

Ein neuer Ansatz zur Optimierung der Dosierung bei pulsatilem Bolustokolyse

Claudia Behrens¹, F. Fallenstein², Kerstin Koch², L. Spätling¹

¹ Frauenklinik, Städtisches Klinikum Fulda, Akademisches Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität Marburg

² Forschungsabteilung der Universitäts-Frauenklinik Bochum – Marienhospital Herne

Zusammenfassung. Fragestellung: Die pulsatile Applikation von Fenoterol (Bolustokolyse) ist ein Verfahren zur erfolgreichen Behandlung vorzeitiger Wehentätigkeit, das sich gegenüber der kontinuierlichen Dauerinfusion durch einen erheblich niedrigeren Fenoterolverbrauch und kürzere Behandlungsdauer auszeichnet. Bisher wird die Bolusgröße entsprechend dem Körpergewicht der Patientin festgelegt und die Dosierung mit dem Bolusintervall eingestellt. In dieser Arbeit wurde mittels Aufzeichnung der Herzfrequenz (HF) die Wirkung von Fenoterolboli unterschiedlicher Größe untersucht, um Hinweise darauf zu erhalten, ob eine gewichtsabhängige, individuelle Wahl der Bolusgröße für die Dosisanpassung sinnvoll ist. **Material und Methodik:** 40 gesunde, nicht schwangere Probandinnen wurden untersucht. Über eine EKG-Ableitung wurde die HF kontinuierlich aufgezeichnet. Nach Ermittlung der Ruhe-HF lief die Untersuchung in zwei Phasen ab: 1. zügige Fenoterolgabe (4 µg/3 min) bis zur deutlichen Pulsbeschleunigung; 2. fünf Einzelboli in 24-min-Abständen. Je 10 Probandinnen erhielten hier Bolusgrößen von 4, 5, 6 bzw. 7 µg. Es wurde ermittelt, ob mit den Boluszeitpunkten korrespondierende HF-Reaktionen erkennbar waren. **Ergebnisse:** Bis zum initialen HF-Anstieg wurden im Median zwei 4-µg-Boli abgegeben (min. 1, max. 10), eine signifikante Korrelation zum Körpergewicht bestand nicht. Nur zwei der Probandinnen, die im zweiten Untersuchungsabschnitt 4-µg-Boli erhielten, zeigten HF-Anstiege nach der Bolusgabe. Mit zunehmender Bolusgröße stieg diese Zahl, bei 7 µg waren es acht Probandinnen ($p = 0,017$). **Schlussfolgerung:** Die registrierten HF-Anstiege wurden durch individuell sehr unterschiedliche Dosierungen ausgelöst. Die Resultate sprechen nicht für eine ausschließliche Orientierung der Bolusgröße am Körpergewicht. Unter der Annahme, daß die HF-Reaktion mit der wehenhemmenden Wirksamkeit vergleichbar ist, erscheint es sinnvoll, bei einer erforderlichen Dosiserhöhung zunächst den Bolus zu vergrößern anstatt das Bolusintervall zu verkürzen.

A New Approach to Optimise Dosage in Pulsatile Fenoterol Bolus Tocolysis. Introduction: Pulsatile application of fenoterol (bolus tocolysis) is a well-tried concept for preterm labor. In comparison to a continuously administered infusion, bolus tocolysis requires significantly less fenoterol and a shorter treatment time. Up to date, the bolus size was chosen according to the patient's weight. To adjust the dosage, the time interval between the boluses was increased or decreased. The

goal of this study was to determine the effect of fenoterol boluses of different amounts on the heart rate of healthy women. We investigated whether the appropriate dose of fenoterol can be individualised independent of the patient's weight. **Material and Methods:** 40 healthy non-pregnant women were assessed. The heart rate was continuously registered with an ECG monitor. After measuring the heart rate at rest the examination was performed in two stages. 1. Fenoterol boluses were administered (4 µg/3 min) until a significant increase in heart rate was achieved. 2. Five single boluses were given every 24 minutes, with 10 patients each receiving a bolus of 4, 5, 6, or 7 µg. We evaluated whether the heart rate changed at the time when a fenoterol bolus was administered. **Results:** The median number of boluses necessary to cause an initial increase in heart rate was two (min. 1, max. 10). No significant correlation to body weight was noted. Only two women in the second examination stage who received 4 µg boluses had heart rate accelerations after the administration of a fenoterol bolus, all others showed no change. However, with an increasing fenoterol dose the number of patients who responded increased up to 8 of 10 in the group with the 7 µg bolus ($p = 0,017$). **Conclusion:** Heart rate accelerations are induced by individually different fenoterol doses. Our results do not support the practice of determining the bolus dose on the basis of the weight. Assuming there is a correlation between heart rate changes and the uterine contractility inhibiting effect of fenoterol, we suggest increasing the bolus size rather than decreasing the bolus interval if a higher tocolytic dosage is necessary.

