

Aus der Klinik und Poliklinik für  
Geburtshilfe und Frauengesundheit  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

„Evaluation der klinischen Sicherheit der Geburtseinleitung mit Misoprostol bei SGA  
und intrauteriner Wachstumsretardierung“

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Bachmann, Elisabeth  
aus Erfurt

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 21.10.2024

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Einführung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Definition - „small for gestational age“ (SGA) und „Intrauterine Wachstumsretardierung“ (IUGR)</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 langfristige Folgeerscheinungen von fetaler Wachstumsretardierung</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4 Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung/ Geburtseinleitung bei SGA/IUGR</b> .....	<b>3</b>
<b>1.5 Physiologie der Geburt</b> .....	<b>5</b>
<b>1.6 Geburtseinleitung- Epidemiologie</b> .....	<b>6</b>
<b>1.7 Prostaglandinsynthese</b> .....	<b>9</b>
<b>1.8 Geschichte der Geburtseinleitung mit Prostaglandinen</b> .....	<b>10</b>
<b>1.9 Misoprostol</b> .....	<b>11</b>
<b>1.10 Dinoproston</b> .....	<b>11</b>
<b>1.11 Nebenwirkungen von Prostaglandinen</b> .....	<b>12</b>
<b>1.12 Kontraindikationen für Prostaglandine</b> .....	<b>13</b>
<b>1.13 Indikationen zur Geburtseinleitung</b> .....	<b>14</b>
<b>1.13.1 Grundsätze der Indikationsstellung zur Geburtseinleitung</b> .....	<b>14</b>
<b>1.13.2 Indikationsstellung zur Geburtseinleitung bei SGA und IUGR: Entscheidungsfindung gegenüber der primären Sectio caesarea</b> .....	<b>15</b>
<b>1.13.3 Weitere Indikationen zur Geburtseinleitung</b> .....	<b>16</b>
<b>1.14 Prädiktoren des Einleitungserfolges</b> .....	<b>18</b>
<b>1.15 „Off-label-use“</b> .....	<b>18</b>
<b>1.16 Mediko-legale Aspekte der Geburtseinleitung</b> .....	<b>19</b>
<b>2.1 Effektivität und Sicherheit der Geburtseinleitung mit Misoprostol: Studienlage</b> .....	<b>22</b>
<b>2.2 Studienlage zur Geburtseinleitung bei SGA und IUGR</b> .....	<b>23</b>
<b>3 Ziele der Arbeit</b> .....	<b>26</b>
<b>4 Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>30</b>
<b>6 Diskussion</b> .....	<b>37</b>
<b>6.1 Abwägung des Zeitpunktes der Geburtseinleitung</b> .....	<b>40</b>
<b>6.2 Probleme/Komplikationen der Geburtseinleitung mit Misoprostol bei SGA/IUGR in Terminnähe</b> .....	<b>41</b>
<b>6.3 Limitationen</b> .....	<b>42</b>

<b>7</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>52</b>
<b>10</b>	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>53</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A.....	Arteria
AC.....	Brustkorbumfang
ADP.....	Adenosindiphosphat
AMG.....	Arzneimittelgesetz
APGAR.....	medizinischer Score zur Beurteilung Neugeborener
ATP.....	Adenosinriphosphat
BPD.....	biparietaler Durchmesser
CTG.....	Kardiotokographie
FL.....	Femurlänge
HC.....	Kopfumfang
HELLP.....	H aemolysis, E levated L iver Enzyme Levels, L ow P latelet Count
IUFT.....	intrauteriner Fruchttod
IUGR.....	intrauterine Wachstumsretardierung
NICU.....	neonatale Intensivstation
NSAR.....	nicht steroidale Antiphlogistika
PPROM.....	preterm prelabour rupture of membranes
PROM.....	prelabour rupture of membranes
SGA.....	small for gestational age
SSW.....	Schwangerschaftswoche

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prostaglandinsynthese (32) .....	9
Abbildung 2: Gestationsalter .....	31
Abbildung 3: Patientenalter .....	32
Abbildung 4: Geburtsgewicht.....	32
Abbildung 5: APGAR 1 .....	34

