolyse, wenn dadurch Zeit für die Lungenreifung oder für einen Pränataltransport in ein neonatologisches Zentrum gewonnen werden kann (Empfehlung Level A) [22].

Kontraindikationen der Tokolyse

Eine Leitlinie hält es für angemessen, keine Tokolyse durchzuführen, da es unklar ist, ob dies Vorteile für die Mütter und Kinder bringt. Eine Tokolyse kann aber in Betracht gezogen werden, wenn eine Lungenreifung oder ein Pränataltransfer geplant ist (Empfehlung Grad A) [25].

In drei Leitlinien [22-24] werden einheitliche Angaben zu Kontraindikationen der Tokolyse gemacht: bei intrauteriner Infektion, einem durch Fehlbildungen nicht überlebensfähigem Feten, bei intrauterinem Fruchttod oder anderen mütterlichen oder kindlichen Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung ist die Tokolyse nicht angezeigt.

Gestationsalter und Tokolyse

Tokolyse nicht nach der 34. SSW

Es herrscht Übereinkunft darüber, dass nur Schwangere mit drohender Frühgeburt vor der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche für eine Tokolyse in Frage kommen, da danach einerseits die kindliche Mortalität und Morbidität bereits so gering ist, dass kein zusätzlicher Nutzen für die Kinder zu erwarten ist, und andererseits die mütterlichen Nebenwirkungen durch die Tokolyse ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Folge haben (Empfehlungsgrad C [23] bzw. keine Angabe [24]). Eine Leitlinie sieht darüber hinaus keine generelle Indikation zur Tokolyse vor der vollendeten 24. Schwangerschaftswoche, da der Haupteffekt der Tokolyse in einer Verlängerung der Schwangerschaft von nur zwei bis sieben Tage besteht (Empfehlungsgrad C) [23].

Keine Routine-Tokolyse über 48 Stunden

Es besteht die einheitliche Empfehlung in drei Leitlinien, dass Tokolyse über 48 Stunden hinaus nicht indiziert ist (Empfehlungsgrad A) [22, 23, 25]. Weder eine Erhaltungstherapie unabhängig vom Verabreichungsweg (intravenös, peroral oder subkutan), noch eine wiederholte intravenöse Tokolyse wird empfohlen. Als Begründung dafür wird angegeben, dass Metaanalysen und Cochrane-Reviews zu der Erhaltungstokolyse über 48 Stunden mit Betamimetika, Magnesiumsulfat und Nifedipin keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit lieferten, für Atosiban sind diesbezügliche noch unzureichend Daten vorhanden [23, 25]. Eine weitere Begründung ist, dass nach derzeitigem Wissensstand nur ein einmaliger Verabreichungszyklus von Kortikosteroiden zur Lungenreifung empfohlen wird, wodurch eine längere Tokolyse diesbezüglich keinen zusätzlichen Nutzen bringen würde [22]. In ausgewählten Einzelfällen, wie beispielsweise die Ermöglichung eines Pränataltransportes oder bei symptomatischer Plazenta previa und frühem Schwangerschaftsalter, sollte jedoch eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung stattfinden [22, 23].

Empfehlungen zur Wahl des Tokolytikums

Unterschiedliche Empfehlungen zu „First line“ Tokolytikum

Bei der Medikamentenwahl divergieren die Empfehlungen der Leitlinien:

Zwei Leitlinien sehen aufgrund der derzeitigen Studienlage keine Empfehlung für ein bestimmtes „first line“ Tokolytikum (Empfehlungsgrad A) [22, 23]. In einer dieser beiden Leitlinien werden Betamimetika, Atosiban und Nifedipin als gleich wirksam in der Hemmung von Wehen eingestuft (Empfehlungsgrad A) [23].

Eine Leitlinie empfiehlt, Atosiban aufgrund höherer Sicherheit und Verträglichkeit als „first line“ Tokolytikum in Erwägung zu ziehen (Empfehlung Grad A) [24].

Eine Leitlinie empfiehlt, das Betamimetikum Ritodrin nicht mehr als Mittel der ersten Wahl zu verwenden, sondern aufgrund von geringeren Nebenwirkungen bei gleicher Effektivität Atosiban oder Nifedipin zu verwenden (Empfehlungsgrad A) [25].

Eine andere Leitlinie empfiehlt, Atosiban erst dann einzusetzen, wenn eine Therapie mit Betamimetika aufgrund eines Therapieversagens oder aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden muss, oder wenn ein erhöhtes Risiko für die Bildung eines Lungenödems besteht (Evidenzgrad IV) [23].

Medikamentenkombination und Verabreichungsweg

Zwei Leitlinien empfehlen, in der klinischen Routine keine Kombination von mehreren Tokolytika zu verabreichen, da Kombinationen zu wenig untersucht und Nebenwirkungen unabsehbar sind (Empfehlung Grad C [23] bzw. keine Angabe zu Empfehlungsgrad) [22].

Ebenso wird empfohlen, Betamimetika oder Magnesiumsulfat nicht oral zu verabreichen, da hierfür der Effektivitätsnachweis fehlt (Empfehlung Grad A) [23].

**keine Kombination
mehrerer Tokolytika**

Empfehlungen zur Einhaltung von Bettruhe und additive Maßnahmen

Zwei Leitlinien empfehlen, strenge Bettruhe, sowie andere unterstützende Maßnahmen wie Hydratation und Sedierung nicht routinemäßig durchzuführen, da die Wirksamkeit dieser Maßnahmen in Studien nicht nachgewiesen werden konnte, beziehungsweise keine Evidenz vorhanden ist (Empfehlungsgrad A) [22, 23].

**Strenge Bettruhe nicht
empfohlen, da kein
Wirksamkeits-Nachweis**

4.2 Wirksamkeit und Sicherheit von Betamimetika, Atosiban und Einhaltung von Bettruhe

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurden in der Vergangenheit bereits folgende Cochrane-Reviews durchgeführt:

- ✿ Betamimetika zur Hemmung vorzeitiger Wehen, letzte Literaturrecherche Mai 2006, siehe Tabelle 8-3
- ✿ Oxytozin-Rezeptor Antagonisten zur Hemmung vorzeitiger Wehen, letzte Literaturrecherche Mai 2005, siehe Tabelle 8-4
- ✿ Bettruhe bei Einlingsschwangerschaften zur Verhinderung von Frühgeburten, letzte Literaturrecherche Oktober 2003, siehe Tabelle 8-5

**Cochrane-Reviews zu
Betamimetika, Atosiban
und Bettruhe siehe
Tabelle 8-3 – 8-5**

Ziel der Literaturrecherche zur Wirksamkeit von Betamimetika, Atosiban oder der Einhaltung von Bettruhe war es, Literatur zu finden, die erst nach dem letzten Update der Cochrane-Reviews erschienen ist. Es sollte untersucht werden, ob neue verfügbare Informationen die bestehende Evidenzlage (Aussage der Cochrane Reviews) verändern.

**RCTs zur Wirksamkeit
und Sicherheit siehe
Tabelle 8-6 – 8-9**

Es konnten insgesamt 7 neue RCTs identifiziert werden. Vier Arbeiten beinhalten einen Studienarm mit Atosiban, während die wehenhemmende Behandlung in den Vergleichsgruppen mit dem Betamimetikum Ritodrin [26], „usual care“ (Betamimetika, Ca-Kanal-Blocker, Betamimetika+Magnesiumsulfat und/oder Bettruhe) [27], (siehe Tabelle 8-7) oder dem Ca²⁺-Kanalblocker Nifedipin durchgeführt wurde [28, 29] (siehe Tabelle 8-8). Zwei Arbeiten verglichen Betamimetika mit dem NO-Donator Glycerintrinitrat [30, 31] (siehe Tabelle 8-6). Eine Arbeit untersuchte die Wirksamkeit von Bettruhe versus keine Bettruhe [32] (siehe Tabelle 8-9).

4.2.1 Betamimetika versus Placebo

**Betamimetika: Keine
neuen
placebokontrollierten
Studien**

Betamimetika können für wenige Tage die Geburt hinauszögern, dabei kommt es aber zu zahlreichen Nebenwirkungen bei den Frauen.

Alle Studien zur Wirksamkeit von Betamimetika bei drohender Frühgeburt im Vergleich zu Placebo wurden in dem Cochrane-Review von Anotayanoth und Kollegen [6] beschrieben, mittels Literaturrecherche konnten keine weiteren placebokontrollierten Studien gefunden werden.

**Geringeres Geburtsrisiko
nach 2-7 Tagen**

Unter Betamimetika hatten die Patientinnen ein signifikant geringeres Risiko einer Frühgeburt innerhalb der ersten 48 Stunden und 7 Tage nach Tokolyse, das Risiko einer Entbindung vor der 37. Schwangerschaftswoche war jedoch im Vergleich zu Placebo gleich.

Viele Frauen hatten Nebenwirkungen wie Atemnot, Brustschmerzen, Herzrasen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen oder Elektrolytentgleisungen, es kam aber zu keinen schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Todesfällen. Aufgrund der Nebenwirkungen kam es signifikant häufiger zu einem Therapieabbruch im Vergleich zu Placebo.

**Neonatale Mortalität
und Morbidität
unverändert**

Die Tokolyse mit Betamimetika konnte keine positiven Auswirkungen auf die Mortalität und Morbidität der Neugeborenen zeigen, bezüglich dieser Endpunkte gab es keinen Unterschied zu Placebo.

4.2.2 Vergleich verschiedener Betamimetika bzw. versus andere Tokolytika

Die Studien zeigen keine großen Unterschiede zwischen den verschiedenen Betamimetika. Bezüglich des Vergleiches von Betamimetika mit Glyceroltrinitrat (GTN) ist die Datenlage uneinheitlich und für eine zuverlässige Einschätzung nicht ausreichend.

**Verschiedene
Betamimetika etwa
gleich wirksam**

Der Cochrane-Review [6] stellte keine Überlegenheit eines bestimmten Betamimetikums fest, alle waren etwa gleich wirksam, sie konnten im Vergleich zu Placebo das Risiko einer Geburt innerhalb von 48 Stunden und 7 Tagen signifikant senken, das Risiko einer Geburt vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche war jedoch gleich hoch wie bei Placebo. In zwei Studien konnten bei Hexoprenalin (Gynipral ®) im Vergleich zu Salbutamol und Ritodrin geringere Nebenwirkungen für Mütter und Neugeborene (nur versus Ritodrin) festgestellt werden, Die Autoren des Cochrane-Reviews bewerten jedoch die Qualität beider Studien als niedrig.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten zwei Arbeiten identifiziert werden, die Betamimetika mit dem NO-Donator Glycerintrinitrat (GTN), transdermal verabreicht, verglichen. Beide Studien sind in Tabelle 8-6 zusammengefasst. Eine Arbeit, welche Ritodrin mit GTN bei 132 Frauen vergleicht, zeigte für GTN sowohl höhere Effektivität als auch geringere Nebenwirkungsraten. Die Daten wurden jedoch nur in Kurzform tabellarisch ohne Erläuterungen präsentiert [30]. In einer australischen Studie an 238 Frauen waren Salbutamol und Ritodrin gleich wirksam wie GTN im Hinblick auf die mittlere Dauer der Geburtsverzögerung und beide Substanzgruppen wurden ähnlich gut von den Frauen toleriert. Auch bei der perinatalen Mortalität kam es zu keinem Unterschied [31].

**Betamimetika vs. GTN:
unterschiedliche
Studienergebnisse**

4.2.3 Atosiban versus Placebo

Alle Studien zur Wirksamkeit von Atosiban bei drohender Frühgeburt im Vergleich zu Placebo wurde in dem Cochrane-Review von Papatsonis und Kollegen [5] beschrieben (siehe auch Tabelle 8-4). Mittels Literaturrecherche konnten keine weiteren placebokontrollierten Studien gefunden werden.

**Atosiban: Keine neuen
placebokontrollierten
Studien**

In dem Cochrane-Review zeigt Atosiban keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf Geburtenraten vor der 37. bzw. vor der 28. Schwangerschaftswoche. In einer eingeschlossenen Studie kam es zu signifikant mehr Todesfällen der Kinder nach einem Jahr unter Atosiban im Vergleich zu Placebo (12/288 Atosiban vs. 2/295 Placebo). Als mögliche zugrundeliegende Ursachen für dieses Ergebnis führen die Autoren des Cochrane-Reviews eine Ungleichverteilung bezüglich des Gestationsalters der Mütter in den beiden Gruppen an, da in der Atosiban-Gruppe mehr Frauen unter der 26. Schwangerschaftswoche und weniger über der 32. Schwangerschaftswoche eingeschlossen wurden. In einer anderen Studie konnten in entwicklungsneurologischen Kontrollen der Kinder nach 6, 12 und 24 Monaten keine Unterschiede zu Placebo zu gefunden werden. In Kommentaren wird dieser Review bezüglich seiner Einschlusskriterien und der Überbewertung der Mortalitätsdaten kritisiert (siehe „Feedback“ in [5]).

**Cochrane-Review: keine
Wirksamkeits-
Unterschiede zu
Placebo, höhere
Mortalität nach 12
Monaten...**

**...eine mögliche
Ursache: ungleiche
Gruppenverteilung**

4.2.4 Atosiban versus Betamimetika

Insgesamt zeigen Atosiban und Betamimetika gleiche Wirksamkeit bei deutlich besserem Nebenwirkungsprofil von Atosiban für die Mütter. Bei Subgruppenvergleichen jener Patientinnen, die keine alternative Tokolyse benötigten (also keine andere Tokolysetherapie außer der Studienmedikation erhielten), ist Atosiban wirksamer als Betamimetika in der Verzögerung der Frühgeburt.

