

**Diplomarbeit**

**Ein Vergleich von Geburtseinleitungen mit Misoprostol-  
vs. Dinoproston-Vaginal-Insert bei Patientinnen über 35  
Jahren**

eingereicht von

**Birgit Holzinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut für Gynäkologie und Geburtshilfe  
KUK Linz**

unter der Anleitung von

Dr. Mayer Richard  
Prof. Dr. Klaritsch Philipp

Linz, 20.12.18

*Eidesstattliche Erklärung*

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

*Linz, am 20.12.18*

*Birgit Holzinger eh*

# Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich gerne bei Allen bedanken, die mich während des Erstellens dieser Diplomarbeit unterstützt und begleitet haben.

An allererster Stelle gilt mein Dank meinen Eltern Erich und Brigitte, ohne deren Unterstützung mein Studium nicht möglich gewesen wäre.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Dr. Mayer Richard für seine freundliche und kompetente Betreuung sowie bei Dr. Weiss Christoph für seine Hilfsbereitschaft. Danke auch an Prof. Dr. Klaritsch für seine Mühen.

Meinen StudienkollegInnen, die zu tollen FreundInnen wurden, möchte ich ebenso danken. Für den Austausch von Wissen, für die Unterstützung im Studium und vor Allem für den mentalen Rückhalt wenn Dinge einmal nicht so liefen wie gehofft.

Vielen Dank an meine Freundin Klara, die ihr chemisches Wissen mit mir teilte.

Meiner Schwester Bettina möchte ich ebenso meine Dankbarkeit ausdrücken. Für ihr Verständnis, ihre Geduld und ihr statistisches Wissen.

Thanks Pere for your understanding, motivation and your love.

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Bei älteren Schwangeren wird oft eine frühzeitige Geburtseinleitung durchgeführt um fetale Komplikationen zu vermeiden. Durch die unreifere Zervix besteht die Notwendigkeit eines gut wirksamen Präparates bei einem jedoch möglicherweise weniger belastbaren Feten. Daher stellt sich die Frage, ob es bei Patientinnen über 35 Jahren bei der Einleitung mit Misoprostol-Insert zu einer höheren Rate an Geburten innerhalb von 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage als bei der Einleitung mit Dinoproston-Insert kommt und wie der Vergleich im fetalen Outcome aussieht.

**Material und Methoden:** In dieser retrospektiven Kohortenstudie des Kepler Universitätsklinikum Linz wurden 109 Geburtseinleitungen (Kohorte M, 01.05.2014 – 31.12.2016) mittels Prostaglandin E1 vaginal-Insert mit dem Wirkstoff Misoprostol (200µg) und 110 Geburtseinleitungen (Kohorte D, 01.01.2013 – 31.12.2015) mittels Prostaglandin E2 Analog mit dem Wirkstoff Dinoproston (10mg) ausgewertet. Eingeschlossen wurden Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft über 35 Jahren, die eine einmalige Einleitung mit Misoprostol oder Dinoproston über der 36+0 Schwangerschaftswoche erhielten. Unsere Hauptzielgröße stellte die Anzahl an vaginalen Geburten innerhalb 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage (sog. Benefit) im Vergleich zwischen den beiden Gruppen dar.

**Ergebnisse:** In der **Kohorte D mit 80,9%** (n=89) kam es **häufiger** zur vaginalen Geburt innerhalb 24 Stunden als in der **Kohorte M mit 68,8%** (n=75) ( $p=0,044$ ). In der Kohorte M kam es häufiger zu Sectiones (19,3%, n=21) als in der Kohorte D (7,3%, n=8) ( $p=0,01$ ), zu mehr Akuttokolyse (Kohorte M mit 25,7% (n=28) und Kohorte D mit 13,6% (n=15) ( $p=0,028$ )) aber einem niedrigeren Oxytocin-Bedarf (Kohorte M mit 24,8% (n=27) und Kohorte D mit 36,7% (n=40) ( $p=0,078$ )). Die Kohorte D zeigte bei Inserteinlage einen Bishop-Score Median von 3 ( $\pm 2,04$ ) im Vergleich zur Kohorte M mit 2 ( $\pm 1,71$ ) ( $p=0,001$ ) sowie eine höhere Anzahl an vorzeitigen Blasensprüngen (Kohorte M mit 21,1% (n=23) und Kohorte D mit 35,5% (n=39) ( $p=0,024$ )). Das fetale Outcome gestaltete sich in beiden Gruppen gleich mit einem APGAR 5-Score Median von 10 ( $\pm 0,58$ ) in der Kohorte M und 10 ( $\pm 1,44$ ) in der Kohorte D ( $p=0,733$ ), jedoch fand sich eine kindliche Asphyxie in der Kohorte D (APGAR-5-Score von 1 und Nabelarterien-pH-Wert von 7,0).

**Conclusio:** Obwohl es bei Einleitung mit dem Dinoproston-Insert häufiger zur vaginalen Geburt innerhalb 24 Stunden kam, ist dieses Ergebnis aufgrund der ungleichen Ausgangssituation der Gruppen (zugunsten der Kohorte D) kritisch zu sehen. In der logistischen Regressionsanalyse konnte kein Vorteil von Dinoproston gefunden werden. Es zeigte sich kein Unterschied im fetalen Outcome.

## Abstract

**Introduction:** Pregnant women at the age of 35 years or older get early labor inductions for avoiding fetal complications more often than younger woman. The therefore immature cervix is in need of a more effective medication, but at the same time we deal with possibly less resilient fetuses. So our question is: are there more births within 24 hours (after vaginal insert insertion) occurring in patients over 35 years with induction with misoprostol than in the induction with the dinoprostone insert, and how is the fetal outcome?

**Materials and Methods:** In this retrospective cohort study of the Kepler University Hospital Linz a total of 109 birth inductions (cohort M, 01.05.2014 - 31.12.2016) using synthetic prostaglandin E1 vaginal insert with the active substance misoprostol (200µg) and 110 birth discharges (cohort D, 01.01.2013 - 31.12 .2015) using synthetic prostaglandin E2 analogue with the active ingredient dinoprostone (10 mg) took place. Included were women with a single pregnancy over 35 years who received a single dose of misoprostol or dinoprostone over the 36+0 gestational week. Our main goal was the amount of vaginal births within 24 hours of the vaginal insert (so-called benefit) in comparison between the two groups.

**Results:** In cohort D with 80.9% (n=89) there were more vaginal deliveries within 24 hours than in cohort M with 68.8% (n=75) (p=0,044). In cohort M, there were more cases of caesarean sections (19.3%, n=21) than in cohort D (7.3%, n=8) (p=0,01), more acutocolysis (cohort M with 25.7% (n=28) and cohort D with 13.6% (n=15) (p=0,028) but a lower oxytocin requirement (cohort M with 24.8% (n=27) and cohort D with 36.7% (n=40) (p=0,078)). Cohort D showed a higher Bishop-Score median of 3 (±2.04) at the time of vaginalinsert insertion compared to cohort M with 2 (±1.71) (p=0,001) and a higher number of premature rupture of membranes (cohort M with 21.1% (n=23) and cohort D with 35.5% (n=39) (p=0,024). The fetal outcome was similar in both groups with an APGAR-5-Score median of 10 (±0.58) in cohort M and 10 (±1.44) in cohort D (p=0,733), however one asphyxia could be found in cohort D (APGAR-5-Score of 1 and an umbilical arterial pH value of 7,0)

**Conclusion:** Although vaginal delivery within 24 hours occurred more often in the cohort that was induced with the dinoprostone insert, this result has to be seen critical. Due to the unequal initial situation (in favor of the cohort D) no benefit of dinoprostone could be found in the logistic regression analysis (which excludes these differences). There was no difference in the fetal outcome.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	1
1.1 Geburt .....	1
1.1.1 Physiologischer Ablauf .....	1
1.2 Geburtseinleitung.....	2
1.2.1 Mechanische Geburtseinleitungsmethoden.....	4
1.2.2 Medikamentöse Geburtseinleitungsmethoden.....	6
1.3 Kindliches Outcome.....	12
1.3.1 APGAR.....	12
1.3.2 Nabelarterien-pH-Wert.....	13
1.3.3 Base-excess.....	13
1.4 Zielsetzung.....	14
2 Material und Methoden .....	15
2.1 Studienkohorte .....	15
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.1.2 Benutzte Medikamente .....	16
2.2 Methoden .....	16
2.2.1 Ethikkommission .....	16
2.2.2 Insert Einlage und Liegedauer.....	17
2.2.3 Statistische Methoden.....	17
2.2.4 Ziele.....	18
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Studienkohorte .....	19

3.2	Mütterliche Daten .....	19
3.2.1	Demografische Werte .....	19
3.2.2	Gestosen und Diabetes .....	20
3.2.3	Geburtseinleitungsindikationen .....	21
3.3	Geburtsbezogene Daten .....	24
3.3.1	Zielparameter .....	24
3.3.2	Zeitintervalle .....	25
3.3.3	Interventionen .....	26
3.3.4	Geburtsmodus .....	28
3.4	Kindliche Daten / Fetales Outcome .....	29
3.4.1	Geburtsgewicht .....	29
3.4.2	Nabelarterien pH-Wert .....	29
3.4.3	Base-Excess .....	30
3.4.4	APGAR-5-Score .....	30
4	Diskussion .....	32
4.1	Größerer Benefit bei Dinoproston bei ungleicher Ausgangslage .....	32
4.2	Misoprostol führt zu kürzeren Geburtszeiten, weniger Oxytocinbedarf aber mehr Tokolysen und Sectiones .....	33
4.3	Nebenwirkungen .....	34
4.4	Fetales Outcome .....	34
4.5	Fazit .....	35
	Literaturverzeichnis .....	36

## Glossar und Abkürzungen

BMI	Body Mass Index
COX	Cyclooxygenase
CTG	Kardiotokographie
IE	Internationale Einheiten
KI	Kontraindikation
mU	Milliunits
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
PGE1	Prostaglandin E1
PGE2	Prostaglandin E2
PLA2	Phospholipase A2
PPROM	Preterm premature rupture of membranes
PROM	Premature rupture of membranes

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1, Die chemische Struktur von Oxytocin .....	6
Abbildung 2, Die chemische Struktur von Prostaglandin E2 .....	10
Abbildung 3, Die chemische Struktur von Prostaglandin E1 .....	11
Abbildung 4, Benefit. Der Prozentanteil an Patientinnen, bei denen eine vaginale Geburt innerhalb von 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage stattfand ist höher in der Kohorte D. ....	24
Abbildung 5, Anteil an notwendigen Sectiones bzw Notsectiones.....	27
Abbildung 6. Geburtsmodi. Gezeigt werden die Verhältnisse der vorgekommenen Geburtsmodi in Prozent.....	28
Abbildung 7, Geburtsgewicht (g). Gezeigt wird der Mittelwert des Geburtsgewichts für beide Kohorten .....	29
Abbildung 8, Fetales Outcome. Gezeigt werden die Parameter für die Bestimmung des fetalen Outcomes .....	31

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1, Beispiele für Geburtsindikationen aus Schneider et al. 2000.....	2
Tabelle 2, Modifizierter Bishop-Score aus Stauber et al. 2007.....	3
Tabelle 3, Der Apgar-Score nach Apgar et al. 1958. ....	12
Tabelle 4, Demografische Werte der Patientinnen.....	20
Tabelle 5, Gestosen und Diabetes Rate der Patientinnen .....	21
Tabelle 6, Geburtseinleitungsgründe. Eine Auflistung nach den Indikationshäufigkeiten .	23
Tabelle 7, Einflussfaktoren auf den Benefit. Gezeigt werden die möglichen Einflüsse (berechnet mittels Regressionsanalyse) auf die vaginale Geburt innerhalb 24 Stunden ab Vaginalinserteinlage .....	25
Tabelle 8, Zeitintervalle. Die Tabelle zeigt eine Auflistung der Dauer von Vaginalinserteinlage bis zum Geburtsbeginn bzw Geburt in Minuten.....	26
Tabelle 9, Interventionen. Die Tabelle zeigt den Vergleich der Anzahl an Interventionen zwischen den Gruppen .....	27

# 1 Einleitung

## 1.1 Geburt

Die Geburt (lateinisch Partus) stellt die Beendigung einer Schwangerschaft durch den Austritt eines Fötus über die mütterliche Vagina oder durch einen Kaiserschnitt (Sectio) dar (1).

### 1.1.1 Physiologischer Ablauf

Eine physiologische Geburt lässt sich in drei Phasen einteilen, die Eröffnungs-, die Austreibungs- und die Nachgeburtsperiode (2).