Einleitung

Mit der Bolustokolyse wurde ein Verfahren entwickelt, das der physiologischen, pulsatilem Ausschüttung körpereigener sympathomimetischer Substanzen (z.B. Adrenalin) nachempfunden ist. Die herkömmliche Form der Wehenhemmung mittels kontinuierlicher Dauerinfusion eines Betamimetikums wurde durch die Gabe hochkonzentrierter Boli in einstellbaren Zeitintervallen ersetzt. Eine prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie zeigte die Überlegenheit dieses Applikationsprinzips. Bei vergleichbarem Therapieerfolg benötigte die Bolustokolyse im Mittel nur ein Fünftel der Dosis einer kontinuierlichen Tokolyse (3,0 mg versus 15,9 mg, $p < 0,001$), und die Therapiedauer war mit vier versus sechs Tagen signifikant verkürzt ($p < 0,05$) [15].

Die intravenöse Infusion des Fenoterols erfolgt mittels einer speziellen Spritzenpumpe¹. Die einfache Handhabung bringt eine gute Akzeptanz seitens des Klinikpersonals mit sich. Zudem werden Überdosierungen durch die technische Konzeption der Pumpe sicher verhindert.

Die minimalen Infusionsmengen tragen der Forderung nach niedriger Flüssigkeitszufuhr während der Tokolyse Rechnung [8]. Bis zum heutigen Tag wurde kein Fall eines Lungenödems unter Bolustokolyse beobachtet. Insgesamt treten im Vergleich mit der kontinuierlichen Tokolyse signifikant seltener und schwächer ausgeprägte Nebenwirkungen auf, z. B.:

- geringerer und rasch rückläufiger Herzfrequenzanstieg [4,9]
- deutlich verminderte Wasserretention bei nur schwachem Reninanstieg [4,17]
- reduzierter und nur kurzfristiger Blutzuckeranstieg [7]
- kein signifikanter Kaliumabfall [4,17]
- langsamerer Laktatanstieg [9]
- deutlich verringerte subjektive Nebenwirkungen wie Tremor, Unruhe, Herzklopfen, Hyperhidrosis, Nausea, Vomitus etc. [4,9,10]

Spätling [13] empfahl 1985 unter Zuhilfenahme experimenteller Versuchsreihen ein in Tab. 1 dargestelltes Dosierungsschema, bei dem sich die Wahl der Bolusgröße zunächst ausschließlich nach dem Gewicht der Patientinnen richtete.

Tab. 1 Dosierungsschema der Bolustokolyse.

Bolusgröße			
Patientengewicht (kg)	< 61	61 - 79	> 79
Bolusgröße (µg)	3	4	5
Therapieverlauf		Zeitintervall (min)	
Beginn*		3	
bei nachlassender Wehentätigkeit*		6	
nach 12 h, wenn möglich		12	
nach 24 h, wenn möglich		24	
nach 48 h, wenn möglich		beenden	
Bei unzureichender Wehenhemmung sind folgende Steigerungen möglich:			
z. B. 4 µg alle 3 min			
4 µg alle 2 min			
5 µg alle 2 min			
6 µg alle 2 min			
7 µg alle 2 min (Maximaldosis von 3,5 µg/min)			

* unter CTG-Kontrolle im Kreißsaal

Kommt es unter der Therapie zu einer erneuten Zunahme der Wehentätigkeit, so wird zunächst eine Verkürzung des Zeitintervalls zwischen den einzelnen Boli auf die Hälfte empfohlen, was einer Verdopplung der Dosierung entspricht. Demgegenüber wäre es auch denkbar, unter Beibehaltung des Applikationsintervalls lediglich den Bolus zu erhöhen. Eine um 1 µg erhöhte Fenoterolgabe je Bolus würde, z. B. ausgehend von einer Bolusgröße von 4 µg, lediglich eine Dosiserhöhung um ein Viertel bedeuten.