**Gleiche Wirksamkeit,
weniger
Nebenwirkungen unter
Atosiban**

In dem Cochrane-Review von Papatsonis und Kollegen zeigte Atosiban im Vergleich zu Betamimetika, wie bereits erwähnt, keine signifikanten Wirksamkeitsunterschiede im Hinblick auf Geburtenraten vor der 37. und vor der 28. Schwangerschaftswoche. Ebenso konnten keine Unterschiede bei neonataler Morbidität und Mortalität gefunden werden. Unter Atosiban kam es zu signifikant weniger Nebenwirkungen als bei Betamimetika. Aus den gepoolten Studiendaten wurde berechnet, dass 6 Frauen mit Atosiban behandelt werden müssen, um eine Betamimetika-assoziierte Nebenwirkung zu verhindern [5].

<p>In Subgruppen ohne alternatives Tokolytikum: höhere Wirksamkeit unter Atosiban</p>	<p>Im Rahmen der Literaturrecherche konnten zwei weitere Arbeiten gefunden werden, die Atosiban mit Betamimetika vergleichen. Die Studien sind in Tabelle 8-7 zusammengefasst. Eine südkoreanische Arbeit von Shim und Kollegen [26] verglich bei 128 Frauen Atosiban mit Ritodrin. Nach 48 Stunden waren keine Unterschiede in der Risikoreduktion einer Frühgeburt zu sehen, nach 7 Tagen hatten signifikant weniger Frauen entbunden, die mit Atosiban behandelt wurden und keine alternative Tokolyse erhielten, als jene Frauen, die mit Ritodrin behandelt wurden und keine alternative Tokolyse erhielten (Odds Ratio OR = 2,83; 95% Konfidenzintervall CI: 1,37 – 5,84). Nach nur 48 Stunden waren die Unterschiede noch nicht signifikant. Atosiban wurde von den Patientinnen deutlich besser als Ritodrin vertragen, die Nebenwirkungen bei Atosiban betragen 7,9% und bei Ritodrin 70,8%. Insgesamt waren neonatale Morbiditäten in beiden Gruppen gleich häufig, im Atosiban-Arm kam es zu einem kindlichen Todesfall, im Ritodrin-Arm zu 2 kindlichen Todesfällen.</p>
<p>Gegenüber „usual care“ (inklusive nur Bettuhe als intervention) höhere Wirksamkeit von Atosiban</p>	<p>Eine multizentrische Studie von Husslein und Kollegen [27] untersuchte an insgesamt 595 Patientinnen Atosiban im Vergleich zu üblicher Behandlung („usual care“), was einer Tokolyse mit Betamimetika, Ca-Kanal-Blockern, Betamimetika in Kombination mit Magnesiumsulfat und/oder Bettruhe entsprach. In diesem Vergleich zeigte sich eine signifikant höhere Wirksamkeit von Atosiban. In jener Gruppe von Frauen, die mit Atosiban behandelt wurden und kein alternatives Tokolytikum benötigten, kam es nach 48 Stunden deutlich seltener zu Frühgeburten als in der Vergleichsgruppe (nicht Entbundene: Atosiban: 77%, „usual care“: 56,6%; $p < 0,001$). Sowohl maternale als auch fetale Nebenwirkungen waren deutlich geringer im Atosiban-Arm, bei neonatalen Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede. Es kam zu 3 kindlichen Todesfällen im Atosiban-Arm und zu 9 Todesfällen im „usual care“ Arm. Die Autoren geben aber an, dass kein Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand.</p>
<h4>4.2.5 Atosiban versus Kalziumantagonisten</h4>	
<p>Etwa gleiche Wirksamkeit und Sicherheit...</p>	<p>Im Rahmen der Literaturrecherche konnten zwei Arbeiten gefunden werden, die Atosiban mit dem Kalziumantagonisten Nifedipin vergleichen [28, 29]. Beide Arbeiten sind in Tabelle 8-8 zusammengefasst. In beiden Arbeiten waren Nifedipin und Atosiban gleich effektiv in der Verhinderung einer Frühgeburt nach 48 Stunden, während eine Arbeit nach 7 Tagen eine höhere Wirksamkeit für Atosiban zeigte [29].</p> <p>In einer Arbeit waren die maternalen Nebenwirkungen unter Atosiban deutlich geringer [29], während in der anderen Arbeit die Nebenwirkungen gleich verteilt waren [28].</p> <p>In einer Arbeit wurden Angaben zu perinatalen Outcomes gemacht, hier zeigte sich kein Unterscheid zwischen den Behandlungsarmen [28].</p>
<p>...schwache Evidenz aufgrund mangelnder Studienqualität</p>	<p>Einschränkend muss erwähnt werden, dass beide Arbeiten von niedriger methodischer Qualität sind, wodurch die Ergebnisse durch Bias verfälscht sein könnten.</p>

4.2.6 Wirksamkeit von verordneter Bettruhe

Es besteht ein Cochrane-Review von Sosa und Kollegen zu Bettruhe bei drohender Frühgeburt [9] (siehe Tabelle 8-5). Im Rahmen der Literaturrecherche konnte eine weitere Studie von Elliott und Kollegen identifiziert werden [32] (siehe Tabelle 8-9).

Keine Evidenz zur Wirksamkeit von verordneter Bettruhe vorhanden

Im Rahmen des Cochrane-Reviews wurde nur eine einzige Studie eingeschlossen, welche bei drohender Frühgeburt die Wirksamkeit von verordneter Bettruhe zur Verzögerung einer drohenden Frühgeburt als sekundären Endpunkt beinhaltete. Im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung konnte Bettruhe zu keiner signifikanten Verringerung der Rate an vorzeitigen Geburten führen. Aufgrund unzureichender weiterer Daten und unklarer methodischer Qualität dieser Studie, können die Autoren des Cochrane-Reviews jedoch keine validen Aussagen zu Effektivität oder Ineffektivität von verordneter Bettruhe treffen [9].

In der neu identifizierten Arbeit von Elliott und Kollegen wurden insgesamt 73 Frauen zwischen der 24. und 34. SSW und hohem Risiko einer Frühgeburt eingeschlossen. Alle Frauen erhielten Tokolyse mittels Magnesiumsulfat und strenger Bettruhe im Krankenhaus, bei Entlassung wurde in eine Gruppe mit verordneter Bettruhe zuhause und eine Gruppe ohne Bettruhe randomisiert. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Dauer von Beginn der Tokolyse bis zur Geburt in beiden Gruppen. Die maternalen und die neonatalen Outcomes waren in beiden Gruppen gleich. Obwohl die methodische Qualität dieser Studie gut ist, können diese Ergebnisse nur mit Einschränkungen interpretiert werden: Die Fallzahl von nur 73 Patientinnen ist sehr gering, und da die Studie wegen mangelnder Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden musste, ist sie vermutlich „underpowered“. Von einer Fallzahlberechnung wird in dieser Arbeit nicht berichtet. Es ist daher nicht auszuschließen, dass bei höheren Fallzahlen ein tatsächlich bestehender Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen hätte werden können [32].

Geringe Fallzahlen verhindern Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit

4.3 Gesundheitsökonomische Studien zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt

4.3.1 Hintergrund und Fragestellung

Neben rein medizinischen Sachverhalten (Wirksamkeit und Sicherheit) werden bei der evidenzbasierten Beurteilung von Arzneimitteln heute zunehmend auch ökonomische Aspekte betrachtet. In sogenannten gesundheitsökonomischen Evaluationen werden die Kosten und der Nutzen verschiedener medizinischer Maßnahmen einer Indikation in Relation zueinander gesetzt. Streng genommen gilt der Begriff „gesundheitsökonomische Evaluation“ nur für Studien, in denen zwei oder mehrere Handlungsstrategien im Bezug auf ihre Kosten und Konsequenzen vergleichend evaluiert werden [33]. Reine Kostenstudien sind dagegen keine „echten gesundheitsökonomischen Evaluationen“. Im Wesentlichen stehen vier Evaluationstypen zur Verfügung, die sich danach unterscheiden, in welchen Einheiten die Wirkungen (Outcome) einer medizinischen Maßnahme gemessen werden [33, 34]. Die gängigsten Evaluationstypen sind die Kostenminimierungsana-

Studien zu ökonomischen Aspekten der Tokolyse

lyse, die Kosteneffektivitätsanalyse, die Kostennutzwertanalyse sowie die Kostennutzenanalyse. Die den meisten Ansätzen zu Grunde liegende Gerechtigkeitsvorstellung ist der Utilitarismus, demzufolge aus mehreren Alternativen diejenige auszuwählen ist, die den Nutzen/die Gesundheit der Gesellschaft maximiert. Eine ausführliche Beschreibung der Methoden findet sich in [33, 34].

Suche nach gesundheitsökonomischen Studien zu Hexoprenalin und Atosiban

Im Rahmen von gesundheitsökonomischen Evaluationen können nun die durch den Einsatz verschiedener Tokolytika entstehenden Auswirkungen auf die Kosten der Gesundheitsversorgung sowie die unterschiedliche Wirksamkeit der Wirkstoffe und die Häufigkeit und der Schweregrad der Nebenwirkungen untersucht, verglichen und mittels standardisierten Methoden dargestellt werden.

In Österreich werden derzeit am häufigsten die Tokolytika Hexoprenalin und Atosiban eingesetzt. Um die verfügbare Evidenz zur Kosten-Nutzen-Relation dieser Tokolytika darstellen zu können, wurde die Fragestellung für die vorliegende Übersichtsarbeit wie folgt formuliert:

Gibt es gesundheitsökonomische Studien, welche Hexoprenalin und Atosiban zur Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt vergleichen und eine Aussage hinsichtlich Kosteneffektivität für den österreichischen Kontext ermöglichen?

4.3.2 Darstellung der Studienergebnisse

Keine direkten Vergleichsstudien gefunden

Die Literatursuche ergab, dass keine einzige gesundheitsökonomische Studie, welche Hexoprenalin und Atosiban direkt vergleicht, vorliegt. Weiters wurde keine Studie identifiziert, welche Hexoprenalin untersucht und nur eine Analyse, welche Atosiban einschließt. Daher kann die Frage nach der Kosteneffektivität der beiden Tokolytika nicht beantwortet werden.

Zur Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gesundheitsökonomischen Studien zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt, wurden jedoch drei gesundheitsökonomische Studien herangezogen, welche aber nicht den vorher definierten Einschlusskriterien entsprechen.

1 Studie zu Atosiban, 2 Studien zu Betamimetika, Indomethazin, Magnesiumsulfat und Nifedipin

Eine Studie [35] vergleicht Atosiban mit Fenoterol (Betamimetikum, nicht in Österreich für die Tokolyse zugelassen), eine zweite Studie [36] untersucht vier verschiedene Tokolytika (Prostaglandinsyntheseschwerer Indomethazin, Kalziumantagonist Nifedipin – beide nicht in Österreich für die Tokolyse zugelassen; Magnesiumsulfat, Betamimetikum Terbutalin) und die dritte Studie [37] evaluiert Ritodrin und Fenoterol (Betamimetika, beide nicht in Österreich für die Tokolyse zugelassen). Bei den identifizierten Publikationen handelt es sich um zwei Kosteneffektivitätsanalysen [35, 37] sowie einer Kostenminimierungsanalyse [36]. Die Charakteristika und Ergebnisse dieser gesundheitsökonomischen Evaluationen sind in Tabelle 8-10 dargestellt und zeigen die derzeit verfügbare Evidenz zur Kosteneffektivität von Medikamenten zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt auf.

Für die Beurteilung der Qualität der ökonomischen Studien wurden Kriterien verwendet, welche im Internen Manual des LBI-HTA beschrieben sind [38].

Studien, welche die (obsoletere) orale oder subkutane Verabreichung von Betamimetika untersuchen [39-41] oder nur unvollständig als Kongressbeitrag [42] veröffentlicht wurden bzw. der Volltext nur in Spanisch [43] oder

Tschechisch [44] vorliegt, werden nicht für die Darstellung der Evidenz herangezogen.

Nur wenige publizierte Volltextstudien zu den Effekten der Tokolyse bei drohender Frühgeburt beinhalten auch eine ökonomische Evaluierung oder haben primär eine ökonomische Evaluation zum Thema.

Die drei identifizierten Studien unterscheiden sich sowohl im Studiendesign, in der Wahl der Wirksamkeitsparameter als auch in den untersuchten wehenhemmenden Behandlungsalternativen, sodass eine Vergleichbarkeit oder Gesamtaussage zur Kosteneffektivität verschiedener Tokolytika nicht möglich ist. Nachfolgend werden jedoch einzelne Aspekte der Studien dargestellt.

Die Studien stammen aus Deutschland, USA und Serbien und wurden aus unterschiedlichen Perspektiven durchgeführt, einerseits aus der Sicht der Krankenversicherung und andererseits aus Perspektive des Krankenhauses. Bei allen Studien sind nur direkte medizinische Kosten in die Kostenberechnung eingeflossen.