In der **Eröffnungsperiode**, die die erste Phase der Geburt darstellt, findet eine Auflockerung und Dilatation der Zervix uteri (Gebärmutterhals) statt, die schlussendlich zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes führt. Dies geschieht einerseits passiv aufgrund der steigenden Wehentätigkeit und des Drucks des kindlichen Kopfes nach unten, andererseits aufgrund des Einflusses von Prostaglandinen.

Prostaglandine wie Prostaglandin E1 (PGE1) und Prostaglandin E2 (PGE2) führen durch ihre Wirkung an ihren Rezeptoren der Zervix in der ersten Phase der Geburt zur Lockerung des Gewebes und zur Muttermünddilataion (3).

Dieser Vorgang wird auch als Zervixreifung bezeichnet. Um den Grad dieser Reife zu bestimmen wird der modifizierte Bishop-Score verwendet, der den Portiostand, die Portiolänge, die Portiokonsistenz, die Weite des Muttermundes und den Höhenstand des vorangehenden Teils in die Bewertung mit einschließt (Tabelle 2).

Die **Austreibungsperiode**, die zweite Phase der Geburt, startet mit der vollständigen Eröffnung des Muttermundes und stoppt mit der Geburt. In dieser Periode erreicht der kindliche Kopf den mütterlichen Beckenboden, was zu einem reflektorischen Pressdrang führt und somit zum aktiven Anspannen der Bauchdeckenmuskulatur. Dieser Druck ist erforderlich, um die Vagina und umgebenden Weichteile dementsprechend auszuweiten. Man bezeichnet diese Zeit als Pressphase. Der kindliche Kopf beginnt nun während der

Wehe tiefer zu rutschen und wird in der Vulva sichtbar, was man „Einschneiden“ nennt. Bleibt der Kopf zwischen den Wehen sichtbar, bezeichnet man das als „Durchschneiden“. Schlussendlich kommt es (wenn keine Komplikationen auftreten) nach Durchschneiden des Kopfes während einer Presswehe zur Entbindung des Kindes (2).

Die letzte Phase der Geburt ist die **Nachgeburtsperiode**. Nach Entbindung des Kindes kommt es im Regelfall innerhalb von 30min zur Entwicklung der Plazenta. Ist dies nicht der Fall, spricht man von einer verzögerten Lösung (4). Um diese Zeit zu beschleunigen und somit auch den Blutverlust zu verringern, hat es sich als sinnvoll erwiesen direkt nach der Geburt 3-5 IE (bzw 10 IE) Oxytoxin intravenös zu verabreichen. Dies verringert das postpartale Blutungsrisiko um ca 66% (5, 6).

## 1.2 Geburtseinleitung

Unter einer Geburtseinleitung versteht man das Veranlassen des Geburtsvorganges, vor Allem durch das Hervorrufen von Wehen (7).

Der Entschluss zur Geburtseinleitung kann aus verschiedensten Gründen getroffen werden, wobei eine strenge Indikationsstellung zu beachten ist. Indikationen zur Einleitung können von mütterlicher- oder kindlicher Seite getroffen werden (Tabelle 1).

**Tabelle 1, Beispiele für Geburtsindikationen aus Schneider et al. 2000.**

<b>Mütterliche Indikationen</b>	<b>Kindliche Indikationen</b>
Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen	Chronische Plazentainsuffizienz
Diabetes Mellitus	Fetale Wachstumsstörungen
Pyelonephritis	Vorzeitiger Blasensprung
Andere mütterliche Erkrankungen	Rhesusinkompatibilität
Logistische Gründe	Übertragung/Terminüberschreitung
Intrauteriner Fruchttod	Diabetogene Fetopathie

Kontraindikationen zur Geburtseinleitung umfassen unter anderem:

- Prostaglandinallergie
- Thyreotoxikose
- Schweres Asthma
- Glaukom
- Epilepsie
- Kontraindikationen zur vaginalen Geburt (8)

Entscheidend für den Einleitungsmodus ist die Zervixreife definiert durch den modifizierten Bishop-Score. Bewertet dabei werden der Portiostand, die Portiolänge, die Portiokonsistenz, die Weite des Muttermunds und der Höhenstand des vorangehenden Teils (Tabelle 2).

**Tabelle 2, Modifizierter Bishop-Score aus Stauber et al. 2007.**

<b>Befunde</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkte</b>	<b>3 Punkte</b>
Portiostand	sakral	Nahe der Führungslinie	In Führungslinie
Portiolänge	≥2cm	1cm	<1cm
Portiokonsistenz	derb	mittel	weich
Weite des Muttermundes	geschlossen	1-2cm	2-3cm
Höhenstand des vorangehenden Teils	Über Beckeneingang	Zwischen oberem und unterem Schoßfugenrand	Am oder unter dem unteren Schoßfugenrand

Obwohl es keine internationale Richtlinie gibt, wird unter den meisten Gynäkologen bei einem Score von ≤5 von einer unreifen, und >5 von einer reifen Zervix gesprochen (2).

Wurde dieser Score erhoben, wird im gemeinsamen Entschluss zusammen mit der Mutter die Einleitungsmethode gewählt.

## **1.2.1 Mechanische Geburtseinleitungsmethoden**

### **1.2.1.1 Amniotomie**

Bei einer reifen Zervix und einer langen Eröffnungsperiode (oder schwachen Wehen) stellt die Amniotomie eine sinnvolle Möglichkeit der Geburtseinleitung dar. Hierbei wird eine instrumentelle Eröffnung der Fruchtblase durchgeführt, wobei es in den meisten Fällen innerhalb von 1-2 Stunden zu starken Wehen kommt. Zu beachten ist hierbei, dass diese zu aufsteigenden Infektionen führen kann und die Geburt nach Eröffnung möglichst rasch beendet werden sollte. Eine regelmäßige Kardiotokographie (CTG)-Kontrolle ist obligat um eine kindliche Hypoxie (durch einen möglichen Nabelschnurvorfal bei einem noch nicht fixierten kindlichen Kopf im Becken) rasch zu erkennen (2).

### **1.2.1.2 Ballonkatheter**

Die Ballonkathetermethode stellt besonders bei Patientinnen mit Zustand nach Sectio eine wichtige Einleitungsmethode dar, da sie ein sehr geringes Uterusrupturnisiko aufweist (9). In der Konsensusempfehlung zur Geburt nach Kaiserschnitt des OEGGG von 2016 wurde festgehalten, dass Ballonkatheter als akzeptable und sichere Methoden mit geringem Risiko der uterinen Hyperstimulation gelten und das Rupturnisiko vergleichbar mit spontaner Wehentätigkeit ist (10). Ihnen gebührt zurzeit deshalb vertieftes Interesse.

Es gibt Ballonkatheter die intrazervikal zu liegen kommen (Foley-Katheter), sowie Doppelballon-Katheter die von beiden Seiten der Zervix Druck ausüben.

Eine Zulassung für Österreich liegt momentan nur für der Doppelballon-Katheter (Cook Med Inc, Bloomington, IN, USA) vor, jedoch nicht für Frauen nach Sectio (10).

Ballonkatheter können bei unreifer Zervix verwendet werden, und werden wie folgt angewandt:

Der Ballonkatheter wird durch die Zervix eingeführt und im Areal des unteren Eipols mit 0.9% Natriumchlorid geblockt. Doppelballonkatheter beinhalten einen zweiten Ballon der am äußeren Muttermund zu liegen kommt und somit von beiden Seiten Druck ausüben kann. Sinn der Methoden ist es, eine Dilatation der Zervix zu verursachen und durch die Ablösung des unteren Eipols die endogene Prostaglandinproduktion anzukurbeln (9).

Diese Geburtseinleitungsmethode wird als risikoarm angesehen, jedoch im Vergleich zu anderen Methoden (besonders Prostaglandinen) auch als weniger effektiv, da ihre Erfolgsrate bei unreifer Zervix bei ca 60% liegt (11).

### **1.2.1.3 Membranstripping**

Beim Membranstripping, oder auch digitale Eipollösung genannt, handelt es sich um eine weitere mechanische Einleitungsmethode bei der durch Einführen eines Fingers durch die Zervix und kreisender Bewegung eine Ablösung des Amnions vom unteren Eipol verursacht wird (9). Dies stellt laut Studien eine effektive Geburtseinleitungsmethode dar, jedoch wird sie als sehr unangenehm und teils schmerzhaft empfunden, was sie zu einer eher selten verwendeten Methode macht (12).

Sie kann jedoch bei Kontraindikationen für eine medikamentöse Einleitung eine Option darstellen.

### **1.2.1.4 Koitus**

Die Rolle von Koitus rund um den Geburtstermin zur Geburtseinleitung ist nicht ganz geklärt. Zwar gibt es Studien die gezeigt haben, dass es bei regelmäßiger Koitus um den Geburtstermin seltener zur Geburtsterminüberschreitung kommt (13, 14), jedoch konnten andere wiederum keinen Einfluss feststellen (15, 16).

Eine Theorie dahinter warum Koitus in Nähe des Geburtstermins zur Einleitung führen kann ist einerseits die mechanische Reizung, die die endogene Prostaglandinsynthese anregen

könnte, und andererseits die im Ejakulat enthaltene Prostaglandine, die (trotz geringer Konzentration) großteils als Prostaglandin E1 und E2 vorliegen (17).

Die Prostaglandine E1 und E2 werden heute routinemäßig zur Geburtseinleitung weltweit erfolgreich eingesetzt, was Koitus somit zu einem möglich auslösenden Faktors des Geburtsstarts machen kann.

## 1.2.2 Medikamentöse Geburtseinleitungsmethoden

Neben der erwähnten Gruppe der mechanischen Geburtseinleitungsmethoden gibt es die Möglichkeit der medikamentösen Einleitung.

### 1.2.2.1 Oxytocin

Oxytocin ist ein Effektorhormon das großteils im Hypothalamus produziert und vom Hypophysenhinterlappen freigesetzt wird.

Das Peptidhormon setzt sich aus neun Aminosäuren zusammen, wobei sich durch zwei Cysteinmoleküle über eine Disulfidbrücke Cystin ergibt und es sich somit zur Ringstruktur schließt (Abbildung 1) (18).

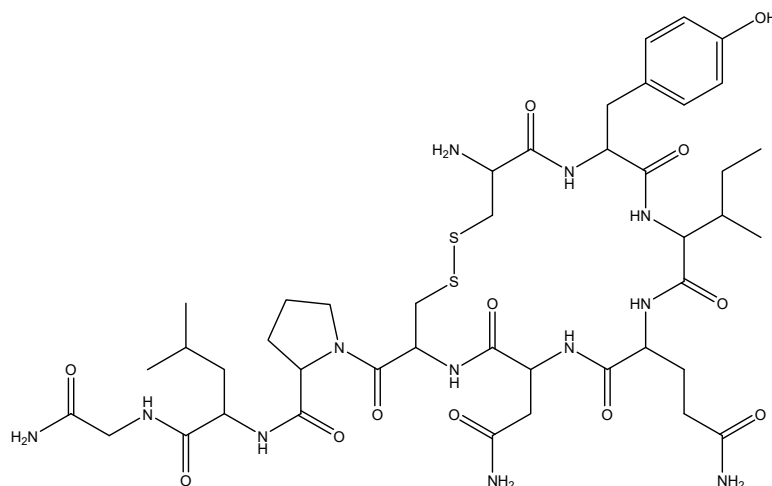


Abbildung 1, Die chemische Struktur von Oxytocin

Entdeckt wurde das Hormon erstmals 1906 von Sir Henry Dale, der während seiner Studie an Katzen feststellte, dass Extrakte aus der menschlichen Hypophyse bei den schwangeren Tieren zu Kontraktionen im Uterus führten. Durch diese Entdeckung war das Interesse an dem neu entdeckten Hormon groß, und so wurde das kleine Peptidhormon mit neun Aminosäuren das erste Peptidhormon, das je sequenziert und synthetisiert wurde (19).

Oxytocin führt auch beim Menschen am Myometrium des schwangeren Uterus zu Kontraktionen, die die Wehen während der Geburt auslösen. Mit zunehmender Schwangerschaftsdauer kommt es zur Zunahme an Oxytocinrezeptoren im Myometrium und in der Dezidua und somit zur verstärkten Wirkung des Hormons. Dies führt zur vermehrten Kontraktilität und zum Druck des Kindes Richtung Zervix und Vagina, was wiederum zur Ausschüttung von Oxytocin führt. Diese positive Rückkopplung wird als Ferguson Reflex bezeichnet und fördert den Geburtsvorgang (3).

Aufgrund dieser Wirkung hat sich Oxytocin über Jahrzehnte als potentes Mittel zur Geburtseinleitung etabliert, jedoch wird es bei alleiniger Gabe nur bei reifer Zervix empfohlen (20). Oxytocin alleine hat sich nämlich im Vergleich zu Prostaglandinen als weniger effektiv zur Zervixreifung gezeigt. Bei einer geburtsreifen Zervix jedoch stellt es ein gutes Mittel dar, die Geburt bzw Wehen einzuleiten (21).