Die subjektiv sehr unterschiedlich empfundenen Nebenwirkungen lassen vermuten, daß das Ansprechen der Patientinnen individuelle Unterschiede aufweist. Ein bestimmtes Verhältnis zwischen Plasmakonzentration und Effekt läßt sich für Fenoterol nicht konstruieren [12]. Die Existenz einer individuell unterschiedlichen Pharmakokinetik wird diskutiert [10].

Vor diesem Hintergrund sollte die vorliegende Studie klären, ob die alleinige Orientierung der Bolusgröße am Gewicht sinnvoll ist, und ob, wie heute üblich, bei wieder zunehmender Wehentätigkeit in jedem Falle eine Verdopplung der Infusionsdosis erforderlich ist.

Probandinnen, Material und Methoden

Probandinnen

Es wurden 40 gesunde, nicht schwangere Probandinnen im Alter zwischen 20 und 43 Jahren untersucht. Einschlusskriterien stellten neben der Einverständniserklärung der Probandin eine unauffällige Anamnese, normale Laborparameter sowie ein regelrechtes EKG dar. Die Ausschlusskriterien wurden durch die Kontraindikationen einer sympathomimetischen Therapie bestimmt (kardiopulmonale, renale, hepatische sowie stoffwechselbedingte Erkrankungen). Aus ethischen Gründen wurde auf die Untersuchung schwangerer Probandinnen verzichtet.

Medikament und Geräte

Alle Probandinnen erhielten Fenoterolhydrobromid², ein überwiegend β_2 -Rezeptoren-stimulierendes Sympathikomimetikum. Es führt über eine Vasodilatation sowie über seine β_1 -Restaktivität zu einer Steigerung der Herzarbeit, welche in dieser Studie anhand der Herzfrequenzmessung erfaßt wurde.

Die pulsatile intravenöse Applikation erfolgte mit Hilfe der von uns entwickelten Boluspumpe¹, welche seit 1990 im Handel ist.

Zur kontinuierlichen Erfassung der Herzfrequenz wurde ein Kardiorespirograph (Servomed, Hellige, Freiburg) verwendet. Mit einer Abtastrate von 1 Hertz wurde das Herzfrequenzsignal digitalisiert (3478 A Multimeter, Hewlett Packard, Böblingen) und in einen Personal-Computer eingelesen. Weiterhin kam ein handelsübliches Blutdruckmeßgerät zur Anwendung.

Die Bestimmung des Fenoterolplasmaspiegels erfolgte mittels Radioimmunoassay nach Rominger.

Untersuchungsablauf

Nach Kontrolle der Laborparameter und des EKGs wurde den Probandinnen eine Kanüle im Bereich des Handrückens oder Unterarmes gelegt. Zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Herzfrequenz wurde der Kardiorespirograph angeschlossen.

¹ Perfusor Bolustokolyse, Braun AG, Melsungen

² Partusisten®, Firma Boehringer-Ingelheim

Nach einer „Beruhigungsphase“ (zur Elimination manipulationsbedingt erhöhter Herzfrequenzen) wurde zunächst über 10 min der Ruhepuls der Probandinnen aufgezeichnet. Dann wurde mit der Fenoterolinfusion begonnen.

Untersuchungsabschnitt 1

Alle Probandinnen erhielten zunächst 4 µg Boli-Fenoterol in dreiminütigen Abständen. Bei Auftreten einer signifikanten Pulsbeschleunigung (≥ 3 Schläge/min über dem Ruhepuls für mindestens 90 s) wurde eine Blutentnahme zur Bestimmung des Fenoterolserumspiegels durchgeführt.

Untersuchungsabschnitt 2

Das Zeitintervall zwischen der Gabe der einzelnen Boli wurde auf 24 min erhöht.