Bei den Studien Heinen-Kammerer et al. und Hayes et al. wurde jeweils eine einscheidungsanalytische Modellierung [34] für die gesundheitsökonomische Evaluation herangezogen, während bei Jakovljevic die Daten im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie erfasst und analysiert wurden.

Die Studienpopulation umfasst Patientinnen mit stationärer Tokolyse bei drohender Frühgeburt vor der 37. bzw. vor der 32. Schwangerschaftswoche und der betrachtete Zeithorizont beträgt in allen Studien primäre 48 Stunden (Verhinderung einer Geburt innerhalb von 48 Stunden nach Therapiebeginn), wobei bei Jakovljevic bis zur Geburt, d.h. gesamte Dauer der Schwangerschaft nach Tokolyse, weiter beobachtet wurde. Das Alter der Patientinnen wird in einer Studie mit 15-45 Jahren angenommen, bei Jakovljevic et al. waren die Patientinnen im Mittel 27 Jahre alt, während Hayes et al. keine Aussage zum Alter trifft. Wie bereits erwähnt wurden unterschiedliche Tokolytika in den Studien verglichen.

Während Hayes et al. in der Kostenminimierungsanalyse von der gleichen Wirksamkeit der verschiedenen Tokolytika ausgeht und deshalb nur die Kosten (inkl. Kosten für Behandlung von Nebenwirkungen) betrachtet, verwendet Heinen-Kammerer et al. für die Wirksamkeitsdaten in der Modellrechnung Therapie-Erfolgswahrscheinlichkeiten aus publizierten randomisierten Studien (sofern verfügbar). Bei Jakovljevic wird die Wirksamkeit gleichzeitig mit der Kostenerhebung im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie durchgeführt.

Da alle drei Studien unterschiedliche Wirksamkeitsparameter in ihren Analysen verwenden (gleiche Wirksamkeit versus verschiedene Therapie-Erfolgswahrscheinlichkeiten versus gewonnene Wochen an Verlängerung der Schwangerschaft), unterscheidet sich auch die Ergebnispräsentation (Kosten-Nutzen-Relation) der Studien und ist daher nur schwer vergleichbar.

Besonders in den Modellberechnungen von Heinen-Kammerer und Hayes (Entscheidungsbaumanalysen) wurden für bestimmte Parameter Annahmen getroffen und das Ergebnis unterliegt deshalb einer gewissen Unsicherheit. In sogenannten Sensitivitätsanalysen, d.h. in der Variation von Parameter oder Annahmen, wurde deren Einfluss auf das Endergebnis geprüft. In einer Studie wurde die Erfolgswahrscheinlichkeiten der verschiedenen wehen-

Heterogenes Design der eingeschlossenen Studien verhindert Gesamtaussage

Nur direkte Kosten berücksichtigt

Daten teils aus Modellen generiert, teils prospektiv erfasst

Studienpopulation

Generierung der Kostendaten

Unterschiedliche Parameter zur Wirksamkeit

hemmenden Strategien variiert, während in der anderen Studie die Wahrscheinlichkeiten für Nebenwirkungen verändert wurden. Bei Heinen-Kammerer stellte sich nach der Sensitivitätsanalyse heraus, dass das gewählte Modell nicht robust war, während sich bei Hayes die Gesamtaussage nicht veränderte.

**Fazit Atosiban vs.
Fenoterol:
keine gesicherte
Aussage zu
Kosteneffektivität
möglich**

Die Aussagen der Studien lassen sich wie folgt darstellen: Die Kosten-Effektivitäts-Analyse zu Atosiban und Fenoterol [35] lässt aufgrund fehlender Daten zu Therapie-Erfolgswahrscheinlichkeiten bzw. zu Komplikationen bei Mutter und Kind und mangelnder Robustheit des Modells (Ergebnis der Sensitivitätsanalyse) keine gesicherte Aussage zur Kosteneffektivität der betrachteten Therapiealternativen zu. Das Ergebnis der Primäranalyse bei dem Atosiban zumindest kosteneffektiver erscheint als die kontinuierliche Fenoterol Infusion, ist durch die bei den Kosten berücksichtigte Komplikation „Lungenödem“, welche nur bei einer Fenoterol-Therapie auftritt und intensivmedizinisch betreut werden muss, zu erklären. Da dies die einzige Komplikation ist, welche aus Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung kostenrelevant ist und deshalb auch nur in der Kostenberechnung bei den verschiedenen Fenoterol-Strategien berücksichtigt wurde, ergeben sich trotz des höheren Arzneimittelpreises von Atosiban ähnliche direkte Kosten bei den vier gewählten Alternativen. Limitierend muss hier erwähnt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Lungenödems rein aus der Fachinformation entnommen wurde und nicht ausreichend durch Studienergebnisse belegt ist. Für Atosiban wurden in dieser Analyse alle Nebenwirkungen als leicht eingestuft und für nicht kostenrelevant angesehen.

**Fazit Ritodrin vs
Fenoterol:
keine signifikanten
Unterschiede in der
Kosteneffektivität**

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie zu Ritodrin und Fenoterol [37] konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Tokolytika im Kosten-Effektivitätsverhältnis feststellen, allerdings scheint Fenoterol durch seine geringeren Anschaffungskosten kosteneffektiver zu sein. Hier muss noch einschränkend erwähnt werden, dass die intravenösen Therapie mit Ritodrin und Fenoterol von einer anschließenden mehrtägigen oralen Erhaltungstherapie begleitet war, was wie bereits erwähnt nicht den gültigen Leitlinien entspricht.

Die Kosten-Minimierungsanalyse von Hayes [36] zu vier verschiedenen Tokolytika kam zum Schluss, dass Nifedipin und Indomethazin auf Basis der Analyse in den USA verwendet werden sollten.

5 Diskussion

Der vorliegende Bericht fasst einerseits die bestehende Evidenz zur medikamentösen Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt zusammen, welche die Grundlage für die Leitlinienempfehlungen zum Einsatz der Tokolyse bildet, andererseits wurde zu bestehenden Cochrane-Reviews auf diesem Gebiet neu hinzugekommene Literatur ergänzt, welche jedoch im Wesentlichen zu keiner Änderung der bestehenden Evidenz führen.

Die Frage nach der Kosteneffektivität von Hexoprenalin versus Atosiban kann anhand der derzeit verfügbaren Evidenz nicht beantwortet werden. Es liegen keine gesundheitsökonomischen Evaluationen vor, welche die am häufigsten in Österreich verwendete Tokolytika vergleichend untersuchen.

5.1 Rückschlüsse aus Leitlinienempfehlungen

Bei drohender Frühgeburt gibt es eine breite Evidenz für die positiven Auswirkungen der Lungenreifung auf neonatale Morbidität und Mortalität, gleichzeitig stellt die Lungenreifung keine zusätzliche Gefährdung für Mütter und Feten dar [2]. Da die positiven Effekte erst dann zu beobachten sind, wenn zwischen dem Beginn der Lungenreifung und der Geburt zumindest 24 bis 48 Stunden verstrichen sind, wird angestrebt, die Geburt über diesen Zeitraum hinauszuzögern.

Das Ziel der Tokolyse besteht deshalb vor allem in der Ermöglichung der fetalen Lungenreifung vor einer Frühgeburt und in der Ermöglichung eines Transfers der Mutter vor der Geburt in ein neonatologisches Schwerpunktkrankenhaus (Transfer „in utero“).

Vor der Entscheidung zur Tokolyse muss die Gefahr einer drohenden Frühgeburt richtig diagnostiziert werden. Leitlinien empfehlen, dass die richtige Einschätzung der Situation aufgrund der klinischen Symptomatik, dem lokalen Tastbefund des Muttermundes, sowie einer lokalen Bildgebung mittels Ultraschall getroffen werden sollte. Diese Untersuchungen benötigen ausreichend klinische Erfahrung und Fertigkeit.

Bei der Diagnose der drohenden Frühgeburt wird zur Hilfestellung empfohlen, die funktionelle Zervixlänge sonographisch zu ermitteln, sowie auf Vorhandensein von fetalem Fibronectin zu testen. Da diese beiden Untersuchungen einen hohen negativen Vorhersagewert besitzen, können sie dazu dienen, Frauen zu identifizieren, die keine Tokolyse benötigen.

Die untersuchten Leitlinien geben einige gleichlautende Empfehlungen zur Tokolyse ab, d.h. in folgenden Punkten besteht Einigkeit aufgrund von klarer Evidenz:

- ❖ Wenn die Indikation zur Tokolyse gestellt wird, sollten jedenfalls Kortikosteroide zur Lungenreifung verabreicht werden, und wenn notwendig ein pränataler Transfer in ein neonatologisches Zentrum veranlasst werden (Empfehlungsgrad A) [22-25].
- ❖ Im Routinebetrieb sollte nur ein Zyklus einer Tokolyse über 48 Stunden durchgeführt werden (Empfehlungsgrad A) [22, 23].

Lungenreifung effektiv und sicher...

...daher soll Tokolyse die Lungenreifung und/oder einen Pränataltransfer ermöglichen

Übereinstimmende Leitlinien-Empfehlungen

- ✿ Die Medikamente zur Tokolyse sollen nicht länger als 48 Stunden verabreicht werden (Empfehlungsgrad A) [22, 23, 25].
- ✿ Eine Kombination mehrerer Tokolytika zur Tokolyse wird nicht empfohlen (Empfehlungsgrad C) [22, 23].
- ✿ Nach verabreichter Tokolyse über 48 Stunden wird weder eine Wiederholung der Tokolyse noch eine Erhaltungstherapie empfohlen (Empfehlungsgrad A) [22, 23].
- ✿ Eine Tokolyse nach der 34. Schwangerschaftswoche ist nicht indiziert (Empfehlungsgrad A) [22-25].
- ✿ Die Kontraindikationen zur Tokolyse sind: ascendierende intrauterine Infektionen, ein durch Fehlbildungen nicht überlebensfähiger Fetus, intrauteriner Fruchttod oder andere mütterliche oder kindliche Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung (keine Angabe des Empfehlungsgrades) [22-24].
- ✿ Die begleitenden Maßnahmen wie strenge Bettruhe, Hydratation oder Sedierung werden nicht im Routinebetrieb empfohlen (Empfehlungsgrad A) [22, 23].

Uneinheitliche Aussagen der Leitlinien

Dem gegenüber stehen uneinheitliche Leitlinien-Empfehlungen in zwei Punkten:

- ✿ Die prinzipielle Empfehlung zur Tokolyse fällt bei den vier untersuchten Leitlinien uneinheitlich aus. Während in drei Arbeiten uneingeschränkt eine Tokolyse empfohlen wird [22-24] hält es eine andere Leitlinie auch für angemessen, aufgrund der unklaren Evidenz keine Tokolyse durchzuführen [25].
- ✿ Uneinheitliche Empfehlungen werden auch zu der Wahl des Tokolytikums abgegeben. Betamimetika und Atosiban werden in drei der vier Leitlinien als gleich effektiv beurteilt [23-25], eine Leitlinie hat Atosiban in der Beurteilung nicht berücksichtigt [22]. Während zwei Leitlinien kein „first line“ Tokolytikum erwähnen [22, 23], empfehlen die anderen beiden Leitlinien Atosiban [24] bzw. Atosiban oder Nifedipin [25] als Mittel der ersten Wahl aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils.

Die den Leitlinien zugrundeliegenden Studien zeigen teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Beispielsweise zeigen in einem Cochrane Review Atosiban, Betamimetika und Placebo gleiche Wirksamkeit [5], während in einem anderen Cochrane-Review Betamimetika eine höhere Wirksamkeit gegenüber Placebo zeigten [6]. Diese Widersprüche spiegeln sich in den teils divergierenden Leitlinienempfehlungen wider, die möglicherweise auf eine unterschiedliche Interpretation der Studienergebnisse zurückzuführen sind.

5.2 Wirksamkeit und Sicherheit der Tokolyse

Die unterschiedlichen Leitlinienempfehlungen werfen zwei grundlegende Fragen an die Primärliteratur auf:

1) Welche Effekte hat die Tokolyse auf neonatale Morbidität und Mortalität?

Die meisten Arbeiten argumentieren die Wirksamkeit der Tokolyse mit dem Nachweis einer längeren Verzögerung der Geburt gegenüber Placebo oder gegenüber anderen Tokolytika. In dieser Hinsicht konnte beispielsweise eine höhere Wirksamkeit von Betamimetika gegenüber Placebo [6], und eine höhere Wirksamkeit von Atosiban gegenüber „usual care“ [27] gezeigt werden.

Eine Verzögerung der Geburt muss aber nicht gleichbedeutend mit positiven Auswirkungen auf neonatale Endpunkte sein, aber gerade auf diese klinischen Endpunkte kommt es letztlich an. In den Cochrane-Reviews zu Atosiban und Betamimetika konnten für neonatale Endpunkte keine signifikanten Unterschiede zu Placebo gemessen werden, und auch in der Studie zu Atosiban versus „usual care“ waren diesbezüglich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu finden. In dem Cochrane-Review zu Atosiban wurde zudem im Vergleich zu Placebo geringeres Geburtsgewicht und eine erhöhte kindliche Mortalität nach 12 Monaten Follow up beobachtet.

Zusammengefasst sprechen die Ergebnisse der beiden Cochrane-Reviews dafür, dass bezogen auf neonatale Endpunkte Atosiban und Betamimetika gleiche Wirksamkeit wie Placebo haben. Es können in der Literatur aber einige Erklärungsansätze gefunden werden, warum eine möglicherweise tatsächlich bestehende überlegene Wirksamkeit dieser Tokolytika in den Studien nicht nachgewiesen werden konnte:

Wirksamkeitsnachweis der Tokolyse?