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Bishop-Score .....	7
Tabelle 2: Nebenwirkungen von Prostaglandinen in der Geburtseinleitung(26) .....	13
Tabelle 3: Patientinnenmerkmale .....	31
Tabelle 4: Primäre Outcome Parameter: APGAR 1', 5'and 10'; mittlerer Nabelschnurarterien pH .....	33
Tabelle 5: Rate Nabelschnurarterien pH <7.11, APGAR 5' und NICU Aufnahme.....	35
Tabelle 6: Raten vaginal operativer Entbindung und sekundärer Kaiserschnitte nach Geburtseinleitung mit Misoprostol oder Dinoproston.....	36

## **1 Einleitung**

### **1.1 Einführung**

Jedes Jahr kommen in Deutschland zwischen 74.000 (2006) und 79.000 (2021) Kinder mit einem Schätzwert unter der 10. Perzentile („small for gestational age“, SGA) zur Welt (1,2). Etwa fünf Prozent aller Geburten in Deutschland geht die Diagnose einer intrauterinen Wachstumsrestriktion voran (3). Auch bei erfolgreicher Prolongation der Schwangerschaft bis jenseits der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche ist häufig, insbesondere bei Zeichen nachlassender Plazentafunktion, eine Beendigung der Schwangerschaft durch Einleitung der Geburt oder Sectio caesarea notwendig (4). Dabei sollte das Risiko einer Geburtseinleitung gegenüber einem abwartenden Vorgehen stets abgewogen werden (5). Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft schließt das Vorliegen eines SGA oder einer intrauterinen Wachstumsrestriktion nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit die Entbindung via naturalis per se nicht aus (6). Daher stellt sich die Frage, welche Methoden der Geburtseinleitung im Hinblick auf die Patientensicherheit für das ungeborene Kind akzeptabel sind (7). Regelhaft zur Anwendung kommen mechanische Methoden wie bspw. Ballonkatheter oder Amniotomie, sowie medikamentöse Methoden der Geburtseinleitung mittels Oxytocin oder Prostaglandinen. In der hier vorliegenden Arbeit soll die klinische Sicherheit des oral verabreichten Prostaglandin-Analogons Misoprostol zur Geburtseinleitung bei SGA und intrauteriner Wachstumsrestriktion bei Entbindungsindikation ab der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche evaluiert werden.

### **1.2 Definition - „small for gestational age“ (SGA) und „Intrauterine Wachstumsretardierung“ (IUGR)**

Feten oder Neugeborene deren Schätz – oder Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile liegt, gelten als small for gestational age (SGA). Dabei handelt es sich um eine rein beschreibende Definition, die nicht unbedingt eine

Pathologie voraussetzt. In diese Kategorie fällt ebenso der konstitutionelle Kleinwuchs. Je geringer die Perzentile, desto höher die perinatale Morbidität und Mortalität, unter der 3. Perzentile steigt diese signifikant. Mit bis zu 70% zeigte der übergroße Anteil der SGA – Feten ein normales Outcome (3).

Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) beschreibt einen Minderwuchs, der durch eine krankhafte Störung zu erklären ist. Hierbei kann aufgrund einer Pathologie nicht das gesamte Wachstumspotential ausgeschöpft werden. Feten oder Neugeborene mit IUGR weisen meist ebenfalls ein Schätzwicht unter der 10. Perzentile auf. Auch ein Abfall von der 80. Perzentile auf die 11. Perzentile kann ein IUGR bedeuten. IUGR ist mit einer deutlich erhöhten perinatalen Mortalität und Morbidität verbunden. Man unterscheidet eine frühe IUGR, vor der 32. Schwangerschaftswoche, von einer späten IUGR, nach der 32. SSW (8). Bei den Ursachen kann zwischen maternalen, fetalen und plazentaren Ursachen unterschieden werden. Bei den maternalen Risikofaktoren ist unter anderem ein höheres Alter, Alkohol- & Nikotinabusus sowie der Zustand nach SGA/IUGR zu nennen. Weiterhin sind chronische Hypertonie, chronische Nierenerkrankung und Diabetes mellitus als mögliche Ursachen einer gestörten uteroplazentaren Perfusion zu erwähnen. Zu den fetalen Ursachen zählen Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen sowie intrauterine Infektionen (3).