Die intravenöse dosis-kontrollierte Anwendung von Oxytocin ist eine wirksame Einleitungsmethode, jedoch bringt sie auch Risiken mit sich.

Durch die kontraktile Wirkung kann es zu einer Überstimulation (Tachysystolie/ Uterus-Hypertonie/ Dystokie) kommen, die zu einer fetalen Hypoxie führen kann und sogar zur Uterusruptur. Daher ist eine genaue Beobachtung von Mutter (Zeichen einer Überstimulation, Warnzeichen einer Uterusruptur) und eine Monitorisierung des Kindes (CTG) durchzuführen (22).

Die empfohlene Dosierung von Oxytocin zur Geburtseinleitung variiert stark, und reicht von initial 0.5 bis 6 Milliunits pro Minute (mU/min) bis zu 16 bis 64 mU/min (23). In einem Review von 2014, der 9 Studien zusammenfasste die low-Dose mit high-Dose Oxytocin verglichen, zeigte sich, dass die high-Dose Behandlungen zwar schneller zur Geburt führten,

jedoch häufiger zu Tachysystolien und keiner Verringerung der Rate an notwendigen Kaiserschnitten (24).

Des Weiteren sollte bei einer high-Dose Therapie beachtet werden, dass Oxytocin eine ähnliche Struktur wie Vasopressin (antidiuretisches Hormon) aufweist und bei Mengen über 50 mU/min und großen Flüssigkeitsmengen (>3Liter) zur starken Hyponatriämie und Flüssigkeitsretention führen kann (20).

Nach Initialer Gabe sollte die Dosierung ca alle 20min so lange gesteigert werden, bis es zu produktiven Wehen kommt (25).

Die Kontraindikationen (KI) zur vaginalen Geburt bzw zur Einleitung mit Oxytocin sollten unbedingt beachtet werden:

- Zwei (relative KI) oder mehr vorangegangene Sectiones oder eine vertikale Uterotomie
- Placenta praevia
- Nabelschnurvorfall
- Fetale Lageanomalie (Querlage)
- Aktive Genitalherpes
- Invasives Zervixcarzinom
- Fetalen Stress (20, 22)

Oxytocin hat nicht nur die Funktion der Wehenauslösung und -aufrechterhaltung, es führt des Weiteren in den Brustdrüsen zur Kontrahierung von Myoepithelien durch die die Milchsekretion gefördert wird. Dieser Vorgang wird durch mechanische Reizung der Brustwarzen ausgelöst, zum Beispiel durch Saugen des Neugeborenen an der Brust (26). Somit führt der Prozess des Anlegens des Kindes an die Brust direkt nach der Geburt zu einer natürlichen Oxytocinausschüttung, die zur Uteruskontraktion führt und damit für eine blutungsärmere Postpartalphase sorgt (27).

Um diese blutungsärmere Postpartalphase zu fördern, geben die momentanen Empfehlungen eine intravenöse Gabe von 3-5 IE (bzw 10 IE Oxytoxin) direkt nach der Geburt vor (6, 28).

### **1.2.2.2 Prostaglandine**

Bei Prostaglandinen (PG) handelt es sich um eine große Gruppe von Gewebshormonen mit vielfältigsten und teils gegensätzlichen Wirkungen. Der Weg ihrer Entstehung beginnt in der Zellmembran, aus der mittels Phospholipase A2 (PLA2) freie Arachidonsäure herausgelöst wird. Sie bildet die Basis für die Entstehung der Prostaglandine, jedoch auch für Thromboxane und Leukotriene.

Die Aktivierung von PLA2 erfolgt durch Mediatoren wie Bradykinin, Zytokine oder Wachstumsfaktoren. Die Hemmung geschieht durch (unter anderem) Lipocortin, dessen Bildung von Glukokortikoiden verursacht wird.

Liegt die Arachidonsäure nun frei zur Verfügung, kann sie mittels Cyclooxygenase (COX) in Prostaglandin H2 umgewandelt werden. Dieses bildet den Ausgangsstoff für alle weiteren Prostaglandine, die durch ihre gleichnamigen Enzyme synthetisiert werden (18).

Hier greift die Medikamentengruppe der COX-Hemmer an. Sie verhindern die Bildung von PG und wirken somit fiebersenkend, analgetisch und antiinflammatorisch (29).

Da die Anzahl an verschiedenen PG hoch ist und ihre Einflüsse so vielfältig, wollen wir uns im Folgenden nur auf die gynäkologisch relevanten PG konzentrieren. Die wohl wichtigsten Wirkungen werden dem Prostaglandin E2 (PGE2) zugeschrieben (Abbildung 2).

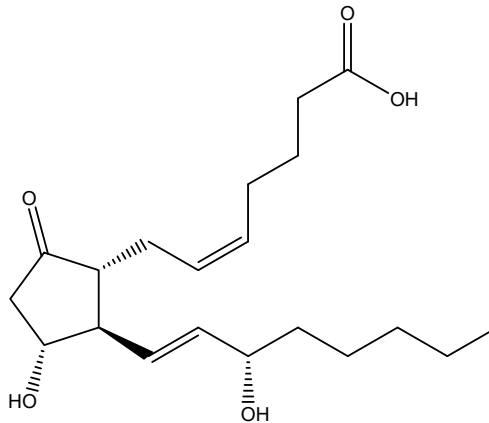


Abbildung 2, Die chemische Struktur von Prostaglandin E2

Es ist das am häufigsten natürlich vorkommende Prostanoid. Es entfaltet seine Wirkung durch die Interaktion mit vier verschiedenen Prostaglandinrezeptoren EP1, EP2, EP3, EP4 (30). Alle vier Rezeptoren lassen sich in der Plasmamembran der Zellen finden, wobei die zwei Rezeptoren EP3 und EP4 auch in der Kernmembran lokalisiert werden konnten (31, 32).

Seine bekannteste Rolle nimmt Prostaglandin E2 bei Entzündungen ein. Hier führt es unter anderem zu einer Vasodilatation, Fieber und einer verstärkten Schmerzempfindlichkeit. Im Verdauungssystem kommt es durch PGE2 zu einer vermehrten Schleimsekretion im Magen bei gleichzeitiger Magensäurehemmung, was die bedeutsame Nebenwirkung der Magenschädigung von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR's) erklärt, die die Prostaglandinproduktion hemmen (18).

Die gynäkologischen Wirkungen von PGE2 finden vor Allem bei Start und Ablauf der Geburt ihren Einsatz. Bei Geburtsbeginn bewirken die lokalen PG eine Auflockerung des Zervixgewebes und somit deren Dilatation. Des Weiteren unterstützt es die Entstehung von Wehen, indem es für einen vermehrten Fluss von Kalzium durch Brückenverbindungen zwischen den Zellen und somit für Uteruskontraktionen sorgt. In der Postpartalphase wiederum kommt es in der Plazenta zu einer vermehrten Produktion an Prostaglandinen, welche die Uteruskontraktionen weiter unterstützen und die Ausstoßung der Plazenta fördern (3).

Aufgrund dieser Eigenschaften haben sich PGE<sub>2</sub> und seine Derivate als geeignete Mittel zur Geburtseinleitung herausgestellt. In Österreich ist PGE<sub>2</sub> im Handel als Vaginal-Insert und Vaginaltablette mit dem Wirkstoff Dinoproston (Propess®) verfügbar.

Das zweite in diesem Zusammenhang erwähnenswerte Prostaglandin ist das PGE<sub>1</sub> (Abbildung 3).

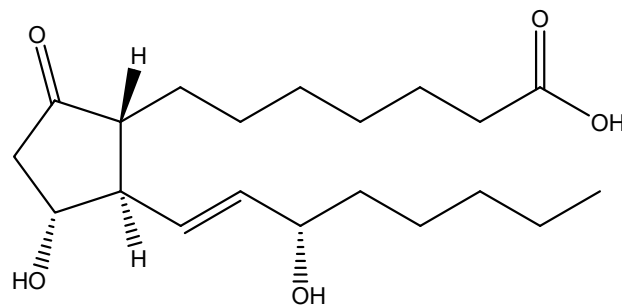


Abbildung 3, Die chemische Struktur von Prostaglandin E1

Im Gegensatz zum PGE<sub>2</sub> bindet PGE<sub>1</sub> nur an drei der EP-Rezeptoren (EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub>), aber nicht an EP<sub>1</sub> (33). Es führt ebenso wie PGE<sub>2</sub> zu den gleichen geburtshilflichen Wirkungen wie der Zervixauflockerung, Dilatation sowie zu verstärkten Uteruskontraktion (34), bei Entzündungsvorgängen jedoch scheint es im Gegensatz zu PGE<sub>2</sub> eine hemmende, protektive Rolle einzunehmen (35-37).

Der Wirkstoff Misoprostol, der ein PGE<sub>1</sub> Analog darstellt, wurde in den 1970er Jahren für die Behandlung von NSAR-bedingten Magen-Ulcera entwickelt – heute jedoch wird er hauptsächlich in der Geburtshilfe in vaginaler und oraler (off label-use) Form zur Geburtseinleitung verwendet (38, 39).

In einer groß angelegten Studie von Hofmeyr et al. 2010 konnte gezeigt werden, dass vaginales Misoprostol mit einer Dosierung über 25µg alle 4 Stunden eine höhere Rate an Geburten innerhalb von 24h und eine geringere benötigte Menge an Oxytocin im Vergleich zu intrazervikalen PGE<sub>2</sub> und Oxytocin aufweist (39). Dies ließ den Schluss zu, dass Misoprostol eine potentere Wirkung in Bezug auf Geburtseinleitungen aufweist als

Dinoproston (PGE<sub>2</sub>), was sich in mehreren Untersuchungen bestätigte (40-42). Besonders die Studie von Wing et al. im Jahr 2013 stellte dann die Basis für die Zulassung des vaginalen Inserts Misodel der Firma Ferring Arzneimittel GmbH dar, welches in unserer Studie verwendet wird (40).

### 1.3 Kindliches Outcome

Um das kindliche Outcome postpartal zu beurteilen gibt es verschiedene Möglichkeiten.

3 Werte haben sich jedoch über die Jahre bewährt und durchgesetzt. Einerseits ist das der sogenannte APGAR-Score, der nach 1min, 5min und 10min postpartal bestimmt wird, der Base Excess und der Nabelarterien pH-Wert (43).

#### 1.3.1 APGAR

Vor mehr als 60 Jahren entwickelte Virginia Apgar ein schnell anwendbares Punktesystem um den klinischen Status eines Neugeborenen zu evaluieren. Sie inkludierte 5 einfach feststellbare Werte: Das Aussehen (Farbe der Haut), den Puls, das Grimassieren (als Marker für die Auslösbarkeit von Reflexen), die Aktivität (Muskeltonus) und die Respiration.

Für jeden dieser Werte werden 0, 1 oder 2 Punkte vergeben und anschließend addiert um die Gesamtpunktzahl zu ermitteln. Die Erhebung der Werte findet in der ersten Minute postpartal statt, sowie in der fünften und zehnten Minute (Tabelle 3) (43).

**Tabelle 3, Der Apgar-Score nach Apgar et al. 1958.**

Parameter	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte
<b>A-Aussehen/Hautfarbe</b>	blau/weiß	Akrozyanose	rosig
<b>P-Puls/Herzaktion</b>	keine	<100/min	>100/min
<b>G-Grimassieren/Reflexe</b>	keine	Verziehen des Gesichts	Schreien
<b>A-Aktivität/Muskeltonus</b>	Schlaff	Träge Flexion	Aktive Bewegung
<b>R-Respiration</b>	Keine	Langsam/unregelmäßig	ungestört

Für die Auswertung gilt: Ein 1min APGAR-Wert von 8-10 Punkten ist als gut zu bewerten, 5-7 Punkte stellen eine Beeinträchtigung dar und 0-4 Punkte eine schwere Beeinträchtigung (9). Die Verwendung des APGAR-Scores fand weite Verbreitung über Jahrzehnte, jedoch geriet er in den letzten Jahren in Diskussion, da er keine alleinige Auskunft über das neurologische Outcome geben kann oder nicht allein zur Diagnosestellung einer Asphyxie reicht (44, 45). Für diese Nutzung war der APGAR-Score aber auch nicht erfunden worden. Vielmehr gilt seine Aussagekraft der kindlichen Sterblichkeit, bzw. dem Überleben (46-48).

Er stellt eine standardisierte, praktische Methode dar um den Zustand eines Neugeborenen zu beurteilen.

### **1.3.2 Nabelarterien-pH-Wert**

Um bei dem frisch geborenen Säugling den Säure-Basen Haushalt festzustellen wird Blut aus der Nabelschnurarterie des an der entwickelten Plazenta befindlichen Teils entnommen und eine Blutgasanalyse ausgeführt.