Maternale versus neonatale Endpunkte

Nur neonatale Endpunkte sind klinisch relevant...

...hier fehlt der Wirksamkeitsnachweis

<p>Erklärungen hierfür sind:</p> <p>zu wenig Lungenreifung in den Studien</p> <p>Studienpopulation aus Tertiärkrankenhäusern, daher keine Pränataltransfers</p> <p>Studienpopulation hat zu hohes Gestationsalter</p> <p>ungleiche Gruppenverteilung</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✿ Lungenreifung: Für eine Verbesserung der neonatalen Morbidität und Mortalität ist nicht die Tokolyse, sondern die Lungenreifung kausal verantwortlich. In dem Cochrane-Review zu Betamimetika wurden alle eingeschlossenen Studien vor 1990 durchgeführt, als die Lungenreifung noch nicht als Standardtherapie etabliert war. Die Autoren geben an, dass weniger als 50% der Studienteilnehmer lungenreife wurden, deshalb konnte auch keine diesbezügliche Subgruppenanalyse durchgeführt werden. In dem Cochrane-Review zu Atosiban (6 eingeschlossene Studien) wurde auch nur teilweise bei den Studienpopulationen eine Lungenreifung durchgeführt (vgl. bei 2 Studien: ja, 1 Studie: nein, 1 Studie: etwa 50%, 2 Studien: keine Angabe). ✿ Pränataltransfer: Die meisten Studien in den eingeschlossenen Cochrane-Reviews wurden in Tertiärkrankenhäusern gemacht, weshalb der potentiell positive Effekt der Ermöglichung eines Pränataltransfers durch die Tokolyse nicht schlagkräftig werden konnte. ✿ Gestationsalter: Die meisten Feten in dem Cochrane-Review zu Betamimetika waren zum Geburtszeitpunkt in einem Gestationsalter über der 32. Schwangerschaftswoche, hier sind neonatale Basismorbidität und -Mortalität bereits schon recht niedrig, und die zu erwartenden positiven Effekte daher gering. ✿ Ungleiche Gruppenverteilung: Im Cochrane Review zu Atosiban hatten die Feten im Atosiban-Arm ein deutlich jüngeres Gestationsalter bei Geburt. Dieser Unterschied stellt eine mögliche Erklärung für die fehlenden Wirksamkeitsunterschiede zu Placebo und die erhöhte kindliche Mortalität bei Follow Up dar.
<p>Atosiban oder Betamimetika?</p> <p>Insgesamt gleiche Wirksamkeit...</p> <p>Gruppenvergleich „ohne Alternativtokolyse“: Atosiban wirksamer...</p> <p>...hier fehlt aber die klinische Relevanz</p> <p>Atosiban oder hexoprenalin?</p> <p>Sicherheit und Kosten entscheiden</p>	<p><u>2) Ist Atosiban besser wirksam als Betamimetika?</u></p> <p>Über das bessere maternale Nebenwirkungsprofil von Atosiban gegenüber Betamimetika während der Tokolyse besteht kein Zweifel, deshalb sieht eine Leitlinie auch Atosiban als das Tokolytikum der ersten Wahl [24].</p> <p>Im Gesamtvergleich zeigen Betamimetika und Atosiban gleiche Wirksamkeit in der Verzögerung der Geburt um 2 bis 7 Tage [5, 6]. Betrachtet man allerdings nur jene Gruppe von Frauen, die außer der Studienmedikation keine alternative Tokolyse benötigen, war Atosiban wirksamer. Dieser Endpunkt wurde in zwei Arbeiten bestimmt [26, 27]. Hier stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz des Endpunktes „Geburtsverzögerung mit keiner Alternativtokolyse“, da eine Alternativtokolyse meist dann eingesetzt wird, wenn die primäre Tokolyse aufgrund von Nebenwirkungen oder Komplikationen abgebrochen werden muss. Durch die Wahl dieses Endpunktes kann das bessere Nebenwirkungsprofil von Atosiban gegenüber Betamimetika als höhere Wirksamkeit dargestellt werden. Diese Darstellung täuscht jedoch über die gleiche Wirksamkeit von Betamimetika und Atosiban (und Placebo) bezogen auf klinisch relevante neonatale Endpunkte hinweg.</p> <p>Die Wahl zwischen Atosiban und Betamimetika wird daher nicht aufgrund des Wirksamkeitsprofils, sondern aufgrund von einerseits ökonomischen Gesichtspunkten und andererseits des Nebenwirkungsprofils getroffen. Auch mögliche Risiken und Komplikationen aufgrund der Tokolyse mit Betamimetika müssen berücksichtigt werden. Folgende Vorgehensweise wird in dieser Hinsicht in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe [23] empfohlen: Eine Tokolyse mit Atosiban stellt in folgenden Situationen eine sinnvolle Therapieoption dar:</p>

- ❖ Therapieversager nach Betamimetika
- ❖ Therapieabbruch von Betamimetika aufgrund nicht tolerierbarer mütterlicher Nebenwirkungen
- ❖ Konstellationen, die mit einem erhöhten Risiko eines mütterlichen Lungenödems einhergehen (z.B: Präeklampsie, Herz-Lungen-Nierenerkrankungen der Mutter, Mehrlingsschwangerschaften) [23].

Eine Expertenempfehlung [45] schlägt in diesem Zusammenhang auch vor, Atosiban bei folgenden mütterlichen Krankheitsbildern primär anstelle von Betamimetika einzusetzen:

- ❖ Kardiale Erkrankungen
- ❖ Pulmonale Erkrankungen
- ❖ Diabetes

Haben neue Studien die Datenlage verändert?

Im Hinblick auf klinisch relevante Endpunkte konnten die neuen Studien, welche in den Cochrane Reviews noch nicht berücksichtigt wurden, zu Atosiban versus Betamimetika keine neuen Erkenntnisse bringen (siehe Tabelle 8-7)

Die Autoren des Cochrane-Reviews zu Atosiban merken in ihrer Diskussion an, dass nur indirekte Vergleiche von Atosiban und Calciumantagonisten auf eine bessere Wirksamkeit hindeuten, und forderten deshalb direkte Vergleichsstudien. Mittels hier durchgeführter Literatursuche konnten zwei Studien zu Atosiban versus Calciumantagonisten (Nifedipin) identifiziert werden (siehe Tabelle 8-8), die etwa gleiche Wirksamkeit der beiden Substanzgruppen zeigen, aber aufgrund methodischer Limitationen (keine Angaben zu Randomisierung, und Verblindung, Analyse *per protocol*) nur sehr eingeschränkte Aufschlüsse geben können. Hinzu kommt auch, dass Nifedipin in Österreich nicht zur Tokolyse zugelassen ist.

Die beiden Studien zu Betamimetika versus NO-Donatoren brachten keine neuen Erkenntnisse. Die verfügbare Datenlage zur Wirksamkeit von NO-Donatoren ist nicht einheitlich, und ihre Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Tokolytika ist daher unklar [46]. Zudem sind auch NO-Donatoren in Österreich nicht zur Tokolyse zugelassen.

Die identifizierte Arbeit zu verordneter Bettruhe hat nur eine kleine Fallzahl und hatte vermutlich eine zu geringe Power, um eine Wirksamkeit nachzuweisen. Das nicht signifikante Ergebnis lässt daher keine Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von verordneter Bettruhe zu [32].

5.3 Gesundheitsökonomische Analysen

Die allgemeine Datenlage zu gesundheitsökonomischen Analysen der Tokolyse bei drohender Frühgeburt beschränkt sich auf drei als Volltext publizierte Studien, welche aber aufgrund der Heterogenität in Design, untersuchten Interventionen und verwendeten Daten keine Gesamtaussage zur Kosten-Effektivität zulassen.

Vorschläge zum gezielten Einsatz von Atosiban

Keine weiteren Erkenntnisse aus neuen Studien

Alternativen zu Betamimetika und Atosiban: Calciumantagonisten, NO-Donatoren?

Evidenz zu Nifedipin und GTN unklar bzw. uneinheitlich.

Keine Evidenz zu verordneter Bettruhe

Zu wenig Evidenz, keine Gesamtaussage möglich

Vorschläge für künftige Evaluationen

Aus der Beurteilung der methodischen Qualität dieser Studien lassen sich folgende Vorschläge für zukünftige gesundheitsökonomische Analysen ableiten:

- ✿ Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation: Es sollte idealerweise eine vollständige Kosten-Effektivitäts-Analyse mit entscheidungsanalytischer Modellierung, umfassender Sensitivitätsanalyse und Modellvalidierung als Evaluationstyp gewählt werden.
- ✿ Wahl der relevanten Therapiealternativen: Während die deutsche Studie Atosiban und Fenoterol untersucht, schließt die amerikanische Studie Indomethazin, Nifedipin, Magnesiumsulfat und Terbutalin ein, die serbische Studie untersucht Ritodrin und Fenoterol. Wie eingangs erwähnt werden verschiedene Medikamentengruppen zur Tokolyse in klinischen Studien untersucht, wobei sich aber der Zulassungsstatus in einzelnen Ländern unterscheidet. Während z.B. Atosiban eine EMEA Zulassung seit 2000 besitzt, hat die FDA für die USA bisher keine Zulassung erteilt. Nifedipin, Indomethazin und Fenoterol sind in Österreich nicht für die Tokolyse zugelassen. Da es für die Tokolyse derzeit keine Standardtherapie gibt, sollten alle genannten Tokolytika (alle konkurrierenden Maßnahmen, alle zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen) inklusive einer Strategie „keine Behandlung bzw. Bettruhe/watchful waiting“ in eine gesundheitsökonomische Analyse eingeschlossen werden. Die nicht für die Tokolyse zugelassenen Arzneistoffe werden ja z.T. auch als off-label-use eingesetzt.
- ✿ Gewählte Perspektive: Der umfassendste Ansatz ist die gesellschaftliche Perspektive, welche neben der Sicht der Krankenversicherung und der Sicht der Krankenanstalt gewählt werden sollte.
- ✿ Zeithorizont: Der Zeithorizont sollte so gewählt werden, dass alle Effekte in diesem Zeitraum beobachtbar sind. Um nicht nur die Verzögerung einer Geburt innerhalb von 48 Stunden, sondern auch die maternalen, fetalen wie neonatalen Effekte nach einer Tokolyse von 48 Stunden zu berücksichtigen, sollte der Zeithorizont länger als die Dauer der Tokolyse gewählt werden.
- ✿ Berücksichtigte Gesundheitseffekte: Neben Verhinderung einer Geburt innerhalb von 48 Stunden, sollte zusätzlich aufgetretene Nebenwirkungen bei der Mutter, als auch kindliche (fetal/neonatal) Komplikationen für die einzelnen Therapiealternativen berücksichtigt werden. Bedeutend ist zusätzlich in welchem Schwangerschaftsalter es zu vorzeitiger Wehentätigkeit kommt, denn die perinatale Morbidität und Mortalität nimmt mit zunehmendem Gestationsalter ab.
- ✿ Datenquellen: Die herangezogenen Datenquellen sollten genau beschrieben und deren Validität beurteilt werden. Die klinischen Daten sollten idealerweise aus Metaanalysen (vgl. Cochrane Übersichtsarbeiten zur Tokolyse [5, 6]) oder randomisierten klinischen Studien stammen. Auch die Kostendaten sollten systematisch erhoben und beschrieben werden.
- ✿ Unsicherheit: Da Daten aus verschiedenen Quellen, welche einer gewissen Schwankungsbreite unterliegen, bzw. Annahmen bei fehlenden Daten herangezogen werden müssen, unterliegen die Ergebnisse einer gewissen Unsicherheit. Deshalb muss mittels umfassender Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Aussagen geprüft und kritisch diskutiert werden.

- ❖ Ergebnispräsentation: Die Ergebnisse sollten als inkrementelle Kosteneffektivität (Differenz der Kosteneffektivität der Alternativen bzw. die zusätzlichen Kosten des Nettoeffektes) und nicht nur als einzelnes Ergebnis für jede Alternative dargestellt werden.

Gesundheitsökonomische Studien sind international in den letzten Jahren immer mehr zu einem etablierten entscheidungsunterstützenden Verfahren der Gesundheitspolitik geworden. Insbesondere bei der Entscheidung über die Erstattungsfähigkeit von Medikamenten kommt solchen Untersuchungen eine große Bedeutung zu, da nicht nur die reinen Kosten sondern diese in Relation zur medizinischen Wirksamkeit und Sicherheit gesetzt werden. Auch für die Evaluation der Tokolyse bei drohender Frühgeburt ist eine Kosten-Nutzen Abwägung sinnvoll, da die Einführung von Atosiban mit deutlich höheren Behandlungskosten verbunden ist als Betamimetika wie Hexoprenalin.

Wie jedoch aus der Darstellung der verfügbaren Leitlinien bzw. der Datelage aus Reviews und klinischen Studien hervorgeht (vgl. Kapitel 5.1. und 5.2.), sollte jedoch bevor der ökonomisch Aspekt in die Evaluation dieser Arzneimittel einfließt, die allgemeine Frage nach der Diagnosestellung für eine Tokolyse, das Therapieziel der Tokolyse sowie die mit den verschiedenen Therapiealternativen verbundenen kurz- und langfristigen Konsequenzen für die Mutter aber auch für das Kind geklärt werden.