Es kann zu einer verminderten Uteroplazentaren Perfusion kommen. Häufige Folgekomplikationen für Neugeborene, welche vor allem durch die Frühgeburtlichkeit bedingt sind, sind unter anderem Hypoglykämien, Hypothermie, Hirnblutung, periventrikuläre Leukomalazie, nekrotisierende Enterokolitis, Sepsis oder Krampfanfälle. Weiterhin kann es Leukozytopenien, Thrombozytopenien und Polyzytämien auftreten. Besonders bei frühen schweren IUGR zeigen sich häufig diese Blutbildveränderungen (9).

---

### **1.3 langfristige Folgeerscheinungen von fetaler Wachstumsretardierung**

In verschiedenen Studien wurden die Folgeerscheinungen von fetaler Wachstumsretardierung untersucht. Eine genaue Unterscheidung zwischen IUGR und SGA ist im Rahmen der Literaturlauswertung nicht immer klar zu treffen.

Es zeigen sich jedoch gehäuft kognitive Defizite sowie Verhaltensauffälligkeiten. Die genaue Ursache hierfür ist bisher nicht geklärt (10). Ebenso zeigt sich ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom, insbesondere Herzinfarkte und Diabetes mellitus Typ 2 (11).

### **1.4 Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung/ Geburtseinleitung bei SGA/IUGR**

Bei Vorliegen einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR) soll die Entbindung in einem perinatalen Zentrum mit angeschlossener neonataler Intensivstation erfolgen. Die Planung des Zeitpunktes der Einleitung muss die Risiken des intrauterinen Verbleibs mit denen der Frühgeburtslichkeit abwägen. Ein wesentlicher Punkt in diesem Entscheidungsprozess stellt das Gestationsalter dar. Ein weiterer wichtigerer Parameter sind Pathologien in der Kardiotokographie (CTG). Auffälligkeiten im CTG und in der dopplersonographischen Untersuchung, die auf eine fortschreitende fetale Mangelversorgung hindeuten, können die Indikation zur Entbindung zur Folge haben. Es sollte jedoch stets eine Abwägung des Risikos der Geburtseinleitung erfolgen (3).

So hat sich in Bezug auf IUGR gezeigt, dass eine Entbindung empfohlen werden sollte, wenn die Dopplersonographie des Ductus venosus auffällig wird. Voraussetzung hierfür ist eine antenatale Gabe von Kortikosteroiden sowie die Lebensfähigkeit des Fötus. Vor der 32. Schwangerschaftswoche scheint die Festlegung des Geburtszeitpunktes anhand der Dopplersonographie das Überleben und das neurologische Outcome zu

verbessern. Bei Auffälligkeiten in der Doppleruntersuchung der Arteria umbilicalis sollte ab der 30. Schwangerschaftswoche eine Entbindung in Erwägung gezogen werden und spätestens ab der 34. Woche erfolgen. Die Dopplersonographie der fetalen A. cerebri media hat vor der 37. Schwangerschaftswoche nur eine gering prädiktive Aussagekraft bezüglich Azidämie oder schlechtes perinatales Outcome. Sie eignet sich daher nicht zur Festlegung des Geburtszeitpunktes (3). Bei Entbindungsindikationen bei IUGR deutlich vor der 37., zumindest aber bei solchen vor der 34. Schwangerschaftswoche, ist der Stellenwert der Geburtseinleitung wegen der deutlich seltener angestrebten vaginalen Geburt aber sehr gering (8,12).

Bei einem SGA-Fetus, bei dem keine Auffälligkeiten in der Dopplersonographie sowie keine Zusatzrisiken bestehen, kann ab der 38. SSW die Geburtseinleitung erwogen werden. In der DIGITAT-Studie (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) zeigte sich kein Vorteil einer Geburtseinleitung gegenüber einem exspektativen Vorgehen über der 36. Schwangerschaftswoche. In der Gruppe der Geburtseinleitung zeigte sich ein niedrigeres Geburtsgewicht sowie eine stärkere Hyperbilirubinämie. Die Rate an schlechtem perinatalem Outcome und Kaiserschnitten unterschied sich nicht signifikant. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich, dass die Verlegungsrate in die Kinderklinik nach der 38. Schwangerschaftswoche geringer war. Das Risiko eines intrauterinen Fruchttodes steigt jedoch signifikant ab der 37. Schwangerschaftswoche, sodass stets eine Abwägung zwischen dem (in absoluten Zahlen geringen) Risiko des IUFT sowie den Nachteilen und Risiken einer Geburtseinleitung getroffen werden muss (3,13).