Die Ergebnisse lassen bei einer Azidose einen direkten Rückschluss auf eine bei Geburt durchgemachte Hypoxie zu, und sind somit ein guter Wert um Prognosen zu stellen.

Optimale Werte für Neugeborene sollten bei pH-Werten  $\geq 7,30$  zu liegen kommen. Bei pH-Werten zwischen 7,29 bis 7,20 sollte das Neugeborene unter Kontrolle stehen und bei Werten darunter und schlechtem klinischen Zustand einem Neonatologen übergeben werden (3).

### **1.3.3 Base-excess**

Der Base-excess wird wie der Nabelarterien pH-Wert direkt nach der Geburt aus dem Blut der Nabelschnurarterie des an der entwickelten Plazenta befindlichen Teils mittels einer Blutgasanalyse bestimmt.

Er stellt ein hilfreiches Mittel dar, um bei einem niedrigen pH-Wert zwischen respiratorischer und metabolischer Azidose zu unterscheiden (3).

## 1.4 Zielsetzung

In der Europäischen Union gibt es seit den letzten Jahrzehnten eine soziale Entwicklung die zeigt, dass Frauen bei Geburt ihres ersten Kindes immer älter werden (49). Aufgrund dessen und des damit erhöhten Risikos für fetale Komplikationen (bereits am Geburtstermin oder bei Terminüberschreitung) wird häufig eine frühzeitige Geburtseinleitung veranlasst (50, 51).

Dies hat zur Folge, dass häufiger eine unreife Zervix vorgefunden wird, welche ein effektiveres Medikament benötigt, aber unter der Rücksicht auf einen möglicherweise weniger belastbaren Feten. Da sich Misoprostol in Vorstudien als potenterer Wirkstoff im Vergleich zu Dinoproston zur Geburtseinleitung erwiesen hat, liegt die Frage nahe, ob bei älteren Frauen mit unreifer Zervix ein vaginal verabreichtes Misoprostol die bessere und sicherere Einleitung darstellt (39-42).

Unsere Fragen lauten daher: Kommt es bei Patientinnen über 35 Jahren bei der Einleitung mit Misoprostol-Insert zu einer höheren Häufigkeit an Geburten innerhalb von 24 Stunden als bei der Einleitung mit einem Dinoproston-Insert und wie ist der Vergleich im fetalen Outcome?

Die gesammelten Daten beinhalten das mütterliche Alter, den body mass index (berechnet mit  $((\text{Gewicht in kg}) / (\text{Körpergröße in m})^2)$ ), die Parität, den Membranstatus, die Schwangerschaftswoche, den möglichen Gestationsdiabetes und den modifizierten Bishop-Score. Des Weiteren enthalten die Datensätze die Zeit- und den Modus der Geburt (vaginal, instrumentell unterstützt, Sectio), notwendige Oxytocingaben oder Tokolysen sowie kindliche Informationen wie den APGAR-Score und den Nabelarterien-pH-Wert.

Zu erwarten sind bei der Patientinnengruppe mit Misoprostol-Insert kürzere Geburtszeiten, jedoch mehr notwendige Tokolysen und höhere Sectioraten. Bei der Patientinnengruppe die Dinoproston-Inserts zur Einleitung erhielten erwarten wir uns längere Geburtszeiten, weniger Tokolysen und mehr Syntocinongaben.

Bezüglich des fetalen Outcomes erwarten wir uns ähnliche Ergebnisse.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienkohorte

Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Studie am Kepler Universitätsklinikum Linz in Oberösterreich mit 2 Kohorten: Kohorte **M** (Misoprostol) und Kohorte **D** (Dinoproston). Insgesamt wurden die Daten von 219 Patientinnen, davon 109 in der Kohorte M und 110 in der Kohorte D und deren Kinder ausgewertet.

Um in etwa gleich große Gruppen zu erhalten (bessere Vergleichbarkeit) wurden für die Kohorte M Patientinnen im Zeitraum zwischen 01.05.2014 – 31.12.2016 bearbeitet, für die Kohorte D zwischen 01.01.2013 – 31.12.2015.

Die Selektion der Patientinnen über die Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte mittels Suche in der elektronischen Datenbank (KIM System) des Kepler Universitätsklinikum Linz, Med Campus 4.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Frauen mit einer Einlingsschwangerschaft über 35 Jahren, die eine einmalige Einleitung mit Misoprostol oder Dinoproston in der  $\geq 36+0$  Schwangerschaftswoche am Kepler Universitätsklinikum Linz erhielten. Das Gestationsalter wurde nach dem Beginn der letzten Regelblutung errechnet und gegebenenfalls über die Scheitel-Steiß-Länge korrigiert.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit PPROM (preterm premature rupture of membranes) oder  $< 36+0$  Schwangerschaftswoche, mütterlichem Alter unter 35 Jahren, body mass index  $> 50$  (Körpergewicht in kg / (Körpergröße in m)<sup>2</sup>), Patientinnen mit vorangegangenen Kaiserschnitten oder anderen Uterusnarben, Mehrfacheinleitungen, zusätzlicher Prostagabgabe oder physikalische Einleitungen. Des Weiteren wurden Patientinnen ausgeschlossen bei denen eine fetale Fehlbildung festgestellt werden konnte oder eine Einleitung aufgrund eines intrauterinen Fruchttods stattfand, um das kindliche Outcome nicht zu verfälschen.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden unvollständige Datensätze bei denen die essentiellen Parameter fehlen.

## **2.1.2 Benutzte Medikamente**

### **2.1.2.1 Misodel® (Misoprostol)**

Bei Misodel® handelt es sich um ein synthetisches Prostaglandin E1 vaginal-Insert mit dem Wirkstoff Misoprostol (200µg) des Herstellers Ferring Arzneimittel GmbH.

Das Insert gibt 24h lang eine kontrollierte Menge (ca 7µg/h) an Misoprostol ab und ist nach dem Einführen jederzeit entfernbar. Der aktive Wirkstoff befindet sich in einem nicht biologisch abbaubaren Hydrogelpolymer innerhalb eines gewebten Rückholbandes (52, 53).

### **2.1.2.2 Propess® (Dinoproston)**

Propess®, ein Medikament des Herstellers Ferring Arzneimittel GmbH, zählt zu den synthetischen Prostaglandin E2 Analogien und enthält den Wirkstoff Dinoproston (10mg). Dieser befindet sich in einem Hydrogelpolymer welches in einem gewebten Rückholband fixiert ist, aus welchem ca 0,3mg Dinoproston pro Stunde über einen Zeitraum von 24h freigesetzt wird (52, 53).

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Ethikkommission**

Der Ethikantrag für die Bearbeitung von klinischen Daten des Kepler Universitätsklinikums Linz für eine retrospektive Studie zum Vergleich des klinischen Benefits von Misoprostol und Dinoproston bei vaginaler Verabreichung im Rahmen der Geburtseinleitung wurde am 27.01.2015 gestellt und das Votum von der Ethikkommission des Landes Oberösterreich gewährt.

Am 19.11.2018 wurde um Verlängerung dieses Votums angesucht welche bewilligt wurde.

## **2.2.2 Insert Einlage und Liegedauer**

Die Patientinnengruppe M erhielt ein vaginales 200mg Misoprostol-Insert, die Patientinnengruppe D ein 10mg Dinoproston-Insert. Diese wurden mit (falls benötigt) einem wasserbasierten Gleitgel in der posterioren vaginalen Fornix platziert. Entfernt wurde das Insert bei Beginn der aktiven Eröffnungsphase (definiert durch 3 oder mehr Wehen innerhalb von 10 Minuten die mindestens 45 Sekunden dauern und eine mittlere oder verbesserte Qualität aufweisen die zu Veränderungen der Zervix führen, oder das Erreichen einer 4cm Öffnung mit einer Häufigkeit an Wehen (40) ) oder nach 24 Stunden Liegedauer.

Bei beiden Gruppen wurde eine mindestens 30minütige Pause zwischen Entfernen des Inserts und dem Start einer intravenösen Oxytocingabe eingehalten.

## **2.2.3 Statistische Methoden**

Alle Datensätze der kontinuierlichen Variablen wurden auf Normalverteilung geprüft (Test auf Normalverteilung: Kolmogorov-Smirnov mit Lilliefors-Signifikanzkorrektur, Fehler Typ I = 10%). Die Variablen mit normalverteilten Datensätzen wurden zwischen den beiden Kohorten (Dinoproston vs. Misoprostol) durch den t-Test für unabhängige Proben verglichen (Test auf Varianzhomogenität: Levene-Test, Fehler Typ I = 5%), für die nicht normalverteilten Datensätze wurde der exakte Mann-Whitney-Test U-Test verwendet.

Die kategorialen Variablen wurden entweder durch den Fisher's Exact-Test oder durch den exakten Chi-Quadrat-Test (mit angepassten Residuen) verglichen.

Für die Ermittlung der Einflussfaktoren, die ein günstiges Ergebnis der Geburtseinleitung (sogenannter Benefit) mit sich bringen, wurde eine logistische Regressionsanalyse (einschließlich eines schrittweisen Vorwärtsverfahrens basierend auf dem Likelihood-Ratio-Ansatz) unter Verwendung der folgenden abhängigen Variablen durchgeführt: Medikation (Dinoproston) / Misoprostol), Alter, BMI vor der Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche, Parität, modifizierter Bishop-Score und vorzeitiger Blasensprung.

Der Fehler Typ-I wurde nicht auf Mehrfachtestung angepasst. Daher sind die Ergebnisse der Inferenzstatistik nur beschreibend. Die statistische Analyse wurde mit dem Open Source R statistical software package in der Version 3.4.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt.

#### **2.2.4 Ziele**

Unsere Hauptzielgröße stellte die **Anzahl an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden** im Vergleich zwischen den beiden Kohorten (Kohorte M und Kohorte D) dar (sogenannter Benefit). Definiert wurden die vaginalen Geburten als Entbindungen die auf dem vaginalen Weg stattgefundenen haben, Forceps-Entbindungen und Vakuumextraktionen somit eingeschlossen.

Als Nebenziele legten wir den Fokus auf das Zeitintervall zwischen Vaginalinserteinlage bis zur vaginalen Geburt, das Zeitintervall zwischen Vaginalinserteinlage bis zur Geburt, das Zeitintervall zwischen Vaginalinserteinlage bis Wehenbeginn und das Zeitintervall zwischen Vaginalinserteinlage bis zum Verstreichen des Muttermundes.

Weitere Nebenziele stellen die Anzahl an Sectiones und Notsectiones 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage dar, sowie die Rate an benötigten Akuttokolysen und der Oxytocin Bedarf.

In Bezug auf das kindliche Outcome wurde der 5min APGAR-Score zum Vergleich sowie der Nabelarterien pH-Wert und der Base-Excess herangezogen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienkohorte

Insgesamt wurden **219** Patientinnen in die retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen.

Vom Gesamtkollektiv (n=222) wurden 3 Fälle der Kohorte Dinoproston aufgrund eines Ausschlusskriteriums (Geburt vor der 34. SSW) aus dem Datenfile gelöscht.

Im letztlich eingeschlossenen Studienkollektiv fanden insgesamt **109** Geburtseinleitungen (Kohorte **M** im Zeitraum von 01.05.2014 – 31.12.2016) mittels synthetischem Prostaglandin E1 vaginal-Insert mit dem Wirkstoff Misoprostol (200µg) und **110** Geburtseinleitungen (Kohorte **D** im Zeitraum von 01.01.2013 – 31.12.2015) mittels synthetischem Prostaglandin E2 Analog mit dem Wirkstoff Dinoproston (10mg) statt.

### 3.2 Mütterliche Daten

Die Auswertung der Daten der 219 Patientinnen, davon 109 in der Kohorte M und 110 in der Kohorte D, ergab folgende Ergebnisse.

#### 3.2.1 Demografische Werte

In der Kohorte M lag das mittlere **Alter** bei der Geburt bei 38,10 ( $\pm 2,22$ ) Jahren, welches annähernd gleich hoch ist wie in der Kohorte D, die ein mittleres Alter von 37,94 ( $\pm 2,74$ ) aufwies (p=0,21) (Tabelle 4). (Mit dem Hinweis, dass nur Frauen im Alter von  $\geq 35$  Jahren bei Geburt in die Studie inkludiert wurden)

Der durchschnittliche **BMI** der Patientinnen in der Kohorte M kam bei 25,10 ( $\pm 6,12$ ) zu liegen. Die Kohorte D hatte mit 25,45 ( $\pm 5,07$ ) gleich hohe Werte (p=0,196).

Die **Parität** gestaltet sich ebenso ähnlich in den zwei Gruppen – Die Kohorte M wies im Mittel eine Parität von 2,17 ( $\pm 1,33$ ) auf, die Kohorte D einen Mittelwert von 2,29 ( $\pm 1,36$ ) (p=0,5).