Weiters fehlen für die Beantwortung der Frage nach einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Hexoprenalin mit Atosiban derzeit auch entsprechende klinische Studien. Diese wären aber notwendig, um anschließend eine aussagekräftige gesundheitsökonomische Evaluation durchführen zu können.

**Kosten – Nutzen
Abwägung zur Tokolyse
sinnvoll...**

**...zuvor jedoch Klärung
der Frage des
angestrebten
Therapieziels
notwendig.**

**Keine Studien zur
vergleichenden
Wirksamkeit und
Sicherheit**

6 Schlussfolgerungen

Ein rezentes Editorial im British Medical Journal zu Tokolyse mit dem Subtitel „Whether to treat or not is the real dilemma, not which drug to use“ („Das wahre Dilemma ist die Frage, ob wir behandeln sollen oder nicht, nicht welches Medikament wir verwenden sollen“) erörtert die Tatsache, dass einerseits unter der Tokolyse Nebenwirkungen für Mütter und Kinder entstehen, aber gleichzeitig der Beweis für einen „realen“ Benefit fehlt [47]. Auch andere Autoren kritisieren, dass der fraglichen Effektivität der Tokolytika potentiell gefährdende Nebenwirkungen gegenüberstehen [48].

Beweise für reale Benefits der Kinder fehlen

Es gibt drei Ansätze zur Wehenhemmung, um die neonatale Morbidität und Mortalität bei Frühgeburtlichkeit zu verbessern:

- ✿ Pränataltransport in ein Tertiärkrankenhaus,
- ✿ Durchführung eines kompletten Zyklus einer Lungenreifung,
- ✿ Schwangerschaftsverlängerung an sich, da das neonatale Outcome mit dem Gestationsalter korreliert.

Während die ersten beiden Punkte eine Tokolyse rechtfertigen, fehlt für die Geburtsverlängerung der Wirksamkeitsnachweis bei allen Tokolytika.

Aufgrund der vorliegenden Evidenzlage ist es daher zu empfehlen, im Routinebetrieb Tokolyse nur in jenem Ausmaß zu verabreichen, wie dies in den evidenzbasierten Leitlinien empfohlen wird.

Gezielte Tokolyse nur bei in Empfehlungen genannten Indikationen

Über die Empfehlungen hinaus durchgeführte Tokolyse sollte nur in Einzelfällen nach einer Abwägung von Nutzen und Risiko durchgeführt werden.

Für den Nutzen einer Tokolyse...

- ✿ ...nach der vollendeten 34. Schwangerschaftswoche
- ✿ ...über 48 Stunden hinaus
- ✿ ...nach bereits durchgeführter Tokolyse über 48 Stunden
- ✿ ...als Erhaltungstherapie

fehlen evidenzbasierte Grundlagen, daher sollte dies im Routinebetrieb nicht durchgeführt werden.

In Österreich stehen Atosiban, die Betamimetika Terbutalin und Hexoprenalin sowie Magnesiumsulfat als die einzigen zugelassenen Substanzen zur Tokolyse zur Auswahl, in der klinischen Routine werden jedoch nur Atosiban und Hexoprenalin eingesetzt. In der Literatur werden diese beiden Medikamente als äquieffektiv eingeschätzt, daher werden für künftige Entscheidungen, welches dieser Medikamente im individuellen Behandlungsfall zum Einsatz kommen soll, einerseits ökonomische Gesichtspunkte (reine Medikamentenkosten) und andererseits potentielle Risiken aufgrund des höheren Nebenwirkungsprofils von Betamimetika eine tragende Rolle spielen.

Medikamentenentscheidung aufgrund von Aspekten der Sicherheit und Kosten

Krankenhausinterne SOPs oder Behandlungspfade zur Diagnostik und zur Therapie bei drohender Frühgeburt, die im Konsens mit ExpertInnen und allen beteiligten Berufsgruppen entwickelt wurden, bieten sich an, um diese Entscheidungsfindung bei der medikamentösen Wehenhemmung auf Basis der vorliegenden Evidenz zu reglementieren und zu standardisieren.

Keine direkten gesundheitsökonomischen Vergleiche	Eine Betrachtung von gesundheitsökonomischen Evaluationen zur Tokolyse bei drohender Frühgeburt ist für eine Entscheidungsfindung, welches Medikament in Österreich verwendet werden soll, aufgrund der mangelnden verfügbaren Datenlage derzeit wenig hilfreich. Eine Aussage zur Kosteneffektivität von Hexoprenalin im Vergleich zu Atosiban ist aktuell nicht möglich. Hexoprenalin wird in keiner der identifizierten Studie untersucht, während Atosiban in einer deutschen Kosten-Effektivitätsanalyse mit dem in Österreich nicht zugelassenen Fenoterol verglichen wird.
Aussagen zur Kosteneffektivität nicht möglich	Die dargestellten Analysen [35-37] weisen Schwächen hinsichtlich betrachter Gesundheitseffekte, Zeithorizont, verwendeter Datenquellen als auch ausgewählter Therapiealternativen auf. Außerdem ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den österreichischen Kontext aufgrund unterschiedlicher Behandlungsabläufe in den einzelnen Ländern schwierig.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972 Oct;50(4):515-25.
- [2] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD004454.
- [3] Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(4):CD001060.
- [4] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD004661.
- [5] Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(3):CD004452.
- [6] Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Beta-mimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(4):CD004352.
- [7] Jasek W. Austria-Codex, Fachinformation 2007/2008. Wien: Osterreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft 2007.
- [8] 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 Feb;108(2):133-42.
- [9] Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(1):CD003581.
- [10] Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (Consensusmeeting 8.-9. November 2002 P, Stmk). Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt. 2002 [cited; 8]. Available from: http://www.oeggg.at/fileadmin/user_upload/downloads/Leitlinien/Leitlinien_zum_Management_der_drohenden_Fruehgeburt.pdf
- [11] British Columbia Reproductive Care Program. Preterm Labour. British Columbia 2005:18.
- [12] Helmer H. Leitlinien zum Management der drohenden Frühgeburt. *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2003;21(2):19-22.
- [13] Di Renzo GC, Roura LC. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*. 2006;34(5):359-66.
- [14] Best Start: Maternal NECDRC, Ontario TPPoEaS, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Preterm Birth - Making a Difference. *Clinical Practice Guidelines*. Ontario 2002:39.
- [15] Smith JC, Greer NL. Tocolytic Therapy for Preterm Labor. Technology Assessment Report. Bloomington: Institute for Clinical Systems Improvement; 2000. Report No.: ICSI Technology Assessment Report #49.

- [16] Regional Perinatal Outreach Program of Southwestern Ontario: A collaboration between the Regional Perinatal Outreach Program of Southwestern Ontario & the Southwestern Ontario Perinatal Partnership (SWOPP). PRETERM LABOUR *Perinatal Manual of Southwestern Ontario*. Ontario 2006:4.
- [17] Alberta Health Services-Capital Health. PRETERM LABOUR / TOCOLYSIS. *Perinatal Protocols*. Alberta 2007.
- [18] East Kent Hospitals NHS Trust DIRECTORATE OF WOMEN'S HEALTH. MANAGEMENT OF PRE-TERM LABOUR. *GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE* 2007:2.
- [19] East Kent Hospitals NHS Trust DIRECTORATE OF WOMEN'S HEALTH. ATOSIBAN TOCOLYSIS FOR PRE-TERM LABOUR. *GUIDELINES FOR CLINICAL PRACTICE* 2007:3.
- [20] Oats J. Labour: Preterm - Tocolysis. Clinical Practice Guidelines 2006 [cited 24.11.2008]; Available from: http://rch.org.au/rwhcpg/maternity.cfm?doc_id=1821
- [21] The Royal Women's Hospital. Acute Tocolysis in Labour Clinical Practice Guidelines 2006 [cited 24.11.2008]; Available from: <http://www.thewomens.org.au/AcuteTocolysisinLabour>
- [22] Bulletins--Obstetrics ACoP, Bulletins--Obstetrics ACoP. ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2003 Jul;82(1):127-35.
- [23] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Medikamentöse Wehenhemmung bei drohender Frühgeburt. In: Beinder E, Dudenhausen J, Feige A, Hackelöer BJ, Hecher K, Rath W, et al., eds. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2008:19
- [24] Lamont RF, International Preterm Labour C, Lamont RF, International Preterm Labour C. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2003 Sep;23(5):469-78.
- [25] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. TOCOLYTIC DRUGS FOR WOMEN IN PRETERM LABOUR. In: Duley L, ed. October 2002:7.
- [26] Shim JY, Park YW, Yoon BH, Cho YK, Yang JH, Lee Y, et al. Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006 Nov;113(11):1228-34.
- [27] Husslein P, Cabero Roura L, Dudenhausen JW, Helmer H, Frydman R, Rizzo N, et al. Atosiban versus usual care for the management of preterm labor. *Journal of Perinatal Medicine*. 2007;35(4):305-13.
- [28] Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW, Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, et al. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology*. 2006 Sep-Oct;128(1-2):129-34.
- [29] Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M, Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2005 Oct;91(1):10-4.

- [30] Wani MP, Barakzai N, Graham I, Wani MP, Barakzai N, Graham I. Glyceryl trinitrate vs. ritodrine for the treatment of preterm labor. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics*. 2004 May;85(2):165-7.
- [31] Bisits A, Madsen G, Knox M, Gill A, Smith R, Yeo G, et al. The Randomized Nitric Oxide Tocolysis Trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2004 Sep;191(3):683-90.
- [32] Elliott JP, Miller HS, Coleman S, Rhea D, Abril D, Hallbauer K, et al. A randomized multicenter study to determine the efficacy of activity restriction for preterm labor management in patients testing negative for fetal fibronectin. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2005:626-30.
- [33] Drummond M, Stoddart GL, Torrance GW, eds. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. New York: Oxford University Press Inc. 1995.
- [34] Schöffski O, Graf von der Schulenburg JM. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Springer Berlin. 2007;3. Auflage
- [35] Heinen-Kammerer T, Motzkat K, Rychlik R. Cost-effectiveness-analysis of different tocolysis patterns. 2003:45-9.
- [36] Hayes E, Moroz L, Pizzi L, Baxter J. A cost decision analysis of 4 tocolytic drugs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(4):383.e1-e6.
- [37] Jakovljevic M, Varjadic M, Jankovic SM. Cost-effectiveness of ritodrine and fenoterol for treatment of preterm labor in a low-middle-income country: A case study. *Value in Health*. 2008;11(2):149-53.
- [38] Gartlehner G. *Internes Manual Abläufe und Methoden LBI-HTA*, Vienna. 2007;Appendix H.
- [39] Lam F, Istwan NB, Jacques D, Coleman SK, Stanziano GJ. Managing perinatal outcomes: the clinical benefit and cost-effectiveness of pharmacologic treatment of recurrent preterm labor. *Managed Care*. 2003;12(7):39-46.
- [40] Fleming A, Bonebrake R, Istwan N, Rhea D, Coleman S, Stanziano G. Pregnancy and economic outcomes in patients treated for recurrent preterm labor. *Journal of Perinatology*. 2004;24(4):223-7.
- [41] Ambrose S, Rhea DJ, Istwan NB, Collins A, Stanziano G. Clinical and economic outcomes of preterm labor management: inpatient vs outpatient. *Journal of Perinatology*. 2004;24(8):515-9.
- [42] Wex J, Connolly MP, Schneider D. Economic evaluation of atosiban versus beta-mimetics in the treatment of preterm labour in Germany. *Value in Health*. 2008 May-Jun;11(3):A249-A.
- [43] Ferriols Lisart R, Nicolas Pico J, M AA. Pharmacoeconomic assessment of two tocolysis protocols for the inhibition of premature delivery. *Farm Hosp*. 2005;29:18–25.
- [44] Hruby K. Comparison of the cost of treatment of premature labor with atosiban or betasympathomimetics from the perspective of the health care payer—a pharmacoeconomic model. *Ceska Gynkol*. 2004;69:96–105.
- [45] Grospietsch G. Tocolysis with Atosiban. What advantages does Atosiban offer in preventing premature contractions compared with the tocolytic agents customary to date? When should Atosiban be used? 2002:239-46.

- [46] Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD002860.
- [47] Carlin A, Norman J, Cole S, Smith R. Tocolytics and preterm labour. *Bmj.* 2009;338:b195.
- [48] Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? 2003:103-6.