Ein isolierter Wachstumsstillstand ist kein unabhängiger Faktor, um eine Geburt zu initiieren. Die Entscheidung muss stets mit den Eltern getroffen werden unter Abwägung der Konsequenzen der verschiedenen Möglichkeiten. Insbesondere sollte der intrauterine Fruchttod bei exspektativem Vorgehen der Morbidität einer Frühgeburtlichkeit gegenübergestellt werden (3)

## 1.5 Physiologie der Geburt

Die Geburtseinleitung zielt darauf ab, Wehen vor ihrem spontanen Beginn ein zuleiten, um eine vaginale Entbindung zu erreichen. Zu Beginn der Geburt kommt es am Uterus zu einer Vielzahl biochemischer Veränderungen, an deren Ende es zur Auflockerung der Zervix und zur Kontraktion des Uterus kommt. Gegen Ende der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg von ADP und ATP, sowie Aktin/Myosin in den Uteruszellen. Die Erregung der glatten Muskulatur des Uterus wird dann im Wesentlichen durch die Interaktion von Prostaglandinen und Oxytocin ausgelöst. Gegen Ende der Schwangerschaft steigt die Oxytocinkonzentration sowohl bei der Mutter als auch beim Fetus. Im Uterus sorgt Oxytocin für eine Herabsetzung des Membranpotentials und erhöht damit die Erregbarkeit des Myometriums. Gleichzeitig wirkt Oxytocin stimulierend auf die Prostaglandinproduktion (14). Prostaglandine haben eine vielfältige Wirkung auf die Uterusmuskulatur, sie bewirken die Dilatation der Zervix, Wehentätigkeit und nach Geburt des Kindes die Lösung der Plazenta. Dabei wirkt nicht nur das gebildete Oxytocin stimulierend auf die Prostaglandinsynthese, sondern auch die Dehnung des Myometriums und der Blasensprung. Zervixinsuffizienz, Blasensprung und Größenzunahme des Fötus können ebenfalls mechanisch Wehen auslösend wirken.

Der Geburtsablauf lässt sich in drei Phasen unterteilen, wobei man die Eröffnungsperiode, die Austreibungsperiode und die Nachgeburtsperiode unterscheidet. In der Eröffnungsperiode kommt es zur Auflockerung und Erweiterung der Zervix. Hier unterscheidet man die initiale Latenzphase von der nachfolgenden Aktivphase (15). Die Unterscheidung erfolgt anhand des Grades der Zervixdilatation. Die Latenzphase ist definiert als eine Zervixweite von 0-(4-6) cm, während die Aktivphase als Zervixweite von 4-6cm bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes definiert ist (16,17). In der Latenzphase kommt es zu einer Zunahme der koordinierten Uteruskontraktionen, die Zervix wird weicher und verstreicht (15). Die Latenzphase ist in der Regel länger und die Zervixdilatation schreitet langsamer voran. Die Latenzzeit kann bis zu 20 Stunden anhalten, ohne dass man von einem prolongierten Verlauf spricht (16). In der Aktivphase kommt

es zu einer Zervixdilatation von 1,2 – 1,5cm pro Stunde. Bei einem fehlenden Progress trotz adäquaten Wehen innerhalb von 4 Stunden, sowie innerhalb von 6 Stunden bei inadäquaten Wehen spricht man von einem Geburtsstillstand (16,18).

Darauf folgt die Austreibungsperiode, in welcher das Kind in den Geburtskanal eintritt. Sie endet mit der Geburt des Kindes (14,16). Diese Phase der Geburt dauert in der Regel weniger als 4 Stunden (16).

Ist das Kind geboren, beginnt die Nachgeburtsperiode. In dieser werden von der Plazenta vermehrt Prostaglandine freigesetzt, die eine starke Uteruskontraktion bewirken. Sie endet mit der Ausstoßung der Plazenta.