Die Probandinnen erhielten in diesem Untersuchungsabschnitt unterschiedlich große Boli. Daraus ergaben sich folgende Gruppen:

Probandin 1 – 10:	4 µg
Probandin 11 – 20:	5 µg
Probandin 21 – 30:	6 µg
Probandin 31 – 40:	7 µg

Dies wurde über 120 min – entsprechend fünf Boli – fortgeführt.

Während der gesamten Untersuchungsdauer wurde die Herzfrequenz kontinuierlich aufgezeichnet sowie der Blutdruck in

dreiminütigen Abständen kontrolliert. Äußere Störeinflüsse wurden minimiert (ruhiges Zimmer, keine anderweitige Nutzung des Raumes während der Untersuchung).

Ein Abbruch der Messung war für den Fall eines Frequenzanstieges über 130 Schläge/min, auftretender Dyspnoen, Stenokardien oder eines Blutdruckabfalls unter 90/60 mmHg bzw. eines Abfalls des diastolischen Wertes um mehr als 20 mmHg vorgesehen.

Datenanalyse

Im ersten Teil der Untersuchung wurde zunächst die individuelle Anzahl der Boli bis zum Auftreten einer signifikanten Pulsbeschleunigung für jede Probandin ermittelt. Die bis zu diesem Zeitpunkt infundierte Medikamentenmenge wurde mit dem ermittelten Fenoterolplasma Spiegel sowie mit dem Körpergewicht der Probandinnen korreliert (Bestimmung der Korrelationskoeffizienten nach Spearman mit Test auf Verschiedenheit von Null).

Im Rahmen des zweiten Untersuchungsabschnittes wurde jeweils die Herzfrequenz unmittelbar vor dem Bolus mit der Frequenz ein bis drei Minuten nach dem Bolus verglichen (Mittelwert aus jeweils drei Minuten). Die erste Minute nach dem Bolus wurde als Verteilungszeit angenommen und blieb unberücksichtigt. Durch Mittelung über die fünf Boluszyklen wurde für jede Probandin der individuelle Herzfrequenzanstieg bestimmt (Abb. 1). Nach Ermittlung des medianen Frequenzanstieges des Gesamtkollektives wurden die Probandinnen in „positiv reagierend“ (≥ Median) und „nicht reagierend“