8 Appendix

Tabelle 8-1: Medikamentenkosten einer Tokolyse über 48 Stunden mit Gynipral® und Tractocile®:

Handelsname	Gynipral ®	Tractocile ®
Wirkstoff	Hexoprenalin	Atosiban
Medikamentenkosten	Bolustherapie: Gynipral 10µg Packung a 25 Ampullen: €45,90 Erhaltungstherapie: Gynipral 25µg, Packung a 25 Ampullen: €89,20	Bolustherapie: Tractocile 7,5 mg/ml Injektionslösung; Packung a 1 Stk.: €59,55 Erhaltungstherapie: Tractocile 7,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Packung a 1 Stk.: €176,45
Bolustherapie:	1 Ampulle Gynipral 10µg	1 Ampulle Tractocile 7,5 mg/ml Injektionslösung
Erhaltungstherapie:	Infusionszubereitung: 3 Amp. Gynipral® 25µg und 50 ml NaCl 0,9% Kochsalzlösung Verabreichungsschema: 48 Std. Stufe 3 = 0,075µg/min (oft nach 12 Stunden niedrigere Dosierung) Insgesamt 144ml Infusion und 9 Ampullen benötigt	Infusionszubereitung: 2 Amp. Tractocile 7,5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und 90 ml NaCl 0,9% Kochsalzlösung = 100ml Infusionslösung Verabreichungsschema: erste 3h : Stufe 24 = 18mg/h = 72ml weitere 45h: Stufe 8 = 6mg/h = 360ml Insgesamt 432ml Infusion und 9 Ampullen benötigt
Kosten pro Tokolyse:	€ 1,85 für 1 Ampulle Gynipral 10µg (Bolus) €32,10 für 9 Ampullen Gynipral 25µg (Erhaltungstherapie)	€ 59,55 für 1 Ampulle Tractocile 7,5 mg/ml Injektionslösung (Bolus) € 1588,05 für 9 Ampullen Tractocile 7,5 mg/ml Konzentrat (Erhaltungstherapie)
Summe:	€33,95	€1647,60

Dosierungsschema und Infusionszubereitung aus der Fachinformation der Medikamente entnommen, Kosten gemäß Austria Kodex Fachinformation 2007/2008 [7]

Tabelle 8-2: Eingeschlossene evidenzbasierte Leitlinien

Fachgesellschaft	Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) [25]	International Preterm Labour Council [24]	American Collage of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) [22]	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) [23]
Land, Erscheinungsjahr	UK 2002	UK, DK, SW, NED, AUT, CAN, IT, GER, ESP, FR 2003	USA 2003	GER 2008
Diagnose drohende Frühgeburt	<ul style="list-style-type: none"> keine Angabe 	<ul style="list-style-type: none"> palpable, schmerzhafte Kontraktionen, länger als 30 Sekunden anhaltend, zumindest viermal in 30 Minuten Nachweis einer Änderung der Länge, Position oder Konsistenz und/oder Erweiterung des Muttermundes 	<ul style="list-style-type: none"> zum Ausschluss einer Tokolyse-Indikation Zervix-Ultraschall und Bestimmung von fetalem Fibronectin empfohlen, da hohe negative Vorhersagewerte dieser Untersuchungen (Empfehlung Grad B) 	<ul style="list-style-type: none"> palpable, länger als 30 Sekunden dauernde Kontraktionen, die häufiger als dreimal pro 30 Minuten auftreten und Verkürzung der funktionellen Zervixlänge (transvaginale Messung) und/oder Muttermunderweiterung
Tokolyse Empfehlungen	<ul style="list-style-type: none"> Es ist angemessen keine Tokolytika zu verwenden, da eine Verbesserung des Outcomes unklar ist. Tokolyse „sollte in Erwägung gezogen werden“ zur Geburtsverzögerung bei der Verabreichung von Glukokortikoiden (Lungenreifung) oder bei einem Transfer "in utero" (Empfehlung Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> bei drohender Frühgeburt <34 Schwangerschaftswoche empfohlen (keine Angabe zu Evidenzgrad) Primäres Ziel: Verzögerung des Geburtsfortschrittes für Lungenreifung und/oder „In utero“ Transfer Sekundäres Ziel: Verzögerung des Geburtsfortschrittes, um Wachstum und Reifung des Feten zu gewährleisten Empfehlung zur Einverständniserklärung der Patientin aufgrund potential schädlicher Nebenwirkungen für Mutter und Kind 	<ul style="list-style-type: none"> Tokolytika können die Schwangerschaft um 2-7 Tage verlängern, und können so Zeit für Lungenreifung und/oder mütterlichen Transfer schaffen. (Empfehlung Level A) 	<ul style="list-style-type: none"> Empfehlung der Tokolyse bei vorzeitiger Wehentätigkeit und nach Ausschluss der Kontraindikationen zwischen 24 + 0 und 34 + 0 Schwangerschaftswoche (Empfehlung Grad A)

Fachgesellschaft	Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) [25]	International Preterm Labour Council [24]	American Collage of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) [22]	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) [23]
Tokolyse Kontraindikation	<ul style="list-style-type: none"> keine Angabe 	<ul style="list-style-type: none"> intrauterine Infektionen schwere Präeklampsie vorzeitige Plazentalösung starke vaginale Blutung letale fetale Anomalien wenn Indikationen für eine rasche Geburtseinleitung vorhanden sind (keine Angabe zum Evidenzgrad) 	<ul style="list-style-type: none"> Beispiele für Kontraindikationen angeführt: intrauterine Infektionen schwere Präeklampsie vorzeitige Plazentalösung letale fetale Anomalien 	<ul style="list-style-type: none"> intrauterine Infektion wegen Fehlbildung nicht überlebender Fetus oder intrauteriner Fruchttod mütterliche oder kindliche Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung > 34+ o Schwangerschaftswochen
Dauer der Tokolyse	<ul style="list-style-type: none"> Erhaltungstherapie wird nicht empfohlen (Empfehlung Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angabe 	<ul style="list-style-type: none"> weder Erhaltungstherapie noch wiederholte Akuttherapie empfohlen (Evidenz Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> nicht länger als 48 Stunden (Empfehlung Grad A)
Medikamentenempfehlung	<ul style="list-style-type: none"> s. unten 	<ul style="list-style-type: none"> Atosiban sollte als "first line" Tokolytikum in Erwägung gezogen werden (Empfehlung Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> kein "first line" Tokolytikum (Empfehlung Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> kein "first line" Tokolytikum (Empfehlung Grad A)
Betamimetika vs. Atosiban	<ul style="list-style-type: none"> Ritodrin (Betamimetikum) ist nicht mehr das Mittel der 1. Wahl Atosiban oder Nifedipin sind aufgrund weniger Nebenwirkungen bei vergleichbarer Effektivität Ritodrin vorzuziehen (Empfehlung Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> vergleichbare Effektivität nach 48 Stunden und 7 Tagen ähnlich gute Verträglichkeit nach 48 Stunden Atosiban: Höhere Sicherheit und bessere Verträglichkeit nach 7 Tagen (Empfehlung Grad A) 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angabe 	<ul style="list-style-type: none"> Atosiban, Betamimetika (i.v.) und Nifedipin äquieffektiv in der Wehenhemmung Keine Kombination in der klinischen Routine (Empfehlung Grad A)

Tabellen zu Cochrane Reviews zu Betamimetika, Atosiban und verordneter Bettruhe

Tabelle 8-3: Cochrane Review zu Betamimetika, Anotayanonth 2004 [6]

Methoden	<ul style="list-style-type: none"> Suche nach RCTs zu Betamimetika jeglicher Verabreichungsart und Dosierung zur Behandlung von Frauen mit vorzeitigen Wehen, in denen Betamimetika mit anderen Betamimetika, Placebo oder keiner Behandlung verglichen wurden. Wissenstand/Datum der letzten Literaturrecherche: Mai 2006
Identifizierte Literatur	<ul style="list-style-type: none"> insgesamt 17 RCTs eingeschlossen: 11 RCTs (1320 Frauen) zu Betamimetika versus Placebo oder keiner Behandlung 5 RCTs (948 Frauen) zu Ritodrin versus andere Betamimetika 1 RCT (140 Frauen) zu Hexoprenalin versus Salbutamol alle eingeschlossenen Studien vor 1990 publiziert
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> Gestationsalter der Studienpatientinnen 20 – 37 SSW in 3 Studien auch Frauen mit Blasensprung eingeschlossen In 3 Studien auch Zwillingschwangerschaften eingeschlossen. In 4 Studien Ausschlusskriterien nicht klar deklariert.
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> Betamimetika versus Placebo: bei Betamimetika signifikant geringeres Geburtsrisiko nach 48 Std. (RR: 0,63; 95% CI: 0,53 – 0,75); 7 Tagen (RR: 0,78 (95% CI: 0,68 – 0,90), aber nicht bis zur 37 SSW. (RR: 0,95; 95% CI: 0,88 – 1,03). Mütterliche Nebenwirkungen bei Betamimetika deutlich höher als bei Placebo: Brustschmerzen (RR: 11,3; 95% CI: 3,81 – 33,46); Dyspnoe (RR: 3,86; 95% CI: 2,21 – 6,77); Tachykardie (RR: 4,08; 95% CI: 1,55 – 10,73); Palpitationen (RR: 10,11; 95% CI: 6,56 – 15,58); Tremor (RR: 10,74; 95% CI: 6,20 – 18,59); Kopfschmerzen (RR 4,07 95% CI: 2,60 – 6,35); Hypokaliämie (RR: 6,07; 95% CI: 4,00 – 9,20); Hyperglykämie (RR: 2,90; 95% CI: 2,05 – 4,09) Übelkeit und Erbrechen (RR: 1,76; 95% CI :1,29 – 2,42); Keine schwerwiegenden Komplikationen oder Todesfälle. Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (RR: 11,38; 95% CI: 5,21 – 24,86) Neonatale Endpunkte: Keine Risikoreduktion der Morbidität oder Mortalität durch Betamimetika; z.B. perinatale Mortalität (RR: 0,84; 95% CI: 0,46 – 1,55); RDS (RR: 0,87; 95% CI: 0,71 – 1,08) Hexoprenalin versus Ritodrin: Maternale und neonatale Nebenwirkungen unter Hexoprenalin signifikant niedriger; Qualität der Studie schlecht Hexoprenalin versus Salbutamol: Maternale Nebenwirkungen unter Hexoprenalin signifikant niedriger, Qualität der Studie schlecht Vergleiche anderer Betamimetika untereinander siehe Originalarbeit
Schlussfolgerungen	<ul style="list-style-type: none"> Betamimetika können den Geburtsfortschritt für 48 Stunden effektiv hinauszuzögern. Es gibt keine Belege dafür, dass diese Verzögerung der Geburt positive Auswirkungen auf neonatale Outcomes hat. Limitationen, die mögliche positive Auswirkungen auf die neonatalen Outcomes verschleiern könnten: <ul style="list-style-type: none"> a) Das Gestationsalter der Studienpopulation war meist über der 32 SSW. b) Da alle Studien in Tertiär-Krankenhäusern durchgeführt wurden, konnten mögliche positive Auswirkungen eines Pränataltransfers nicht gezeigt werden c) Zumindest 50% der Frauen in den Studien erhielten keine Steroide zur Lungenreifeung, eine Subgruppenanalyse zu Steroidverabreichung war aufgrund unzureichender Daten nicht möglich Die durch Betamimetika hervorgerufenen Nebenwirkungen sind beträchtlich. Es ist nicht ausreichend Evidenz vorhanden, um festzustellen, ob ein Betamimetikum besser als die anderen zur Wehenhemmung geeignet ist.

Abkürzungen: RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; CI = Konfidenzintervall; SSW = Schwangerschaftswoche; RDS: Respiratory Distress Syndrome i.v. = intravenös; p.o. = peroral

Tabelle 8-4: Cochrane Review zu Atosiban, Papatsonis 2005 [5]

Methoden	<ul style="list-style-type: none"> • Suche nach RCTs zu Atosiban jeglicher Verabreichungsart und Dosierung zur Behandlung von Frauen mit vorzeitigen Wehen, in denen Atosiban mit alternativer Tokolyse, Placebo oder keiner Behandlung verglichen wurde. • Wissenstand/Datum der letzten Literaturrecherche: Mai 2005
Identifizierte Literatur	<ul style="list-style-type: none"> • insgesamt 6 RCTs (1695 Frauen) eingeschlossen: • 2 RCTs (651 Frauen) zu Atosiban versus Placebo. • 4 RCTs (1044 Frauen) zu Atosiban versus Betamimetika
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Gestationsalter der Studienpatientinnen 20 – 36 SSW • Frauen mit Blasensprung in allen Studien ausgeschlossen • teilweise in Studien auch Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Atosiban versus Placebo: Maternale Outcomes: Unter Atosiban mehr Geburten vor der 37. SSW (58% vs. 51%) und vor der 28. SSW (27% vs. 12%), beide Unterschiede nicht statistisch signifikant. • Im Atosiban-Arm mehr maternale Nebenwirkungen (RR: 4,02; 95% CI: 2,05 – 7,85; 2 Studien, 613 Frauen) • Kindliche Outcomes: Im Atosiban-Arm geringeres Geburtsgewicht (Mittlere Differenz -138,31g 95% CI: -248,76 bis -27,86; 2 Studien; 692 Neugeborene), • nach 12 Monaten Follow-up mehr kindliche Todesfälle: (RR: 6,15; 95% CI: 1,39 – 27,22; 1 Studie, 583 Kinder). Als mögliche Gründe für die schlechteren neonatalen Outcomes bei Atosiban im Vergleich zu Placebo wird die Imbalance in der Randomisierung angeführt: Mehr Frauen < 26 SSW und weniger Frauen > 32 SSW im Atosiban-Arm. • Langzeit Follow-up nach 6, 12, und 24 Monaten: keine Unterschiede bei Entwicklungstests nach Bayley II, hoher <i>Loss to follow up</i> nach 12 (35%) und 24 (45%) Monaten (1 Posterpräsentation) • Atosiban versus Betamimetika: Maternale Nebenwirkungen mit Therapieabbruch unter Atosiban signifikant niedriger (RR: 0,04; 95% CI: 0,04 – 0,11; 4 Studien, 1034 Frauen); NNT: 6 (CI 5-7) = es müssen 6 Frauen mit Atosiban tokolysiert werden, um 1 Therapieabbruch bei Betamimetika zu verhindern. • Neonatale Outcomes: Unter Atosiban geringeres Geburtsgewicht (RR eines Geburtsgewichtes unter 1500g: 1,96; 95% CI: 1,15 – 3,35; 2 Studien, 575 Kinder) • Keine signifikanten Unterschiede von neonataler Morbidität und Mortalität.
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Es konnten keine Hinweise dafür gefunden werden, dass Atosiban eine höhere Wirksamkeit zur Hemmung von vorzeitigen Wehen als Betamimetika und Placebo hat. • Die höhere Inzidenz an kindlichen Todesfällen nach 12 Monaten unter Atosiban in einer Studie verdient Beachtung. • Vorteile von Atosiban gegenüber Betamimetika bestehen aufgrund von niedrigeren Nebenwirkungsraten