## **1.6 Geburtseinleitung- Epidemiologie**

Geburtseinleitung beschreibt die künstliche Auslösung der Wehen zur Einleitung der Geburt vor dem Beginn natürlicher Wehen.

Zur Einleitung der Geburt existieren verschiedene Methoden. Die Wahl der Methode ist abhängig vom Reifegrad der Zervix. Als wichtiges Scoring-System hat sich hierzu der Bishop-Score etabliert. Dieser erfasst Portioverkürzung, Portiokonsistenz, Portiolage, Muttermundsweite und Höhenstand des vorangehenden kindlichen Teils relativ zur Interspinalenebene. Insgesamt ist ein Punktwert von 13 erreichbar. Ab einem Wert < 6 spricht man von einer unreifen Zervix, bei einem Score >6 von einer reifen Zervix (19).

Score	0	1	2	3
Lage der Portio	sakral	Mediosakral	Zentral	
Konsistenz der Portio	derb	mittel	Weich	
Länge der Portio (in cm)	>4	2-4	1-2	<1
Weite des Muttermundes	geschlossen	1-2	2-4	>4
Höhenstand des vorangehenden Kindsteils in Bezug zur Interspinalebene (in cm)	-3	-2	-1/0	+1/+2

Tabelle 1 Bishop-Score

Dies kann durch hormonell wirksame Substanzen sowie mechanische Manipulation erfolgen. In den letzten Jahrzehnten stieg die Zahl der Geburtseinleitungen. In den Industriestaaten beträgt ihr Anteil mittlerweile bis zu 25% aller termingerechter Geburten (20).

Zu den physikalischen Methoden zählen die Amniotomie oder die Dehnung der Zervix mittels Ballonkatheter. Bei der Amniotomie kommt es zu einer vermehrten lokalen Freisetzung von Prostaglandinen, die Stärke und Intensität der Wehen steigern. Die Amniotomie ist nur bei reifer Zervix indiziert. Die Dehnung mittels Ballonkatheter führt zu lokalem Druck und der Ausschüttung von Prostaglandinen (21). Dies dient der Zervixreifung und kann daher auch bei einem Bishop-Score kleiner 6 eingesetzt werden. Beide Methoden sind mit einem Risiko verbunden. Durch eine nicht sachgerechte Amniotomie kann es zu einem Nabelschnurvorfal und damit zu einer lebensbedrohlichen Komplikation für den Fetus kommen. Eine weitere Gefahr für Mutter und Kind sind aufsteigende Infektionen. Ebenso kann eine nicht sachgerecht durchgeführte Amniotomie zu Blutungen oder vorzeitiger Plazentalösung führen (21).

Eine Option der medikamentösen Geburtseinleitung ist die Oxytocinsubstitution (22,23). Oxytocin bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus. Die Gabe von Oxytocin führt zu einer Steigerung der intrazellulären Calciumkonzentration und verstärkt die Kontraktion des Myometriums (21). Bereits während der Schwangerschaft kommt es zu einem Anstieg der Oxytocinrezeptoren in den Myometriumzellen und der Gebärmutterschleimhaut (21,24,25). Besonders in den Deziduazellen der Gebärmutterschleimhaut führt es zur vermehrten Freisetzung von Prostaglandin F<sub>2α</sub> (24). Über die Prostaglandinfreisetzung kommt es dann zur Kontraktion des Uterus. Dies bedarf jedoch eines kontinuierlichen Monitorings der Patientin. Die Verwendung ist bei reifer Zervix und Wehenbereitschaft indiziert (21). Es wurde gezeigt, dass der Einsatz von synthetischem Oxytocin unter oben genannten Voraussetzungen die Geburt beschleunigen kann und postpartale Blutungen reduzieren kann. Der Nutzen ist mit multiplen potenziellen Nebenwirkungen vergesellschaftet. Durch die Anwendung kann es zur Reduktion des endogen produzierten Oxytocins und zu einer Desensibilisierung der mütterlichen Oxytocinrezeptoren kommen. Hieraus können postpartale Blutungen, Depressionen und Probleme beim Stillen des Kindes resultieren. Die Gabe von Oxytocin kann zu systemischen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit oder Erbrechen führen. Weiterhin kann es durch die Applikation zu einer uterinen Hyperstimulation kommen, welche ein erhöhtes Risiko für fetale Hypoxie darstellt (26).