Die Anzahl an Nullipara lag in der Kohorte M bei n=43 (39,4%) und in der Kohorte D bei n=39 (35,5%) (p=0,578).

Bezüglich der **Schwangerschaftswoche**, in der die beiden Gruppen eingeleitet wurden, zeigen sich ähnliche Ausgangsverhältnisse mit 40,47 ( $\pm 1,17$ ) in Kohorte M und 40,24 ( $\pm 1,18$ ) in der Kohorte D (p=0,232).

Der **modifizierte Bishop-Score** (der direkt vor Einsetzen des Vaginalinserts ermittelt wurde) weiste in der Kohorte M ein signifikant geringeres Mittel von 2,08 ( $\pm 1,71$ ) im Vergleich zur Kohorte D mit 3,03 ( $\pm 2,04$ ) auf (Tabelle 4). Errechnet wurde dieser über den Portiostand, die Portiolänge, die Portiokonsistenz, die Weite des Muttermunds und den Höhenstand des vorangehenden Teils (p=0,001).

**Tabelle 4, Demografische Werte der Patientinnen.** (die Daten werden im Mittelwert und mit der mittleren Standardabweichung  $\pm$  angegeben) \*P-Wert bestimmt durch den Mann-Whitney-U. °P-Wert bestimmt durch den asymptotischen MWU-Test. "P-Wert bestimmt durch den exakten Test nach Fischer.

<b>Demografische Werte</b>	<b>Kohorte M (n=109)</b>	<b>Kohorte D (n=110)</b>	<b>p-Wert*/°/"</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	38,10 $\pm$ 2,22	37,94 $\pm$ 2,74	0,21*
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,10 $\pm$ 6,12	25,45 $\pm$ 5,07	0,196*
<b>Parität</b>	2,17 $\pm$ 1,33	2,29 $\pm$ 1,36	0,5*
<b>Schwangerschaftswoche</b>	40,47 $\pm$ 1,17	40,24 $\pm$ 1,18	0,232°
<b>Nullipara (n)</b>	43 (39,4%)	39 (35,5%)	0,578"
<b>Modifizierter Bishop-Score</b>	2,08 ( $\pm 1,71$ )	3,03 ( $\pm 2,04$ )	<b>0,001*</b>

### 3.2.2 Gestosen und Diabetes

Die Kohorten weisen eine geringfügig unterschiedliche Anzahl (insignifikant) an **Gestosen** auf. Bei der Kohorte M litten 4,6% (n=5) an einer diagnostizierten Gestose, bei der Kohorte D waren es 6,4% (n=7) (p=0,768).

Bezüglich eines diagnostizierten **Diabetes** (jegliche Typen miteingeschlossen) finden sich in der Kohorte M 19,4% (n=20) Patientinnen, in der Kohorte D nur 15,7% (n=17) (p=0,587) (Tabelle 5).

**Tabelle 5, Gestosen und Diabetes Rate der Patientinnen.** (die Daten werden im Mittelwert angegeben)

\*P-Wert bestimmt durch den exakten-Test nach Fisher.

	<b>Kohorte M (n=109)</b>	<b>Kohorte D (n=110)</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Gestosen</b>	5 (4,6%)	7 (6,4%)	0,768
<b>Diabetes</b>	20 (19,4%)	17 (15,7%)	0,587

### 3.2.3 Geburtseinleitungsindikationen

Der häufigste Geburtseinleitungsgrund beider Kohorten war die **Geburtsterminüberschreitung** (Gesamt=38,8%), die etwas häufiger in der Kohorte M mit 45 Patientinnen (41%) und 40 Patientinnen (36%) in der Kohorte D vorliegt (p=**0,013** für alle Einleitungsindikationen (kategorisiert)).

Gefolgt wird dieser vom vorzeitigen **Blasensprung (PROM)** (Gesamt=28,3%) mit 23 Patientinnen (21%) in der Kohorte M und 39 Patientinnen (35,5%) in der Kohorte D, welche eine starke Differenz zwischen den beiden Gruppen aufweist.

Weitere Einleitungsgründe beider Kohorten waren die Makrosomie des Kindes, welche häufiger in der Kohorte M (8,3%) im Vergleich zur Kohorte D (3,6%) zu finden ist.

Gestosen als Geburteinleitungsgrund kamen in der Kohorte M mit 4,6% und Kohorte D mit 6,4% geringfügig seltener vor, dafür gilt dies für den Gestationsdiabetes umgekehrt mit 4,6% in Kohorte M und nur 1,8% in Kohorte D.

Ebenfalls erwähnenswerte Unterschiede finden sich bei der Plazentainsuffizienz. Dieser wurde in der Kohorte M zu 7,3% als Einleitungsgrund genannt, in der Kohorte D nur zu 1,8% (Tabelle 6).

Die Weiteren Geburtseinleitungsgründe weisen in ihrer Häufigkeit keine großen Differenzen zwischen den Gruppen auf und sind in Tabelle 6 vollständig zu finden. Es wurde für alle Geburtseinleitungsindikationen (kategorisiert) zusammen ein p-Wert mittels dem exakten Chi-Quadrat Test ermittelt (**p=0,013**).

**Tabelle 6, Geburtseinleitungsgründe.** Eine Auflistung nach den Indikationshäufigkeiten. (die Daten werden im Mittelwert angegeben)

<b>Geburtseinleitungsindikation</b>	<b>Kohorte M (n=109)</b>	<b>Kohorte D (n=110)</b>
<b>Terminüberschreitung</b>	45 (41%)	40 (36,4%)
<b>Preterm rupture of Membranes</b>	23 (21,1%)	39 (35,5%)
<b>Makrosomie</b>	9 (8,3%)	4 (3,6%)
<b>Gestosen</b>	5 (4,6%)	7 (6,4%)
<b>Gestationsdiabetes</b>	5 (4,6%)	2 (1,8%)
<b>Plazentainsuffizienz</b>	8 (7,3%)	2 (1,8%)
<b>Maternales Alter</b>	3 (2,8%)	0 (0%)
<b>Polyhydramnion</b>	2 (1,8%)	3 (2,7%)
<b>Small for gestational age</b>	1 (0,9%)	4 (3,6%)
<b>Wunsch</b>	0 (0%)	3 (2,7%)
<b>Pathologisches CTG</b>	1 (0,9%)	3 (2,7%)
<b>Pruritus</b>	0 (0%)	2 (1,8%)
<b>Maternale Beschwerden</b>	2 (1,8%)	0 (0%)
<b>Fetale Fehlbildung</b>	1 (0,9%)	1 (0,9%)
<b>Hypertonie</b>	1 (0,9%)	0 (0%)
<b>Diabetes mellitus</b>	1 (0,9%)	0 (0%)
<b>Auffällige Dopplermessung</b>	1 (0,9%)	0 (0%)
<b>Blutung</b>	1 (0,9%)	0 (0%)

### 3.3 Geburtsbezogene Daten

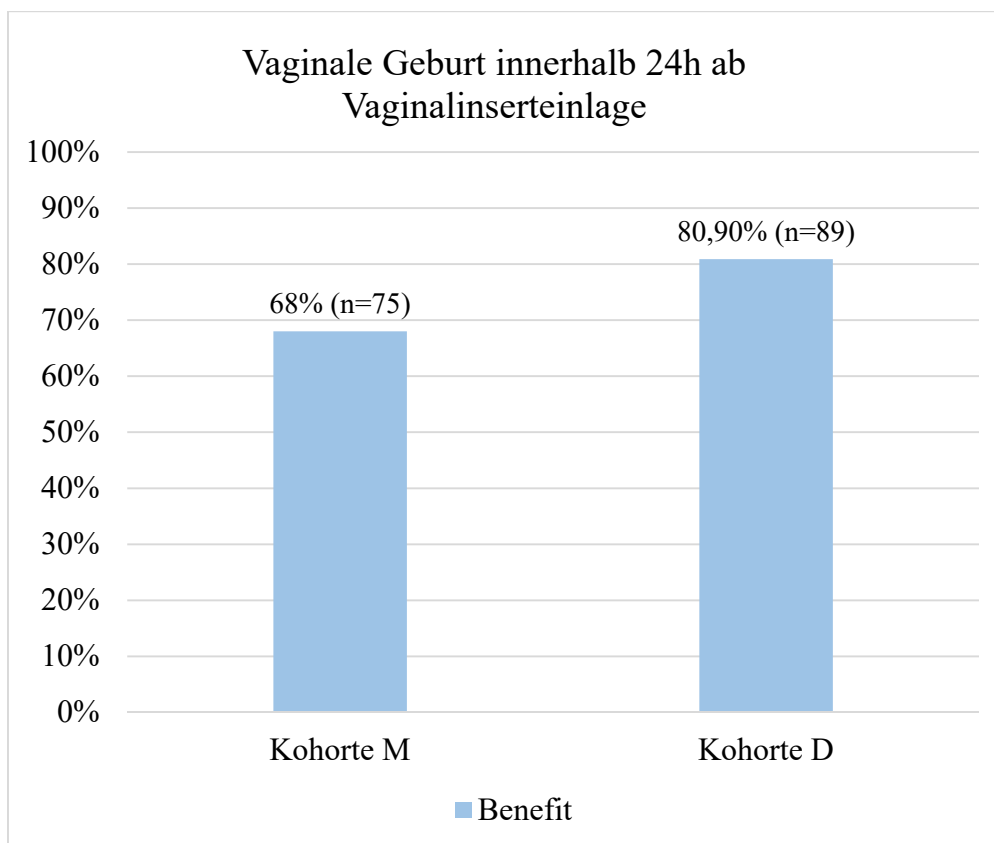
#### 3.3.1 Zielparameter

Unsere Hauptzielgröße stellte die Anzahl an vaginalen Geburten innerhalb 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage (sog. Benefit) im Vergleich zwischen den beiden Gruppen dar.

Bei 219 Patientinnen, davon 109 in der Kohorte M (Misoprostol) und 110 in der Kohorte D (Dinoproston) ergab sich folgendes Ergebnis:

In der Kohorte D mit 80,9% (n=89) kam es signifikant häufiger zur vaginalen Geburt innerhalb 24 Stunden als in der Kohorte M mit 68,8% (n=75) ( $p=0,044$ ) (Abbildung 4).

Dieses Resultat ist gegensätzlich zu unserer Annahme und wird später diskutiert.



**Abbildung 4, Benefit.** Der Prozentanteil an Patientinnen, bei denen eine vaginale Geburt innerhalb von 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage stattfand ist höher in der Kohorte D.

In der logistischen Regressionsanalyse stellte sich die Wahl des Präparates (Misoprostol oder Dinoproston) als **kein** Einflussfaktor für die vaginale Geburt innerhalb von 24 Stunden ( $p=0,626$ ) heraus.

Einen signifikanten Einfluss auf den Benefit zeigte jedoch die Anzahl an Paritäten ( $p=0,023$ ), der modifizierte Bishop-Score ( $p=0,001$ ) und der vorzeitige Blasensprung ( $p=0,018$ ) (Tabelle 7).

**Tabelle 7, Einflussfaktoren auf den Benefit.** Gezeigt werden die möglichen Einflüsse (berechnet mittels Regressionsanalyse) auf die vaginale Geburt innerhalb 24 Stunden ab Vaginalinserteinlage. (B zeigt den Determinationskoeffizienten)

<b>Einflussfaktor</b>	<b>B</b>	<b>Standardfehler</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Vaginalinsert (Misoprostol vs Dinoproston)</b>	0,181	0,370	0,626
<b>Parität (Anzahl)</b>	0,364	0,160	<b>0,023</b>
<b>Modifizierter Bishop-Score</b>	0,368	0,111	<b>0,001</b>
<b>Vorzeitiger Blasensprung (nein vs ja)</b>	1,288	0,544	<b>0,018</b>

### 3.3.2 Zeitintervalle

Die Zeitspanne von Vaginalinserteinlage bis Wehenbeginn zeigte in der Misoprostol Kohorte Mittelwerte von 517,10min ( $\pm 357,38$ ) im Vergleich zur Dinoproston Kohorte mit 526,75min ( $\pm 442,78$ ) ( $p=0,665$ ).

Die Dauer von Vaginalinserteinlage bis zum Verstreichen des Muttermundes war deutlich kürzer (jedoch insignifikant) in der Kohorte M mit Werten von Durchschnittlich 714,64min ( $\pm 428,71$ ) als in der Kohorte D mit Werten von 811,71min ( $\pm 515,23$ ) ( $p=0,260$ ).

Die Dauer der Vaginalinserteinlage bis zur vaginalen Geburt war mit einem Mittelwert von 731,61min ( $\pm 450,43$ ) in der Kohorte M kürzer als mit 854,42min ( $\pm 536,19$ ) in der Kohorte D ( $p=0,122$ ).