Abkürzungen: RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; CI = Konfidenzintervall; SSW = Schwangerschaftswoche; NNT: Number needed to treat

Tabelle 8-5: Cochrane Review zu verordneter Bettruhe, Sosa 2004 [9]

Methoden	<ul style="list-style-type: none"> • Suche nach RCTs und quasi-randomisierten Studien zu verordneter Bettruhe im Krankenhaus oder zuhause zur Behandlung von Frauen mit hohem Risiko einer Frühgeburt. • Wissenstand/Datum der letzten Literaturrecherche: Oktober 2003
Identifizierte Literatur	<ul style="list-style-type: none"> • 1 Studie, 1744 Frauen mit Einlingsschwangerschaft.
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Baseline-Charakteristika der Studienpopulation in der Studie beschrieben • Interventionsgruppen: Bettruhe zuhause (432 Frauen), Placebo (412 Frauen); keine Intervention (422 Frauen), Progesterin (411 Frauen); soziale Unterstützung (407 Frauen);
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Einziger Endpunkt der Studie: Rate an Frühgeburten vor vollendeter 37. Schwangerschaftswoche in jeder Interventionsgruppe • Kein signifikanter Unterschied zwischen Interventionsgruppe (Bettruhe; 7,9% Frühgeburtsrate n=432) zu Kontrollgruppe (Placebo oder keine Intervention; 8,5% Frühgeburtsrate; n=834); RR 0,92; 95% CI 0,62 – 1,37
Schlussfolgerungen der Autoren	<ul style="list-style-type: none"> • Unklare methodische Qualität und unzureichend präsentierte Daten lassen keine validen Studienergebnisse zu. • Trotz der weiten Verbreitung von Bettruhe gibt es keine Evidenz, welche die Sinnhaftigkeit dieser Praxis unterstützt oder anfechtet. • Da Bettruhe mögliche Nebenwirkungen für die Frauen und ihre Familien haben kann, und zusätzliche Kosten für das Gesundheitssystem anfallen, empfehlen die Studienautoren, Bettruhe nicht routinemäßig zur Vermeidung einer drohenden Frühgeburt zu verordnen.

Abkürzungen: RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; RR = Relatives Risiko; CI = Konfidenzintervall

Tabellen zu eingeschlossenen randomisiert kontrollierten Studien zu Betamimetika, Atosiban und verordneter Bettruhe

Tabelle 8-6: Überblick RCTs zu Betamimetika versus Glycerol Trinitrat (GTN)

Studie	Wani 2003 [30]	Bisits 2003 [31]
Herkunftsland Studienpopulation	Vereinigte Arabische Emirate	Australien, Singapur, Hongkong
Interessenskonflikt und Sponsoring	• keine Angaben	• keine Angaben
Methoden	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert kontrollierte Single-Center Studie • Maternale Effektivität: Vergleich der Zeitdauer von der Aufnahme bis zur Geburt • Neonatale Endpunkte: Vergleich Geburtsgewicht, Aufnahme Intensivstation, Mortalität und Morbidität • Maternale Verträglichkeit: Häufigkeit von Nebenwirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert kontrollierte Multi-Center (n=4) Studie • Maternale Effektivität: Vergleich der Zeitdauer von der Aufnahme bis zur Geburt • Neonatale Endpunkte: Vergleich Geburtsgewicht, Apgar-Score, Aufnahmedauer Intensivstation, Mortalität und Morbidität • Maternale Verträglichkeit: Häufigkeit von Nebenwirkungen in den ersten 3 Stunden
Studienpopulation	• 403 Frauen zwischen 23. und 34. SSW, davon 132 randomisiert	• 238 Frauen zwischen 24. und 35. SSW
Intervention	• Ritodrin i.v. über maximal 3 Tage (n=65) versus GTN transdermal (n=67) über maximal 5 Tage	• Betamimetika i.v. (Salbutamol oder Ritodrin) (n=117) versus GTN transdermal (n=121)
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Effektivität: signifikant längere Geburtsverzögerung unter GTN (Mittelwert 49 Tage) versus Ritodrin (Mittelwert 38 Tage) $p=0,01$ • Neonatales Outcome: geringeres Geburtsgewicht und häufigere Aufnahme auf die Intensivstation unter Ritodrin, sonst keine signifikanten Unterschiede • Maternale Sicherheit: Signifikant weniger Nebenwirkungen unter GTN (n=20) versus Ritodrin (n=43) 	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Effektivität: nicht signifikant längere Geburtsverzögerung unter Betamimetika (Median 22 Tage) versus GTN (Median 9,5 Tage) $p=0,17$ • Maternale Effektivität: Keine oder milde Uteruskontraktionen 2 Std. nach Tokolyse-Beginn: 77% d. Frauen unter Betamimetika, 43% d. Frauen unter GTN • gleiche maternale Verträglichkeit • perinatale Mortalität gleich • Neonatale Morbidität: häufiger IVH und offener Ductus Arteriosus Botalli ($p=0,05$) bei Betamimetika
Studienqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung • keine Angaben zu Verblindung • keine Angaben zu ITT/per protocol 	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung • keine Angaben zu Verblindung • ITT Analyse
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> • keine vollständige Studienpräsentation, sondern nur „brief communication“ • Keine Baseline-Charakteristika der Mütter, Gestationsalter etc. angegeben • Outcomes werden nur in tabellarischer Form präsentiert, keine Diskussion 	• Keine Angabe zu Tokolyse-Dauer

Abkürzungen: SSW = Schwangerschaftswoche; i.v. = intravenös; p.o. = peroral; RDS = Respiratory distress syndrome, IVH = Intraventricular haemorrhage; ITT = Intention to treat; GTN = Glyceroltrinitrat

Tabelle 8-7: Überblick zu RCTs mit Atosiban versus Betamimetika

Studie	Shim 2006 [26]	Husslein 2007 [27]
Herkunftsland Studienpopulation	Südkorea	Österreich, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Großbritannien
Interessenskonflikt und Sponsoring	<ul style="list-style-type: none"> • Interessenskonflikte nicht angegeben • Studie von Ferring Pharmaceuticals (Tractocile®) unterstützt 	<ul style="list-style-type: none"> • Interessenskonflikte nicht angegeben • Studie von Ferring Pharmaceuticals (Tractocile®) unterstützt.
Methoden	<ul style="list-style-type: none"> • Multizentrische (n=6) randomisiert kontrollierte Studie • Effektivität der Tokolyse: Bestimmung der Geburtenrate nach 48 Std. und 7 Tagen • Verträglichkeit: Häufigkeit von Nebenwirkungen und Wechsel auf anderes Tokolytikum • Sicherheit: Neonatale Morbidität • Stratifizierung nach Gestationsalter < oder > 28 SSW 	<ul style="list-style-type: none"> • Multizentrische (n=91) randomisiert kontrollierte Studie • primärer Endpunkt: Anzahl nicht entbundener Frauen nach 48 Std. ohne alternatives Tokolytikum. • sekundäre Endpunkte: Anzahl nicht entbundener Frauen nach 48 Std, Häufigkeiten von alternativer Tokolyse, Häufigkeit einer nochmaligen Atosiban-Tokolyse • Verträglichkeit: Häufigkeit von Nebenwirkungen und Wechsel auf anderes Tokolytikum • Sicherheit: Häufigkeit von mütterlichen, fetalen und neonatalen Nebenwirkungen
Studienpopulation	• 128 Frauen zwischen 24. und 34. SSW.	• 595 Frauen zwischen 24. und 34. SSW.
Intervention	• Atosiban i.v. (n=63) versus Ritodrin i.v. (n=65) über 48 Stunden	• Atosiban i.v. über 48 Stunden (n=295) versus „usual care“ (Betamimetika 64,5%, Ca-Kanal-Blocker (14,8%, Betamimetika+Mg (10%) und/oder Bettruhe (n=290)
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Effektivität nach 48 Stunden gleich: Nicht entbunden, keine alternative Tokolyse: Atosiban (68,3%) und Ritodrin (58,7%) • Effektivität nach 7 Tagen: Nicht entbunden, keine alternative Tokolyse: Atosiban (60,3%) signifikant besser wirksam als Ritodrin (34,9%), (OR: 2,83 95% CI: 1,37 – 5,84) • Maternale Verträglichkeit: Geringere Nebenwirkungen bei Atosiban (7,9%) als bei Ritodrin (70,8%) • neonatale Sicherheit: Atosiban Arm: 1 Todesfall, Ritodrin Arm 2 Todesfälle, keine Angabe von Todesursachen. • neonatale Sicherheit: Insgesamt gleich viele Morbiditäten in beiden Gruppen, aber im Atosiban-Arm häufiger Infektion, RDS, IVH, sowie offener Duktus arteriosus. (Keine Zeitangabe zu follow up Dauer) 	<ul style="list-style-type: none"> • Effektivität nach 48 Stunden: Anteil nicht entbundener Frauen ohne alternatives Tokolytikum unter Atosiban (77,6%) signifikant höher als „usual care“ (56,6%), p=0,001 • keine signifikanten Unterschiede bei sekundären Endpunkten • Maternale Nebenwirkungen: signifikant geringer unter Atosiban (61,3%) als unter anderen Tokolytika (69,5%) • fetale Nebenwirkungen: signifikant geringer unter Atosiban (8,5%) als unter anderen Tokolytika (13,6%) • neonatale Nebenwirkungen: kein Unterschied (26,6% vs. 26,8%) • Todesfälle: keine maternalen, 3 fetale, 12 neonatale, keiner davon auf Studienmedikation bezogen
Studienqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zur Randomisierung gemacht • ITT Analyse • einfache Verblindung • Loss to follow up 26% (33 von 126) 	<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zur Randomisierung gemacht • ITT Analyse • keine Verblindung, open-label • keine Angaben zu Loss to follow up
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Neun Frauen erhielten vor Einschluss bereits Tokolyse mit Ritodrin • keine näheren Angaben zu neonatalen Todesfällen!! • Häufung von neonatalen Infektionen und RDS im Atosiban-Arm nicht diskutiert 	<ul style="list-style-type: none"> • 22% Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen • Im „usual care“ Arm waren auch Frauen, die keine Tokolyse, sondern nur Bettruhe als Therapie erhielten. • keine neonatalen Effectiveness-Outcomes

Abkürzungen: SSW = Schwangerschaftswoche; i.v. = intravenös; p.o. = peroral; RDS = Respiratory distress syndrome, IVH = Intraventricular haemorrhage; ITT = Intention to treat

Tabelle 8-8: Überblick zu RCTs mit Atosiban versus Kalziumantagonisten (Nifedipin)

Studie	Al-Omari 2004 [28]	Kashanin 2005 [29]
Herkunftsland Studienpopulation	Irak	Iran
Interessenskonflikt und Sponsoring	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben zu Interessenskonflikten Atosiban wurde von Ferring Pharmaceuticals zur Verfügung gestellt 	<ul style="list-style-type: none"> Keine Angaben zu Interessenskonflikten oder Studiensponsoring
Methoden	<ul style="list-style-type: none"> Single-center kontrollierte Studie Effektivität der Tokolyse: Geburtenrate nach 48h und 7 Tagen Verträglichkeit: Häufigkeit von Nebenwirkungen von Müttern, Feten und Kindern 	<ul style="list-style-type: none"> Single-center randomisiert kontrollierte Studie Effektivität der Tokolyse: Geburtenrate nach 48h und 7 Tagen Vergleich der Dauer zwischen Tokolyse-Verabreichung und Geburt Verträglichkeit: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Mütter
Studienpopulation	<ul style="list-style-type: none"> 63 Frauen zwischen 24. und 35. SSW 	<ul style="list-style-type: none"> 80 Frauen zwischen 26. und 34. SSW
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> Atosiban i.v. (n=31) über 48 Stunden versus Kalziumantagonist Nifedipin p.o. (n=32) 	<ul style="list-style-type: none"> Atosiban i.v. (n=40) über 48 Stunden versus Kalziumantagonist Nifedipin p.o. (n=40)
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> Effektivität nach 48 Stunden: Atosiban (77,4%) und Nifedipin (81,3%) gleich wirksam. (p=0,47) Effektivität nach 7 Tagen: Atosiban (74,2%) und Nifedipin (71,0%) gleich wirksam. (p=0,42) < 28 SSW Nifedipin nach 48 Std. signifikant besser wirksam, nach 7 Tagen keine Unterschiede Maternale Sicherheit: keine Komplikationen in beiden Gruppen, Nifedipin: kardiovaskuläre Nebenwirkungen, Atosiban: Übelkeit perinatale Sicherheit: keine Unterschiede perinatale Mortalität: Atosiban (n=6/31), Nifedipin (n=5/32) 	<ul style="list-style-type: none"> Effektivität nach 48 Stunden: Atosiban (82,5%) und Nifedipin (75%) gleich wirksam. Effektivität nach 7 Tagen: Atosiban (75%) besser wirksam als Nifedipin (65%). (keine Angabe zu Signifikanzniveau) Maternale Verträglichkeit: signifikant weniger Nebenwirkungen bei Atosiban (17,5%) als bei Nifedipin (40%), p=0,027 Dauer bis zur Geburt: keine signifikanten Unterschiede
Studienqualität	<ul style="list-style-type: none"> keine Randomisierung (Gruppen vorhersehbar zugeordnet) keine Angaben zu ITT/per protocol Analyse keine Angaben zu Verblindung 	<ul style="list-style-type: none"> keine Angaben zu Randomisierung keine Angaben zu ITT/per protocol Analyse keine Angaben zu Verblindung
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> höhere Raten von neonatalen Komplikationen als in Vergleichsstudien Todesfälle nicht diskutiert 	<ul style="list-style-type: none"> Auch Zwillingsschwangerschaften eingeschlossen, ohne nähere Zahlenangaben keine neonatalen Outcomes präsentiert