Uterine Hyperstimulation beschreibt mehr als 5 Wehen innerhalb von zehn Minuten bzw. länger als 2 Minuten anhaltende Wehen. Hierdurch kann es zu einem Abfall der kindlichen Herzfrequenz kommen. Eine weitere Gefahr der Hyperstimulation stellt die Uterusruptur dar (27). Der damit einhergehende Blutverlust stellt eine Gefahr für Mutter und Kind dar. Studien haben gezeigt, dass eine Uterusruptur eine perinatale Mortalität von 15% aufweist. Weiterhin kam es dadurch in 23% zu einer Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation und bei 6% der Kinder zeigte sich ein hypoxisch ischämische Enzephalopathie (28).

Aber nicht nur die Gabe von Oxytocin ist in der Geburtshilfe eine gängige Methode der Geburtseinleitung. Nicht selten verwendet man auch Prostaglandine als medikamentöse Möglichkeit zur Einleitung der Geburt.

Diese erfolgt als direkte Gabe, meist der Prostaglandine E1 (Misoprostol) sowie E2 (Dinoproston) (29).

In den nachfolgenden Abschnitten der Arbeit werden die Prostaglandine genauer betrachtet.

## 1.7 Prostaglandinsynthese

Prostaglandine zählen zu den Gewebshormonen, da sie nicht endokrin, sondern parakrin sezerniert werden. Ihre Wirkung ist an verschiedenen Geweben unterschiedlich. Sie zählen zu den Eicosanoiden und gehen aus der ungesättigten Fettsäure Arachidonsäure hervor. Diese wird bei Bedarf aus den Phospholipiden der Zellmembran freigesetzt. Durch Einbau zweier Sauerstoffmoleküle katalysiert die Cyclooxygenase zunächst die Entstehung von Prostaglandin H<sub>2</sub>. In einem weiteren Schritt erfolgt durch die Cyclooxygenase die Umwandlung in die verschiedenen Untergruppen der Prostaglandine (D,E,F und I) (30,31).

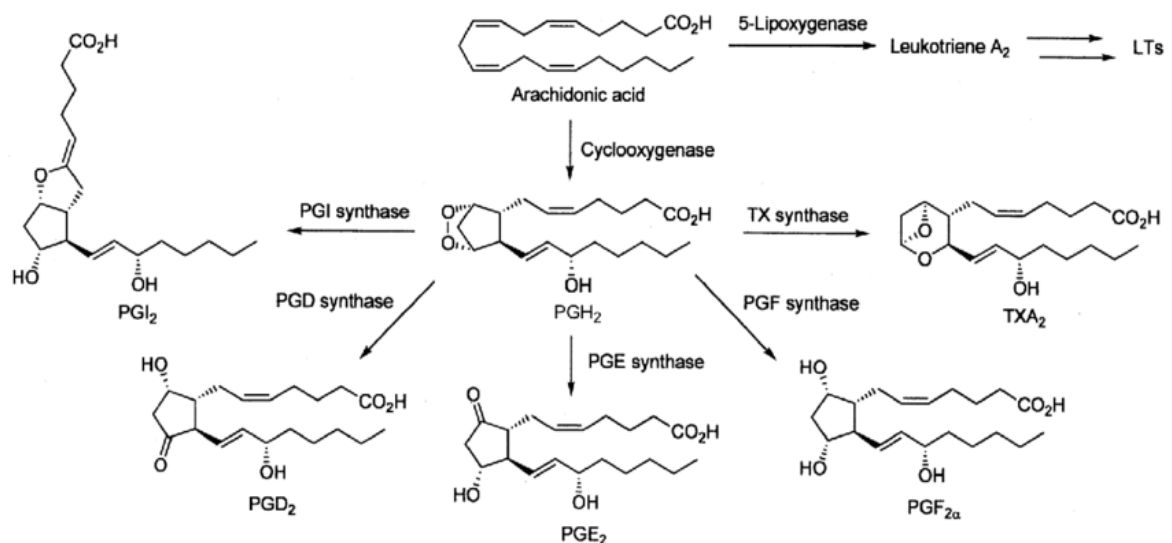


Abbildung 1: Prostaglandinsynthese (32)

Die Wirkung an der Zelle entfalten die Prostaglandine überwiegend über einen G-Protein gekoppelten membranständigen Rezeptor (31). Hier kommt es je nach Organsystem zu teils gegensätzlichen Wirkungen. So bewirken die Prostaglandine F<sub>2</sub> und D<sub>2</sub> eine Konstriktion glatter Muskulatur bspw. in

den Bronchien. Prostaglandin E2 bewirkt hingegen eine Relaxation glatter Muskelzellen.