Ein gleiches Bild zeigte sich beim Zeitintervall von Vaginalinserteinlage bis Geburt mit 802,34min ( $\pm 497,26$ ) in der Kohorte M und 872,38min ( $\pm 527,72$ ) in der Kohorte D ( $p=0,273$ ).

Insgesamt kam es also mit dem Misoprostol-Vaginalinsert schneller zum Geburtsbeginn sowie zur Geburt als mit dem Dinoproston-Vaginalinsert (Tabelle 8).

**Tabelle 8, Zeitintervalle.** Die Tabelle zeigt eine Auflistung der Dauer von Vaginalinserteinlage bis zum Geburtsbeginn bzw Geburt in Minuten (die Daten werden im Mittelwert angegeben). \*p-Wert bestimmt durch den exakten Mann-Whitney-U-Test.

<b>Zeitintervalle(min)</b>	<b>Kohorte M (n=109)</b>	<b>Kohorte D (n=110)</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Vaginalinserteinlage bis Wehenbeginn</b>	517,10 ( $\pm 357,38$ )	526,75 ( $\pm 442,78$ )	0,665
<b>Vaginalinserteinlage bis Muttermund verstrichen</b>	714,64 ( $\pm 428,71$ )	811,71 ( $\pm 515,23$ )	0,260
<b>Vaginalinserteinlage bis zur vaginalen Geburt</b>	731,61 ( $\pm 450,43$ )	854,42 ( $\pm 536,19$ )	0,122
<b>Vaginalinserteinlage bis Geburt</b>	802,34 ( $\pm 497,26$ )	872,38 ( $\pm 527,72$ )	0,273

### 3.3.3 Interventionen

Die Rate an Patientinnen mit Oxytocinbedarf war in der Kohorte die ein Misoprostol-Vaginalinsert erhielt deutlich geringer mit 24,8% (n=27) als in der Kohorte mit dem Dinoproston Präparat mit 36,7% (n=40) ( $p=0,078$ ).

Akuttokolysen fanden signifikant häufiger in der Kohorte M mit 25,7% (n=28) statt als in der Kohorte D mit 13,6% (n=15) ( $p=0,028$ ) (Tabelle 9).

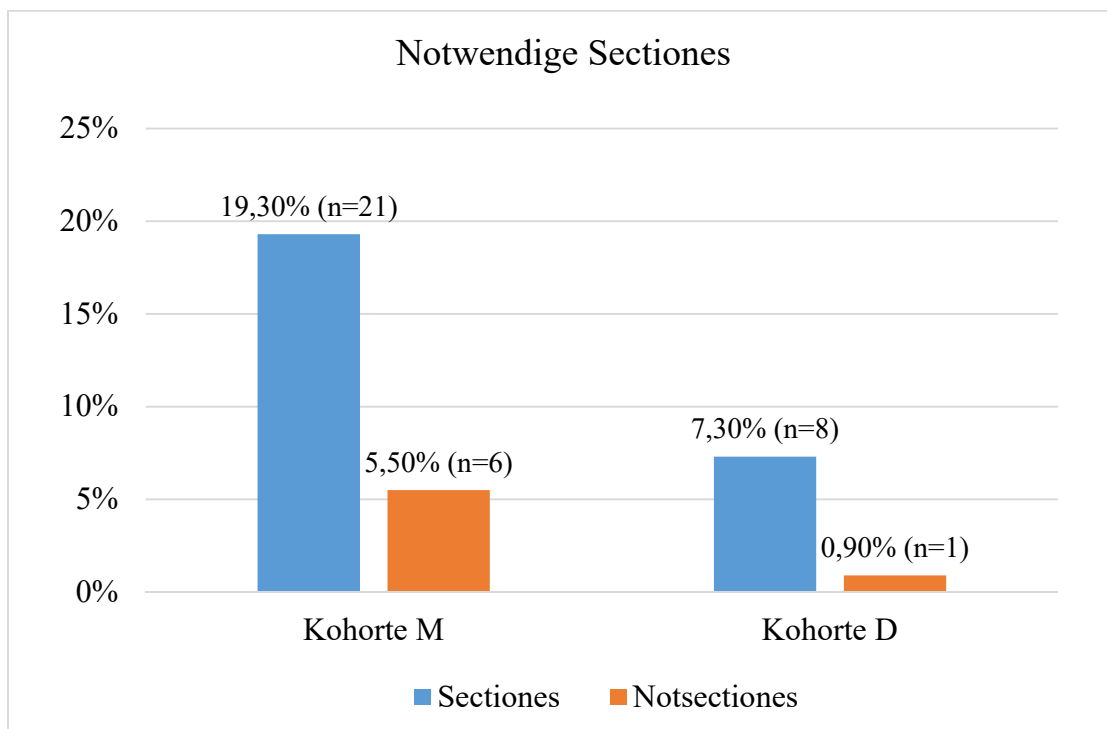
Die Häufigkeit an Sectiones und Notsectiones innerhalb von 24h nach Vaginalinserteinlage lag höher in der Kohorte M als in der Kohorte D. In der Gruppe mit dem Misoprostol-

Vaginalinsert kam es mit 19,3% (n=21) signifikant öfter zu einer Sectio als in der Gruppe mit dem Dinoproston-Vaginalinsert mit 7,3% (n=8) ( $p=0,01$ ).

Die Rate an Notsectiones zeigt nicht so einen großen Unterschied zwischen den Gruppen, ist jedoch trotzdem gering höher in der Kohorte M mit 5,5% (n=6) als in der Kohorte D mit 0,9% (n=1) ( $p=0,065$ ) (Abbildung 5).

**Tabelle 9, Interventionen.** Die Tabelle zeigt den Vergleich der Anzahl an Interventionen zwischen den Gruppen. °Rate an Sectiones und Notsectiones innerhalb 24h nach Vaginalinserteinlage \*p-Wert bestimmt durch den exakten Test nach Fisher.

<b>Interventionen</b>	<b>Kohorte M (n=109)</b>	<b>Kohorte D (n=110)</b>	<b>p-Wert*</b>
<b>Oxytocinbedarf</b>	27 (24,8%)	40 (36,7%)	0,078
<b>Akuttokolyse</b>	28 (25,7%)	15 (13,6%)	<b>0,028</b>
<b>Sectio°</b>	21 (19,3%)	8 (7,3%)	<b>0,010</b>
<b>Notsectio°</b>	6 (5,5%)	1 (0,9%)	0,065

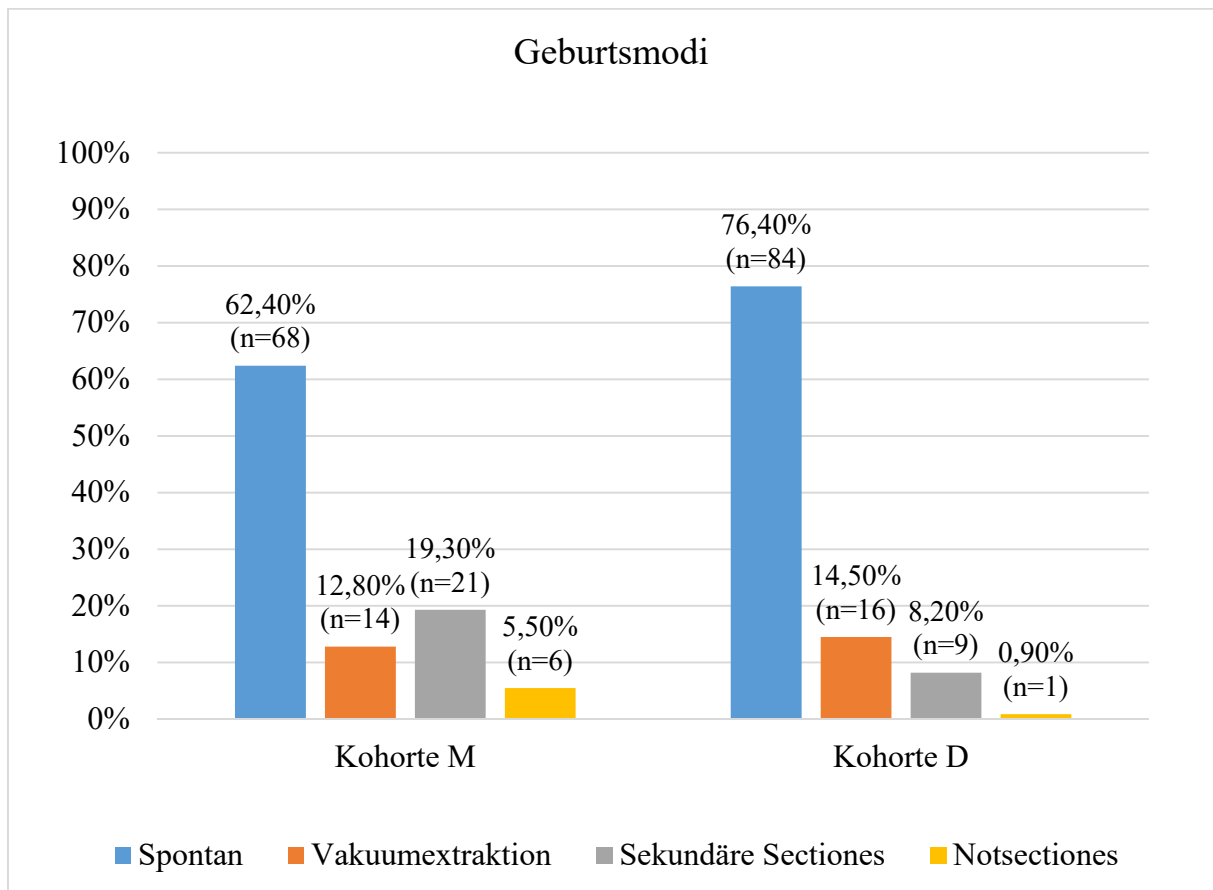


**Abbildung 5 Anteil an notwendigen Sectiones bzw Notsectiones innerhalb von 24h nach Vaginalinserteinlage.** Der Prozentanteil an Patientinnen, bei denen eine Sectio bzw Notsectio durchgeführt werden musste ist deutlich höher in der Kohorte M.

### 3.3.4 Geburtsmodus

Die Geburtsmodi der Kohorte M lassen sich wie folgt aufteilen - es kam in 62,4% (n=68) zur Spontangeburt, Vakuumextraktionen fanden zu 12,8% (n=14) statt, sekundäre Sectiones waren mit 19,3% (n=21) vertreten und Notsectiones wurden in 5,5% (n=6) durchgeführt.

In der Kohorte D liegt die Verteilung höher zugunsten der Spontangeburt mit 76,4% (n=84), Vakuumextraktionen fanden in etwa gleich häufig mit 14,5% (n=16) statt, sekundäre Sectiones waren deutlich seltener mit 8,2% (n=9) und nur 0,9% Notsectiones (n=1) (Abbildung 6). Es wurde für alle Geburtsmodi zusammen ein p-Wert mittels exaktem Chi-Quadrat Test bestimmt ( $p=0,015$ ).



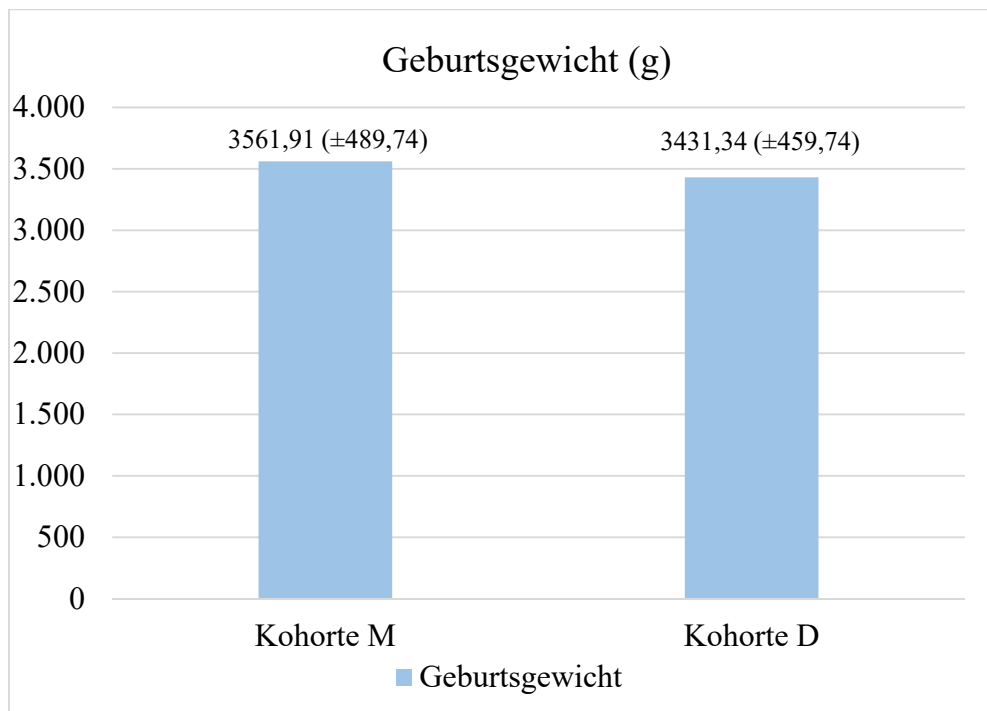
**Abbildung 6. Geburtsmodi.** Gezeigt werden die Verhältnisse der vorgekommenen Geburtsmodi in Prozent. In der Kohorte D kam es häufiger zur Spontangeburt als in der Kohorte M.