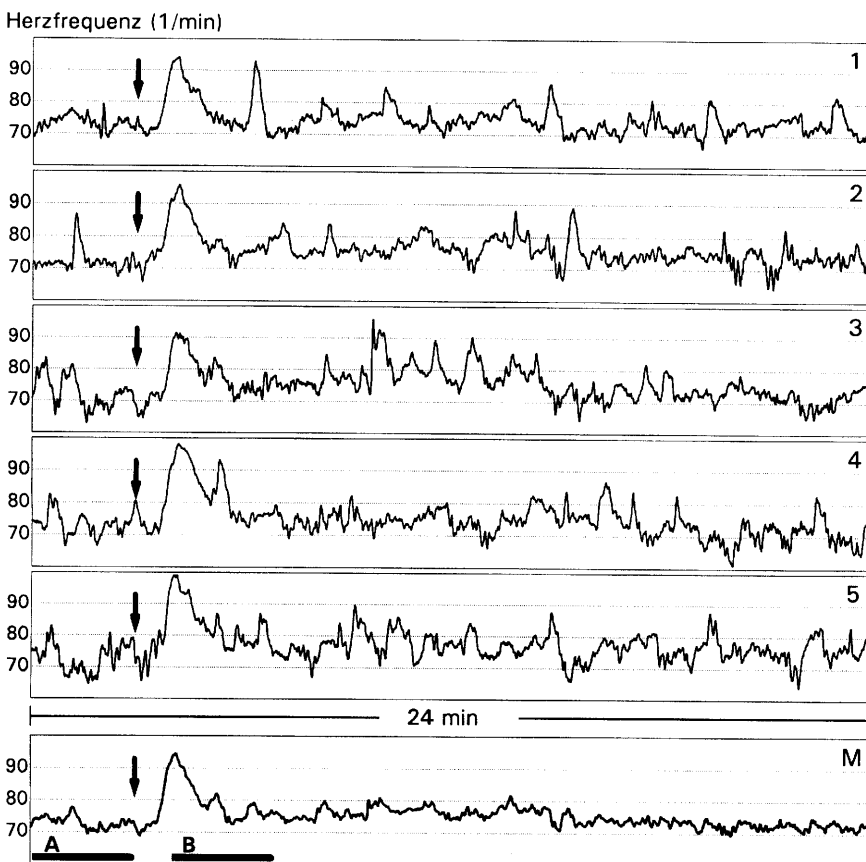


Abb. 1 Beispiel einer Herzfrequenzaufzeichnung während des 2. Untersuchungsabschnitts einer Messung. Die Kurven 1 – 5 entsprechen den fünf aufeinanderfolgenden Bolusintervallen von jeweils 24 min Dauer, die Pfeile zeigen auf die Zeitpunkte der Bolusgabe. M gibt einen Frequenzverlauf wieder, der durch Mittelung der oberen fünf Kurven entstanden ist. A und B kennzeichnen zwei jeweils dreiminütige Intervalle, in denen die mittleren Herzfrequenzen vor bzw. nach der Bolusgabe und daraus der bolusabhängige Frequenzanstieg bestimmt wurden.

(< Median) eingeteilt. Für jede Gruppe (4, 5, 6 oder 7 µg Fenoterol) wurde nun die Anzahl positiv reagierender Probandinnen gezählt. Der Zusammenhang der Häufigkeit positiv bzw. nicht reagierender Probandinnen zur Bolusgröße wurde mit einer 2 × 4-Felder-Kontingenztafel geprüft (χ^2 -Test). Zusätzlich wurden die mittleren Herzfrequenzanstiege in jeder Gruppe bestimmt.

Testresultate mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ bei zweiseitiger Fragestellung wurden als statistisch signifikant angenommen.

Ethik

Das Studienprotokoll wurde der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum vorgelegt, die gegen die Durchführung des Untersuchungsvorhabens im Rahmen der Forschung am Menschen keine Bedenken sieht.

Ergebnisse

Die Probandinnen wurden aus dem Umfeld des Krankenhauses rekrutiert. Es handelte sich überwiegend um Studentinnen. Gewicht, Größe und Altersverteilung des Kollektivs sind Tab. 2 zu entnehmen.

Tab. 2 Daten des Untersuchungskollektivs (n = 40).

	Median	Min.	Max.
Alter (Jahre)	24	20	43
Gewicht (kg)	62	50	105
Größe (cm)	170	158	185

Auswertung des ersten Untersuchungsabschnittes

Die notwendige Fenoterolmenge bis zum Auftreten eines signifikanten Herzfrequenzanstieges variierte individuell sehr stark. Die Probandinnen benötigten zwischen ein und zehn 4 µg-Boli bis zur initialen Frequenzreaktion (im Median 2 Boli; Tab. 3).

Tab. 3 Anzahl der infundierten Fenoterolboli (4 µg in dreiminütigen Abständen) bis zur Registrierung eines signifikanten Herzfrequenzanstiegs und danach gemessene Fenoterolspiegel im Blutplasma.

	Median	Min.	Max.
Anzahl Boli	2	1	10
Plasmaspiegel (pg/ml)*	278	57	527

* nach Eliminierung von zwei offensichtlichen Fehlmessungen (0 und 5253 pg/ml)

Der zum Zeitpunkt der initialen Herzfrequenzerhöhung gemessene Fenoterolspiegel zeigte eine schwache, aber dennoch signifikante Korrelation zur infundierten Fenoterolmenge ($r = 0,339$, $p = 0,039$). Hingegen fand sich kein Zusammenhang zwischen der nötigen Fenoteroldosis bis zum Frequenzanstieg und dem Körpergewicht der Probandinnen ($r = 0,171$, $p = 0,28$).

Auswertung des zweiten Untersuchungsabschnittes

Nach Verlängerung der Intervallzeit zwischen den einzelnen Boli auf 24 min zeigten sich deutliche Unterschiede in den Reaktionen der Probandinnen. Der mediane Herzfrequenzanstieg im Gesamtkollektiv betrug 4,0 Schläge/min. Nur zwei Probandinnen der 4-µg-Gruppe erreichten diesen Wert und wurden damit als positiv reagierend eingestuft. Abb. 1 zeigt die Herzfrequenzaufzeichnung einer dieser beiden Probandinnen. Hier führte jede Bolusgabe zu einem kurzfristigen, deutlichen Anstieg. In der 5-µg-Gruppe reagierten drei Probandinnen mit einer entsprechenden Pulsbeschleunigung, in der 6-µg-Gruppe waren es bereits sieben und in der 7-µg-Gruppe sprachen schließlich acht Probandinnen an ($p = 0,017$; Tab. 4).