Abkürzungen: SSW = Schwangerschaftswoche; i.v. = intravenös; p.o. = peroral; RDS = Respiratory distress syndrome, IVH = Intraventricular haemorrhage; ITT = Intention to treat

Tabelle 8-9: RCT zu Bettruhe

Studie	Elliott 2005 [32]
Herkunftsland Studienpopulation	USA
Interessenskonflikt und Sponsoring	• keine Angaben
Methoden	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert kontrollierte Multi-Center (n=4) Studie • Maternale Effektivität: Vergleich der Zeitdauer von der Aufnahme bis zur Geburt • Sekundäre Endpunkte: Geburtsgewicht, Aufenthaltstage auf der neonatologischen Intensivstation
Studienpopulation	• 73 Frauen zwischen 24. und 34. SSW, Muttermund \leq 3cm dilatiert, negativer Fibronektin-Test, minimale Vaginalblutung
Intervention	• Tokolyse (Mg-Sulfat i.v.) und Bettruhe im Krankenhaus, bei Entlassung Verordnung von strenger Bettruhe (n= 37) versus Tokolyse (Mg-Sulfat i.v.) und Bettruhe im Krankenhaus, bei Entlassung werden normale körperliche Aktivitäten gestattet und keine Bettruhe verordnet (n=36)
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Maternale Effektivität: nicht signifikant längere Geburtsverzögerung ohne Bettruhe (46,2 +/- 22,3 Tage) versus mit Bettruhe (40,8 +/- 23,5 Tage) $p=0,32$ • keine Unterschiede bei Geburtsgewicht und Aufenthaltstagen auf der neonatologischen Intensivstation
Studienqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierung • keine Verblindung • ITT Analyse
Bemerkungen	<ul style="list-style-type: none"> • Längere Antibiotikaverabreichung in der Gruppe ohne Bettruhe • Vorzeitige Beendigung der Studie, da zu wenige Frauen eingeschlossen wurden, geringe Fallzahl.

Abkürzungen: SSW = Schwangerschaftswoche; i.v. = intravenös; p.o. = peroral; ITT = Intention to treat

Tabelle 8-10: Charakteristika und Ergebnisse der publizierten gesundheitsökonomischen Studien

Autor, Jahr	Heinen-Kammerer, 2003 [35]	Hayes, 2007 [36]	Jakovljevic, 2008 [37]
Forschungsfrage	Welche der 4 Behandlungsalternativen ist aus Sicht der GKV und der GPV die kosteneffektivere?	Welches der 4 in den USA meist verwendeten Tokolytika sollte als Mittel der Wahl unter Berücksichtigung des Risikos und der Kosten für Nebenwirkungen verwendet werden?	Kosten-Effektivitätsanalyse von 2 Beta-Mimetika Ritodrin und Fenoterol für die Behandlung der drohenden Frühgeburt
Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse	Kosten-Minimierungs-Analyse	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Modell	Decision-Tree (Entscheidungsbaum, ein-Patienten-Modell)	Decision-Tree (Entscheidungsbaum, ein-Patienten-Modell)	kein Modell – ökonomische Evaluation im Rahmen einer Studie
Perspektive	Gesetzliche Kranken- und Pflegeversicherung	Krankenhaus	Krankenversicherung (Republic Institute for Health Insurance (RIHI, Serbien)
Land	Deutschland	USA	Serbien
Outcome-Parameter	Kosten pro einer um mind. 48h verzögerten Frühgeburt	Behandlungskosten unter Berücksichtigung des Risikos und der Ausgaben für Nebenwirkungen	Kosten pro gewonnener Woche an Verlängerung der Schwangerschaft und Kosten pro QAPW
Untersuchte Interventionen	Atosiban i.v. Fenoterol i.v. Fenoterol i.v. + Magnesiumsulfat i.v. Fenoterol als Bolus-Tokolyse	Magnesiumsulfat i.v. Terbutalin s.c./i.v. Indomethazin oral Nifedipin oral	Fenoterol i.v. und dann oral Ritodrin i.v. und dann oral
Charakteristika der Studienpopulation	PatientInnen von 15-45 Jahren mit stationärer Tokolyse bei drohender Frühgeburt (vor 37. SSW)	PatientInnen mit stationärer Tokolyse bei drohender Frühgeburt (vor 32. SSW)	PatientInnen im Krankenhaus mit drohender Frühgeburt (im Mittel 26. SSW) im mittleren Alter von 27 Jahren Durchschnittliche i.v. Therapie für 3-7 Tage gefolgt von oraler Therapie für ca. 10 Tage
Zeithorizont	48 h (Verhinderung einer Geburt innerhalb von 48 h nach Therapiebeginn) bzw. länger bei Therapieerfolg, Nebenwirkungen oder schwerbehinderter Frühgeborener	48 h (Verhinderung einer Geburt innerhalb von 48 h nach Therapiebeginn)	Vom Auftreten der Uteruskontraktionen bis zur Geburt
Kosten	Direkte medizinische Kosten	Direkte medizinische Kosten	Direkte medizinische Kosten
Währung	Euro € Keine Angabe zu Jahr (vermutlich 2002)	USD \$ (2005)	Serbische Dinar (CSD) 2006 (1€ = 87 CSD)
Diskontierungsrate	Keine Angabe (da kurzer Zeithorizont, keine Diskontierung notwendig)	Keine Angabe (da kurzer Zeithorizont, keine Diskontierung notwendig)	Keine Angabe (da kurzer Zeithorizont, keine Diskontierung notwendig)

Autor, Jahr	Heinen-Kammerer, 2003 [35]	Hayes, 2007 [36]	Jakovljevic, 2008 [37]
Quelle für klinische Daten	Einzelstudien für - Atosiban: RCT – Romero et al 2000 - Fenoterol i.v.: Untersuchung von Rückhüberle 1982 - Fenoterol i.v. + Magnesiumsulfat i.v.: keine Literatur, Schätzung aus Daten zu Fenoterol i.v. und Bolus-Fenoterol - Fenoterol Bolus-Tokolyse: Untersuchung von Spätling et al 1989	Kalkulation der Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen aus Einzelstudien (RCTs) für - Magnesiumsulfat (8 Studien) - Terbutalin (4 Studien) - Indomethacin (5 Studien) - Nifedipin (6 Studien)	im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an 200 Patientinnen (von Oktober 2004 bis Jänner 2006) gesammelt - 85 Patientinnen mit Ritodrin - 115 Patientinnen mit Fenoterol behandelt
Quelle für Kostendaten	Fallpauschalen/ Sonderentgelte Pflegesätze (stationäre Behandlung)	Medicare Reimbursement Levels	Abrechnungen mit dem Republic Institute for Health Insurance (RIHI) – gesammelt während der Studie
Verwendete Parameter für Gesundheitseffekte (z.B. LYG, QALY)	eine um mind. 48h verzögerte Frühgeburt	gleiche Wirksamkeit der Arzneistoffe angenommen, unterschiedl. Häufigkeit und Ausgaben für Nebenwirkungen in Kosten berücksichtigt	Dauer der Schwangerschaft in Wochen, Zeit von Auftreten der Uteruskontraktionen bis zur Geburt, modifizierter Flanagan quality-of-life Score
Variablen in Sensitivitätsanalyse	Erfolgswahrscheinlichkeiten	Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen	keine Sensitivitätsanalyse
Ergebnis Gesundheitseffekte	(Erfolgswahrscheinlichkeiten) Atosiban: 0,6700 Fenoterol: 0,6260 Fenoterol + MgSulfat: 0,7005 Bolus-Fenoterol: 0,7750	Wahrscheinlichkeiten für versch. Nebenwirkungen Magnesiumsulfat: 22,0% Terbutalin: 57,9% Indomethacin: 11,4% Nifedipin: 27,2%	- Dauer der Schwangerschaft: Ritodrin: 38,0±2,3 Wochen vs. Fenoterol: 38,1±2,3 Wochen (p>0,05) - Verlängerung der Schwangerschaft: Ritodrin: 11,6±7,1 Wochen vs. Fenoterol: 12,7±8,4 Wochen (p>0,05) - modifizierter Flanagan quality-of-life Score: Ritodrin: 84,5±0,9 vs. Fenoterol: 88,4±0,8 Wochen (p<0,01) - QAPWs: Ritodrin: 8,6±5,3 vs. Fenoterol: 10,0±6,6 (p>0,05)
Ergebnis Kosten	Atosiban: 6626 € Fenoterol: 7135 € Fenoterol + MgSulfat: 6285 € Bolus-Fenoterol: 5435 €	Magnesiumsulfat: 197,90\$ Terbutalin: 399,02\$ Indomethacin: 15,40\$ Nifedipin: 16,75\$	Gesamte Behandlungskosten pro Patient: Ritodrin: 22.033,36±16.603,84 CSD vs. Fenoterol: 15.338,00±10.930,2 CSD (p<0,005)

Autor, Jahr	Heinen-Kammerer, 2003 [35]	Hayes, 2007 [36]	Jakovljevic, 2008 [37]
Synthese von Kosten und Gesundheitseffekten	Kosten der um mind. 48h verzögerten Frühgeburt Atosiban: 9890 € Fenoterol: 11397 € Fenoterol + MgSulfat: 8972 € Bolus-Fenoterol: 7013 €	Kosten pro Patient bei gleicher Wirksamkeit der Arzneistoffe unter Berücksichtigung des Risikos und der Kosten für Nebenwirkungen: Magnesiumsulfat: 197,90\$ Terbutalin: 399,02\$ Indomethacin: 15,40\$ Nifedipin: 16,75\$	- Kosten pro gewonnener Woche an Verlängerung der Schwangerschaft: Ritodrin: 4181,96±12.069,83 CSD vs. Fenoterol: 3345,51±7668,04 CSD (p>0,05) - Kosten pro gewonnenem QAPW: Ritodrin: 5372,36±14.926,63 CSD vs. Fenoterol: 4256,24±9700,00 CSD (p>0,05)
Ergebnis Sensitivitätsanalyse	Mangelnde Robustheit des Modells bei Variation der Erfolgswahrscheinlichkeiten	Variation der Wahrscheinlichkeiten für Nebenwirkungen: Terbutalin und Magnesiumsulfat bleiben die teuersten Alternativen	keine
Limitationen	- Fehlende „keine Behandlung“-Strategie - Tokolyse über 48h hinaus nicht berücksichtigt - Keine Betrachtung der versch. Wahrscheinlichkeiten von Komplikationen bei Mutter und Kind der versch. Therapiealternativen - Keine unterschiedl. Wahrscheinlichkeiten für Früh- und Totgeburten bei versch. Therapiealternativen (fehlende Literatur)	- Fehlende „keine Behandlung“-Strategie - Modell berücksichtigt keine seltenen und schweren Nebenwirkungen - Annahme der gleichen Wirksamkeit der versch. Tokolytika	- Fehlende „keine Behandlung“-Strategie - Design der Studie, welche Grundlage für die Kosten-Effektivitätsanalyse ist (fehlende Randomisierung)
Finanzierung	keine Angabe	keine Angabe	Studie z.T. finanziert durch das "Serbian Ministry of Science and Ecology"
Resümee der Autorinnen	Keine gesicherten Aussagen zu Kosteneffektivität möglich, aufgrund mangelnder Studienergebnisse zu Erfolgswahrscheinlichkeiten der einzelnen Therapiealternativen	Unter Berücksichtigung des Risikos für Nebenwirkungen, deren Behandlung und Kosten sind Nifedipin und Indomethazin die Tokolytika der Wahl in USA	Die beobachteten Unterschiede in den Behandlungskosten und in der Dauer der Hospitalisierung ergab keinen signifikanten Unterschied im Kosten-Effektivitätsverhältnis, aber Fenoterol scheint durch seine geringeren Anschaffungskosten kosteneffektiver zu sein

Abkürzungen: GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; GPV = Gesetzliche Pflegeversicherung; QAPW = quality-adjusted pregnancy weeks gained; i.v. = intravenös; SSW = Schwangerschaftswoche; MgSulfat = Magnesiumsulfat