### 3.4 Kindliche Daten / Fetales Outcome

Um das fetale Outcome zu bestimmen haben wir den Nabelarterien pH-Wert, den Base-Excess und den 5min APGAR-Score verwendet.

#### 3.4.1 Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht der Kinder zwischen den zwei Gruppen unterschied sich signifikant. In der Kohorte M (Misoprolol) waren die Kinder im Durchschnitt mit 3561,91g ( $\pm 489,74$ ) etwas schwerer als die Kinder der Kohorte D (Dinoproston) mit durchschnittlich 3431,34g ( $\pm 459,74$ ) ( $p=0,043$ ) (Abbildung 7).



**Abbildung 7, Geburtsgewicht (g).** Gezeigt wird der Mittelwert des Geburtsgewichts für beide Kohorten. (die Daten werden mit der mittleren Standardabweichung  $\pm$  angegeben)

#### 3.4.2 Nabelarterien pH-Wert

Als einer der Faktoren zur Bestimmung des fetalen Outcomes wurde Blut aus der Nabelarterie des an der entwickelten Plazenta befindlichen Teils direkt nach der Geburt entnommen und der pH-Wert gemessen.

Es ergaben sich keine Unterschiede zwischen der Kohorte M und der Kohorte D in Bezug auf den mittleren gemessenen Nabelarterien pH-Wert direkt nach Geburt ( $p=0,796$ ).

Bei der Kohorte M fand sich ein durchschnittlicher Wert von 7,25pH ( $\pm 0,07$ ) sowie ein Wert von 7,25pH ( $\pm 0,08$ ) bei der Kohorte D (Abbildung 8).

Zwei Kinder der Kohorte D kamen mit Nabelarterien pH-Werten unter 7,1 zu liegen.

Eines davon mit einem pH-Wert von 7,06 und einem APGAR-5-Score von 10, das Andere mit 7,0 und einem APGAR-5-Score von 1 (Asphyxie).

In der Kohorte M wurde ebenso ein Fall mit einem pH-Wert von 7,08 und einem APGAR-5-Score von 9 gemessen.

### **3.4.3 Base-Excess**

Um einen weiteren Faktor für das fetale Outcome zu bestimmen ermittelten wir den Base-Excess der Neugeborenen aus dem Nabelarterienblut des an der entwickelten Plazenta befindlichen Teils direkt nach der Geburt.

Die Analyse der beiden Gruppen brachte ähnliche Ergebnisse – Die Kohorte M hatte im Durchschnitt nur leicht niedrigere Werte mit  $-4,82\text{mmol/l}$  ( $\pm 3,84$ ) als die Kohorte D mit  $-5,52\text{mmol/l}$  ( $\pm 2,99$ ) ( $p=0,22$ ) (Abbildung 8).

### **3.4.4 APGAR-5-Score**

Der APGAR-5-Score der beiden Gruppen zeigten mit einem Median von 10 (Kohorte M  $\pm 0,58$ , Kohorte D  $\pm 1,44$ ) keinen Unterschied und volle Punktzahl ( $p=0,733$ ) (Abbildung 8).

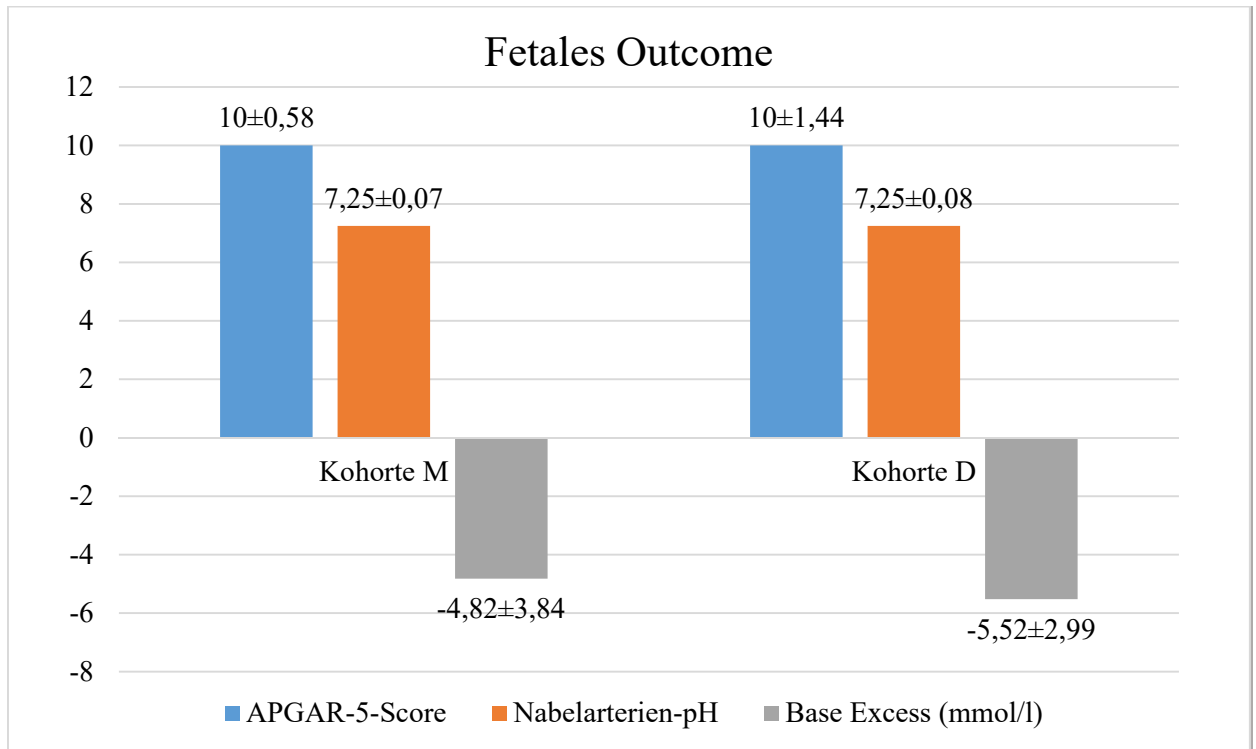
In der Kohorte D fanden sich zwei Kinder die einen Score von 1 aufwiesen.

Eines davon mit einem Nabelarterien-pH-Wert von 7,24 (Anpassungsstörung), das andere Kind mit einem Nabelarterien-pH-Wert von 7,0 (Asphyxie).

Ein APGAR-5-Score von 5 war ein Mal vertreten und ein Wert von 6 zwei Mal, wobei alle diese Kinder einen Nabelarterien-pH-Wert von  $\geq 7,1$  aufwiesen.

Alle anderen Neugeborenen dieser Kohorte hatten einen Score von  $\geq 8$ .

In der Kohorte M lag der niedrigste APGAR-5-Score bei 6 (n=1) und einem gleichzeitigem Nabelarterien-pH-Wert von 7,25 (Anpassungsstörung), die anderen Kinder kamen mit Werten von  $\geq 8$  zu liegen.



**Abbildung 8, Fetales Outcome.** Gezeigt werden die Parameter für die Bestimmung des fetalen Outcomes. Der APGAR-5-Score wurde 5min nach Geburt über 5 Parameter (s.o) bestimmt und mit je 0-2 Punkten bewertet. Der Nabelarterien-pH und der Base Excess wurden durch eine Blutabnahme aus der Nabelschnurarterie des an der entwickelten Plazenta befindlichen Teils direkt nach Geburt gemessen. (die Daten werden mit der mittleren Standartabweichung  $\pm$  angegeben)

## 4 Diskussion

### **4.1 Größerer Benefit bei Dinoproston bei ungleicher Ausgangslage**

Unsere Hauptzielgröße war der Vergleich der Anzahl an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden nach Vaginalinserteinlage, zwischen der Kohorte M (Misoprostol) und der Kohorte D (Dinoproston), bei Frauen über 35 Jahren.

Da die großangelegte Studie von Wing et al. 2013 einen deutlichen Benefit in Richtung des Misoprostol Präparates (kürzeres Intervall bis zur vaginalen Geburt, zum Geburtsbeginn und niedriger Bedarf an Oxytocin) zeigte, jedoch Mayer et al. 2016 diesen Vorteil (bei ungleich verteilten Ausgangsfaktoren zur Begünstigung einer schnellen Entbindung) nicht bestätigen konnte, war unklar, ob wir diesen positiven Effekt wiederholt auch bei Frauen über 35 Jahren in unserer Studie sehen würden (40, 54).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten mehr vaginale Geburten innerhalb 24 Stunden in der Dinoproston Kohorte. Dies deckt sich nicht mit Wing et al., weist aber Ähnlichkeiten zu den Ergebnissen von Mayer et al. auf (40, 54).

Es gibt mehrere Gründe weshalb wir diese Auffälligkeit im Kohortenvergleich erhalten haben könnten.

Einerseits befanden sich in der Kohorte D deutlich mehr Patientinnen mit einem vorzeitigen Blasensprung (PROM) als in der Kohorte M ( $p=0,024$ ), welche eine höhere Erfolgsrate zur Geburtseinleitung aufweisen (55), andererseits war auch der erhobene modifizierte Bishop-Score höher ( $p=0,001$ ). Da ein reiferer Zervixstatus noch immer der wichtigste Faktor für den Erfolg einer Geburtseinleitung darstellt (56), schaffte dieser Wert somit große Ausgangsunterschiede zwischen den Kohorten und eine Bevorteilung für die Kohorte D.

Des Weiteren befand sich eine größere Anzahl an Nullipara in der Kohorte M.

Da Nullipara eine längere Dauer der Geburt aufweisen, stellte dies einen weiteren Faktor zugunsten der Kohorte D dar (57).

In der statistischen Regressionsanalyse, wo diese ungleiche Ausgangslage in der Berechnung angepasst wurde, ergab sich kein Unterschied des Einflusses von Misoprostol oder Dinoproston auf die vaginale Geburt innerhalb 24 Stunden nach Vaginalinsert-Einlage ( $p=0,626$ ).

Hier zeigten sich nur die schon bekannten Einflussfaktoren Parität ( $p=0,023$ ), modifizierter Bishop-Score ( $p=0,001$ ) und vorzeitiger Blasensprung ( $p=0,018$ ) als relevant.

#### **4.2 Misoprostol führt zu kürzeren Geburtszeiten, weniger Oxytocinbedarf aber mehr Tokolyse und Sectiones**

Wie angenommen kam es zu kürzeren Geburtseinleitungszeiten mit dem Misoprostol-Vaginalinsert. Die Zeitspanne von Inserteinlage bis Wehenbeginn zeigte eine kürzere Dauer im Vergleich zur Dinoproston Kohorte sowie eine deutlich reduzierte Zeit bis zum Verstreichen des Muttermundes ( $p=0,26$ ). Dieses Bild passt zu den Ergebnissen der Vorstudien die Misoprostol als wirksameres Präparat gezeigt haben.

Ebenfalls erwartet war der niedrigere Bedarf an Oxytocin, die verkürzte Dauer der Vaginalinserteinlage bis zur Geburt und vaginalen Geburt in der Kohorte M. Die Rate an Geburten innerhalb von 24 Stunden war sogar ident in beiden Kohorten, jedoch mit signifikant höherer Anzahl an Sectiones ( $p=0,01$ ) und Tokolyse ( $p=0,028$ ) in der Misoprostolgruppe.

Dieses Ergebnis war anzunehmen, da sich Misoprostol schon in Vorstudien als Medikament mit stärkerer Wirkung und somit mehr notwendigen Interventionen gezeigt hat (40-42).

Obwohl die Geburten innerhalb von 24 Stunden gleich schnell stattfanden macht es natürlich trotzdem einen Unterschied für die Patientinnen ob die Geburt spontan oder mittels Sectio stattfindet. Aus der Sicht der Mütter ergab sich aus einer Umfrage von Shetty et al., dass die Patientinnen mit Spontangeburt signifikant zufriedener waren als die Patientinnen mit Sectiones.

Jedoch gaben auch 40% an, wenn sie einen Aspekt der Geburt im Nachhinein ändern könnten, wäre dies die Schnelligkeit (58).