Mit zunehmender Bolusgröße stieg auch die Höhe des mittleren Herzfrequenzanstieges. Einem Anstieg von 1,6 Schlägen/min in der 4-µg-Gruppe steht ein Anstieg von 5,5 Schlägen/min in der 7-µg-Gruppe gegenüber (Tab. 4).

Tab. 4 Anzahl der Probandinnen mit $\Delta HF \geq 4$ /min (positive Reaktion) und mittlerer HF-Anstieg nach 24minütiger Bolusapplikation in den vier Gruppen.

Gruppe	n*	mittl. HF-Anstieg (min ⁻¹)
4 µg	2	1,6
5 µg	3	3,5
6 µg	7	3,9
7 µg	8	5,5

* Die aus dieser Spalte gebildete Kontingenztafel zeigt einen statistisch signifikanten Einfluß der Bolusgröße auf den Anteil HF-reaktiver Probandinnen ($p = 0,017$).

Diskussion

Da für die β_2 -Wirkung des Fenoterols kein kurzfristig und leicht zu messender Kontrollparameter zur Verfügung steht, wurde in dieser Studie die Herzfrequenz zur Wirksamkeitsprüfung herangezogen. Der Anstieg der Herzfrequenz ist eine gut untersuchte Nebenwirkung des Fenoterols und wird von zahlreichen Arbeitsgruppen als geeignet betrachtet, die Medikamentenwirkung abzuschätzen [5, 9, 10, 12, 14].

Von Mandach zeigte 1987, daß die Bolustokolyse im Vergleich zur Dauerinfusion von Fenoterol mit wesentlich geringeren Nebenwirkungen verbunden ist. So fand sie, daß trotz gleicher Nettodosis der Anstieg der Herzfrequenz bei der Bolusinfusion deutlich geringer ausfiel als bei der Dauerinfusion (30% versus 48%). Während im Bereich kurzer Intervalle zwischen den einzelnen Boli ein dauerhafter Frequenzanstieg nachzuweisen war, kam es bei einer Intervalllänge von 24 min zu einer Herzfrequenzreduktion mit kurzem Wiederanstieg jeweils unmittelbar nach dem Bolus [9]. Dies entspricht der Tatsache, daß bei kurzen Intervallzeiten das Bolusprinzip noch nicht voll zum Tragen kommt. Die Zeit zwischen zwei kurz aufeinanderfolgenden Boli reicht, bei einer Halbwertszeit von 19,5 min, nicht für den Abbau größerer Fenoterolmengen aus – es entsteht eine „quasikontinuierliche“ Tokolyse. Dies unterstützt die Empfehlung, nicht auf ein her-

kömmliches kontinuierliches Infusionsverfahren zu wechseln, wenn mit der Bolustherapie keine Reduktion der Wehentätigkeit erreicht werden kann.

Ab einem Intervall von sechs Minuten zeigt die Fenoterolplasmakonzentration deutliche Tal- und Peakspiegel [9,16]. Dies tritt auch im subjektiven Empfinden der Probandinnen zu Tage. Sie äußerten ab einer Intervalllänge von sechs Minuten nur noch kurzfristige, unmittelbar auf den Bolus folgende Nebenwirkungen [10].

Die im *ersten Untersuchungsabschnitt* bis zum Auftreten der Herzfrequenzerhöhung gezählte Boluszahl bzw. Fenoteroldosis variierte interindividuell um den Faktor 10. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang der verabreichten Dosis zum Körpergewicht der Probandin war nicht nachzuweisen ($r=0,171$). Die ausschließliche Wahl der Bolusgröße anhand des Gewichtes scheint daher wenig sinnvoll. Das Gewicht kann jedoch zu Beginn der Therapie als unverbindliche Orientierungshilfe dienen, da es hier aufgrund der kurz gewählten Intervalle zu einem eher konstant hohen Fenoterolplasmaspiegel kommt, für den die Größe des Einzelbolus nur untergeordnete Bedeutung hat.

Die vorliegende Studie zeigte zwar einen signifikanten, aber dennoch sehr schwachen Zusammenhang ($r=0,339$) zwischen der bis zum Auftreten der Herzfrequenzerhöhung verabreichten Dosis und den danach bestimmten Serumspiegeln. Denkbare Ursache hierfür könnte eine individuell unterschiedliche Pharmakokinetik sein. Es konnte gezeigt werden, daß die Infusion gleicher Fenoterolmengen zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln führt [10,12]. Dies könnte auf eine unterschiedliche Aktivität des Enzyms Phenylsulfotransferase zurückzuführen sein, welches Fenoterol durch Konjugation mit Schwefelsäure inaktiviert [10]. Wahrscheinlich muß jedoch auch von einer individuell unterschiedlichen Schwelle im Ansprechen auf Fenoterol ausgegangen werden.

Im *zweiten Untersuchungsabschnitt* der Studie zeigten sich durchaus unterschiedliche Reaktionen der Probandinnen auf die einzelnen Boli. Mit zunehmender Bolusgröße vergrößerte sich die Zahl der Probandinnen, die mit einer Herzfrequenzsteigerung reagierten, d.h. die individuelle Schwelle wurde immer häufiger erreicht.

Die Bolusinfusion führt zu immer wiederkehrenden Konzentrationsspitzen, welche deutlich über den im Rahmen der kontinuierlichen Tokolyse auftretenden Plasmaspiegeln liegen [10]. Es gibt Hinweise darauf, daß der intrazelluläre Effekt einer Stimulation mit Betamimetika auch dann noch vorhanden ist, wenn die Serumkonzentration des Stimulus schon abgefallen ist [3,6]. Eine einmalige Überschreitung der entsprechenden Schwelle würde dann eine längerfristige Relaxation der Muskelzelle zur Folge haben. Um diesen Triggereffekt jedoch auszulösen, muß bei jeder Patientin die individuelle Schwelle überschritten werden, was unter Umständen durch eine einfache Erhöhung des Bolus kurzfristig zu erreichen ist. Die Anhebung des Plasmaspiegels mittels einer Intervallverkürzung würde neben der längeren Zeitdauer, die bis zum Erreichen der entsprechenden Schwelle vergeht, mit einer erheblich höheren Medikamentenzufuhr einhergehen. Die rezeptortragende Zellmembran wird entsprechend längerfristig mit Betamimetika umspült. Hierdurch steigt nicht nur die

Zahl und die Ausprägung der Nebenwirkungen. Es sind vielmehr auch zunehmend negative Effekte im Sinne einer Reduzierung und Desensibilisierung der Betarezeptoren mit konsekutiv verringerter cAMP-Bildung zu erwarten [1,2,11]. Studien an Schafsuteri [3] und menschlichen Myometriumsstreifen [6] zeigten, daß bei intermittierender Gabe der Betamimetika die Desensibilisierung deutlich verringert und damit die relaxierende Wirkung signifikant länger aufrecht erhalten werden kann.

Schlußfolgerung

Mit der Bolustokolyse ist man dem Ziel, die Medikamentenzufuhr und die Nebenwirkungen auf das geringstmögliche Maß zu reduzieren, bereits näher gekommen. Bei einer erneut erforderlichen Dosiserhöhung im Rahmen einer wehenhemmenden Therapie lohnt der Versuch, zunächst nur den Bolus zu vergrößern und nicht das Intervall zu verringern. Trotz nur geringgradiger Dosiserhöhung erreicht man damit u.U. bereits die individuelle Triggerschwelle der einzelnen Patientin und vermeidet eine „quasikontinuierliche Tokolyse“ mit all ihren Nachteilen.

Danksagung

Für die Analysen von Fenoterol möchten wir uns herzlich bei Frau Prof. Dr. Ursula Gundert-Remy, Bundesgesundheitsamt, Berlin, bedanken.