Insgesamt kam es also mit dem Misoprostol-Vaginalinsert schneller und mit weniger Oxytocin zum Geburtsbeginn sowie zur Geburt als mit dem Dinoproston-Vaginalinsert, jedoch zu mehr Tokolysen und Sectiones. Diese Fakten gilt es mit der werdenden Mutter zu besprechen und das Risiko-Nutzen Verhältnis abzuwägen.

### **4.3 Nebenwirkungen**

Wing et al. hatte für den Wirkstoff Misoprostol eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen (Tachysystolien) im Vergleich zu Dinoproston festgestellt (13,3% zu 4%).

Die Vorstudie der Kepler Universitäts Klinik Linz von Mayer et al. (54) wies keinen einzigen Fall in beiden Kohorten auf.

Bei uns fanden sich 2 Patientinnen mit Tachysystolien (1,8%) in der Kohorte M (definiert durch mehr als 5 Wehen innerhalb 10 Minuten (40)) und keine in der Kohorte D.

Die einzig dadurch getroffene Konsequenz für diese Patientinnen stellte die Tokolyse dar.

Die beobachteten 1,8% Tachysystolien sind deutlich weniger als die beschriebenen 13,3% der Studie von Wing et al. mit dem verwendeten Misoprostolpräparat (40). Der Grund für diesen Unterschied könnte die weitaus höhere Rate an stattgefundenen Akuttokolysen in unseren Gruppen (Kohorte M 25,7%, Kohorte D 13,6%,  $p=0,028$ ) im Vergleich zu deren (Misoprostol 12,2%, Dinoproston 4,1%) darstellen. Es ist anzunehmen, dass die Patientinnen in unserer Studie frühzeitiger eine Tokolyse erhielten, und somit nicht bis zur vollen Ausprägung (laut Definition (40)) einer Tachysystolie zugewartet wurde.

### **4.4 Fetales Outcome**

Die Datenlage zeigt für das fetale Outcome (bestimmt durch den mittleren Nabelarterien-pH-Wert und dem Median des APGAR-5-Scores) gleich gute Werte für beide Gruppen.

Dieses Ergebnis stimmt überein mit dem der Vorstudie von Mayer et al. und der von Wing et al., die ebenfalls das gleiche Outcome für die Neugeborenen zwischen den Gruppen erhielten.

Es fand sich zwar eine kindliche Asphyxie in der Kohorte D mit einem APGAR-5-Score von 1 und einem Nabelarterien-pH-Wert von 7,0, jedoch kann aufgrund dieser geringen Häufigkeit dieses Vorkommnis kein Rückschluss auf einen Unterschied bezüglich der Wahl des Präparates auf das Outcome der Neugeborenen getroffen werden.

Da der mittlere Nabelarterien-pH-Wert und der Median des APGAR-5-Scores in beiden Gruppen gleich hoch sind, und die Vorstudien dies bestätigen, lässt sich also weiterhin schlussfolgern, dass die Wahl des Präparates (Misoprostol oder Dinoproston) keinen Einfluss auf das fetale Outcome hat.

#### **4.5 Fazit**

Die Studie ist aufgrund ihrer Größe (n=219) und dem Studiendesign in ihrer Aussagekraft limitiert. Da eine retrospektive Analyse stattfand, war es nicht möglich exakt gleiche Ausgangsbedingungen zu schaffen.

Obwohl mehr vaginale Geburten innerhalb von 24 Stunden nach Vaginalinsert-Einlage in der Dinoproston Kohorte stattfanden, ist dennoch zu berücksichtigen, dass die Zeitintervalle in der Misoprostol Kohorte zur Geburt und zur vaginalen Geburt trotz benachteiligter Ausgangssituation (niedrigerer Bishop-Score, weniger vorzeitige Blasensprünge, mehr Nullipara) kürzer waren. Des Weiteren zeigte sich das fetale Outcome (bestimmt durch den mittleren Nabelarterien-pH-Wert und dem Median des APGAR-5-Scores) in beiden Kohorten gleich, mit der einzigen Ausnahme einer vorgekommenen Asphyxie in der Kohorte D.

Misoprostol Vaginal-Inserts erfüllen deshalb weiterhin einen wichtigen Zweck für Geburtseinleitungen, auch bei über 35 Jährigen, und besonders bei unreifem Zervix Status.

## Literaturverzeichnis

1. Martin EA. Concise Medical Dictionary: Oxford University Press; 2010.
2. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe - Gynäkologie und Geburtshilfe. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
3. Diedrich K. Gynäkologie und Geburtshilfe: Springer; 2007.
4. Steck et al. Kompendium der Geburtshilfe für Hebammen: SpringerWienNewYork; 2008.
5. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(11):Cd007412.
6. Schlembach et al. Peripartale Blutungen, Diagnostik und Therapie: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; 2018 [Cited 02.12.2018]. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-063k\\_S2k\\_Peripartale\\_Blutungen\\_Diagnostik\\_Therapie\\_PPH\\_2018-09.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-063k_S2k_Peripartale_Blutungen_Diagnostik_Therapie_PPH_2018-09.pdf).
7. Schneider et al. Geburtshilfe: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2000.
8. Strauss, Jonat, Dietrich. Behandlungspfade in Gynäkologie und Geburtshilfe: Springer; 2013.
9. Schneider, Husslein, Schneider. Die Geburtshilfe: Springer; 2011.
10. Reif Pea. Konsensusempfehlung zur Geburt nach Kaiserschnitt: OEGGG; 2016 [Cited 18.12.2018]. Available from: [https://www.oeggg.at/app/download/8590803386/Geburt%20nach%20Kaiserschnitt-OEGGG%20Empfehlung-GebFra2016\[1\].pdf?t=1484258646](https://www.oeggg.at/app/download/8590803386/Geburt%20nach%20Kaiserschnitt-OEGGG%20Empfehlung-GebFra2016[1].pdf?t=1484258646).
11. Surbek D, Schmid C, Scheibner K, Kuhn A, Raio L. Vaginal birth after cesarean delivery: A trend analysis. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2008;199(6):S73.

12. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2005(1):Cd000451.
13. Tan PC, Andi A, Azmi N, Noraihan MN. Effect of coitus at term on length of gestation, induction of labor, and mode of delivery. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(1):134-40.
14. Kafei Atrian M, Sadat Z, Rasolzadeh Bidgoly M, Abbaszadeh F, Asghari Jafarabadi M. The association of sexual intercourse during pregnancy with labor onset. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2015;17(1):e16465.
15. Tan PC, Yow CM, Omar SZ. Effect of coital activity on onset of labor in women scheduled for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2007;110(4):820-6.
16. Schaffir J. Sexual intercourse at term and onset of labor. *Obstetrics and gynecology*. 2006;107(6):1310-4.
17. Taylor PL, Kelly RW. 19-Hydroxylated E prostaglandins as the major prostaglandins of human semen. *Nature*. 1974;250(5468):665-7.
18. Horn F. *Biochemie des Menschen*: Thieme; 2009.
19. Viero C, Shibuya I, Kitamura N, Verkhratsky A, Fujihara H, Katoh A, et al. REVIEW: Oxytocin: Crossing the Bridge between Basic Science and Pharmacotherapy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2010;16(5):e138-e56.
20. Grobman W. Induction of labour with oxytocin: UpToDate; 2018 [Cited 07.09.2018]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/induction-of-labor-with-oxytocin?search=induction%20of%20labour%20with%20oxytocin&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/induction-of-labor-with-oxytocin?search=induction%20of%20labour%20with%20oxytocin&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
21. Winer N. [Different methods for the induction of labour in postterm pregnancy]. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2011;40(8):796-811.

22. Coutin A-S. Essential obstetric and newborn care: Médecines Sans Frontières; 2015.
23. Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(6):622.e1-7.
24. Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(10):Cd009701.
25. Strauss. Geburtshilfe Basics: Springer; 2006.
26. Maass, Schiessl. Gynäkologie und Geburtshilfe in 5 Tagen: Springer; 2012.
27. Sobhy SI, Mohame NA. The effect of early initiation of breast feeding on the amount of vaginal blood loss during the fourth stage of labor. J Egypt Public Health Assoc. 2004;79(1-2):1-12.
28. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. The Cochrane database of systematic reviews. 2013(10):Cd001808.
29. Schmidt, Lang, Heckmann. Physiologie des Menschen: Springer; 2010. 34-5 p.
30. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. Pharmacological Reviews. 1994;46(2):205-29.
31. Bhattacharya M, Peri KG, Almazan G, Ribeiro-da-Silva A, Shichi H, Durocher Y, et al. Nuclear localization of prostaglandin E2 receptors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1998;95(26):15792-7.
32. Bhattacharya M, Peri K, Ribeiro-da-Silva A, Almazan G, Shichi H, Hou X, et al. Localization of functional prostaglandin E2 receptors EP3 and EP4 in the nuclear envelope. The Journal of biological chemistry. 1999;274(22):15719-24.

33. Moreno JJ. Eicosanoid receptors: Targets for the treatment of disrupted intestinal epithelial homeostasis. *European Journal of Pharmacology*. 2017;796:7-19.
34. Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(1):38-47.
35. Kerins DM, Murray R, FitzGerald GA. Prostacyclin and prostaglandin E1: molecular mechanisms and therapeutic utility. *Progress in hemostasis and thrombosis*. 1991;10:307-37.
36. Gezginci-Oktayoglu S, Orhan N, Bolkent S. Prostaglandin-E1 has a protective effect on renal ischemia/reperfusion-induced oxidative stress and inflammation mediated gastric damage in rats. *International immunopharmacology*. 2016;36:142-50.
37. Gao Y, Xu P, Chen L, Li Y. Prostaglandin E1 encapsulated into lipid nanoparticles improves its anti-inflammatory effect with low side-effect. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010;387(1):263-71.
38. Silverstein FE. Improving the gastrointestinal safety of NSAIDs: the development of misoprostol--from hypothesis to clinical practice. *Digestive diseases and sciences*. 1998;43(3):447-58.
39. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(10):Cd000941.
40. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(2 Pt 1):201-9.
41. Nadia Bennett K, Park H, Cioffi J, Calixte R, Vintzileos A. A comparison of obstetrical outcomes and costs between misoprostol and dinoprostone for induction of labor. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(22):3732-6.
42. Wang L, Zheng J, Wang W, Fu J, Hou L. Efficacy and safety of misoprostol compared with the dinoprostone for labor induction at term: a meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal*

medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2016;29(8):1297-307.

43. Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C. Evaluation of the newborn infant; second report. Journal of the American Medical Association. 1958;168(15):1985-8.

44. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics. 1981;68(1):36-44.

45. Newborn ACoFa, Practice ACoO. The Apgar score. Pediatrics. 2006;117(4):1444-7.

46. Li F, Wu T, Lei X, Zhang H, Mao M, Zhang J. The apgar score and infant mortality. PloS one. 2013;8(7):e69072.

47. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The Continuing Value of the Apgar Score for the Assessment of Newborn Infants. New England Journal of Medicine. 2001;344(7):467-71.

48. Moster D, Lie RT, Irgens LM, Bjerkedal T, Markestad T. The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. The Journal of Pediatrics. 2001;138(6):798-803.

49. Durchschnittsalter der Mutter bei der Geburt und bei der Geburt des ersten Kindes: Eurostat; 2018 [Cited 31.08.2018] Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&plugin=1&pcode=tps00017&language=de>.

50. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. Human Reproduction. 2000;15(11):2433-7.

51. Ziadeh SM. Maternal and Perinatal Outcome in Nulliparous Women Aged 35 and Older. Gynecologic and Obstetric Investigation. 2002;54(1):6-10.

52. Rayburn WF, Powers BL, Plasse TF, Carr D, Di Spirito M. Pharmacokinetics of a Controlled-Release Misoprostol Vaginal Insert at Term. Journal of the Society for Gynecologic Investigation. 2006;13(2):112-7.

53. Powers BL, Wing DA, Carr D, Ewert K, Spirito MD. Pharmacokinetic Profiles of Controlled-Release Hydrogel Polymer Vaginal Inserts Containing Misoprostol. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(1):26-34.
54. Mayer RB, Oppelt P, Shebl O, Pomer J, Allerstorfer C, Weiss C. Initial clinical experience with a misoprostol vaginal insert in comparison with a dinoprostone insert for inducing labor. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016;200:89-93.
55. Jozwiak M, Bloemenkamp KW, Kelly AJ, Mol BW, Irion O, Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(3):Cd001233.
56. Banos N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M. Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. *Fetal diagnosis and therapy*. 2015;38(3):161-9.
57. Batinelli L, Serafini A, Nante N, Petraglia F, Severi FM, Messina G. Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(3):352-8.
58. Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour--a questionnaire-based study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2005;123(1):56-61.