Literatur

- Berg, G.: β -Adrenoreceptors in the Human Myometrium: Responses Depending on Different Stimuli. In: Spätling, L., F. Fallenstein (Hrsg.): Bolustokolyse in Theorie und Praxis. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1993) 41–47.
- Berg, G., R. G. G. Andersson, G. Rydén: β -Adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy: Changes in the number of receptors after β -mimetik treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 151 (1985) 392–396.
- Caspar, R. F., S. J. Lye: Myometrial desensitization to continuous but not to intermittent β -adrenergic agonist infusion in the sheep. Amer. J. Obstet. Gynecol. 154 (1986) 301–305.
- Herzog, S., T. Cunze, R. Osmer et al.: Vergleichende Untersuchung maternaler Nebenwirkungen verschiedener Formen der intravenösen Therapie mit Fenoterol bei vorzeitiger Wehentätigkeit. Gynäkol. Geburtsh. Rdsch. 35 (Suppl. 1) (1995) 73–79.
- Hiltmann, W. D., H. Weidinger, W. Wiest: Änderungen der maternalen kardiovaskulären Parameter während der Tokolyse und beim Rückenlageschocksyndrom. Z. Geburtsh. Perinat. 180 (1976) 366–374.
- Ke, R., M. Vohra, R. Casper: Prolonged inhibition of human myometrial contractility by intermittent isoproterenol. Amer. J. Obstet. Gynecol. 149 (1984) 841–844.
- Knitza, R., H. Muhle, F. Deininger et al.: Metabolische Veränderungen unter Bolustokolyse und kontinuierlicher Tokolyse. In: Spätling, L., F. Fallenstein (Hrsg.): Bolustokolyse in Theorie und Praxis. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1993) 171–177.
- Link, G., W. Künzel: Die Behandlung und Überwachung von Patienten mit Frühgeburtszeichen bis zur 32. Woche der Schwangerschaft. Gynäkologe 20 (1987) 20–31.
- Mandach, U. von, R. Müller, R. Huch et al.: Fenoterol i.v. Bolustokolyse: Pharmakokinetische und kardiovaskuläre Vergleichsuntersuchungen zur i.v. Dauerinfusion. Arch. Gynecol. Obstet. 242 (1987) 719–720.

- ¹⁰ Mandach, U. von, R. Huch, A. Huch: Neuere Ergebnisse über die Pharmakokinetik von Betamimetika. In: Jung, H., M. Hermer (Hrsg.): Tokolyse und Betamimetika. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1990) 13–19.
- ¹¹ Rydén, G., R. G. G. Andersson, G. Berg: Is the relaxing effect of β -adrenergic agonists on the human myometrium only transitory? *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 108 (1982) 47–51.
- ¹² Schärer, M., A. Carasso, M. Soliva et al.: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic of Tocolysis by Fenoterol in Premature Labor. *Arch. Gynecol. Obstet.* 239 (1986) 259–262.
- ¹³ Spätling, L., F. Fallenstein: Intermittierende parenterale Applikation von Betamimetika zur Wehenhemmung. In: Jung, H., H. Fendel, C. Karl (Hrsg.): Neueste Ergebnisse über Betamimetika. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1986) 43–50.
- ¹⁴ Spätling, L., A. Huch, R. Huch: Kardiopulmonale Veränderungen bei nicht graviden Probanden unter Fenoterol und Betamethason. In: Jung, H., H. Fendel, C. Karl (Hrsg.): Neueste Ergebnisse über Betamimetika. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1986) 119–122.
- ¹⁵ Spätling, L., F. Fallenstein, H. Schneider et al.: Bolus tocolysis: Treatment of preterm labor with pulsatile administration of β -adrenergic agonist. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 160 (1989) 713–717.
- ¹⁶ Spätling, L., F. Fallenstein: Modellvorstellungen zur Wirkungsweise der pulsatilen Tokolyse. In: Spätling, L., F. Fallenstein (Hrsg.): Bolustokolyse in Theorie und Praxis. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1993) 29–32.
- ¹⁷ Zieger, W., A. Wischnik, F. Melchert: Wasser- und Elektrolythaushalt bei Bolustokolyse. In: Spätling, L., F. Fallenstein (Hrsg.): Bolustokolyse in Theorie und Praxis. Steinkopff Verlag, Darmstadt (1993) 163–169.

Prof. Dr. L. Spätling

Frauenklinik
Städtisches Klinikum Fulda
Pacelliallee 4
36043 Fulda