Prostaglandin E2 erhöht die Aktivität der Kollagenasen in der Zervix. Dies führt unter anderem zu einem Anstieg von Elastase, Glykosaminoglykanen und Hyaluronsäure in der Zervix. Hierdurch kommt es zu einer Entspannung der glatten Muskulatur der Zervix. Ebenso wie Oxytocin bewirkt es über eine Steigerung der intrazellulären Calciumkonzentration eine verstärkte Kontraktion des Myometriums (21). Weiterhin hemmt es die Magensaftproduktion und steigert die Mucin- und Bicarbonatsekretion im Magen. Prostaglandin I2 bewirkt ebenfalls eine Vasodilatation und hemmt die Thrombozytenaggregation (33).

Zur Einleitung der Geburt existieren verschiedene Prostaglandine und verschiedene Applikationsformen. Prinzipiell können Prostaglandine oral, intravenös, intrazervikal und intravaginal verabreicht werden. Bei oraler und intravenöser Gabe ist die Wirkung nicht allein auf den Uterus beschränkt. Es kann vermehrt zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen kommen.

## **1.8 Geschichte der Geburtseinleitung mit Prostaglandinen**

Die Wirkung von Prostaglandinen auf Gebärmuttergewebe wurde bereits Anfang der 1930er Jahre entdeckt. Raphael Kurzrock und Charles Lieb beobachteten, dass männliche Samenflüssigkeit zur Kontraktion von Myometriumfasern führen kann (34).

Unabhängig davon experimentierten Ulf von Euler in Schweden und Maurice Goldblatt in England mit Samenflüssigkeit. Sie konnten ebenfalls eine Wirkung auf Muskelfasern nachweisen und stellten zudem eine blutdrucksenkende Wirkung fest (34).

Ausgehend von der Annahme, dass die Substanz der Prostata entstamme, prägte Euler den Begriff Prostaglandine.

Sune Bergström gelang 1957 erstmals die Isolierung von Prostaglandinen aus Samenblasen von Schafen. 1962 gelang es dann ihm und seinen

Mitarbeitern die Struktur der ersten beiden Prostaglandine vollständig zu klären (34).

Ende der 1960er Jahre begann der gezielte Einsatz von Prostaglandinen in der Gynäkologie. Sultan Karim setzte sie erfolgreich zur Herbeiführung von Geburtswehen ein.

### **1.9 Misoprostol**

Misoprostol ist ein Prostaglandin E1 – Analogon und ursprünglich entwickelt für die Behandlung und Prävention von Magenulzera aufgrund von Nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) (29). In Deutschland wurde das Medikament, bekannt unter dem Markennamen Cytotec®, 2006 vom Markt genommen. Eine Zulassung in der Geburtshilfe bestand zu keinem Zeitpunkt (35). Seine Anwendung in der Geburtshilfe bewegte sich bislang im Bereich des „off-label-use“. Seit dem 01.09.2021 steht mit Augusta® erstmals ein in Deutschland in der Geburtshilfe zugelassenes Misoprostolpräparat zur Verfügung

Misoprostol besitzt eine bewiesene Wirkung auf die uterine Kontraktilität und die zervikale Reifung. Dies macht es zu einem idealen Medikament für die Geburtseinleitung auch bei unreifer Zervix. Eine weitere Bedeutung hat es zur Eindämmung postpartaler Blutungen. Aufgrund seiner Wirkung auf den Uterus findet es ebenfalls Anwendung bei Unterbrechung ungewollter Schwangerschaften und Austreibung von Aborten (29).

Oral verabreicht erreicht es bereits nach 12 Minuten maximale Plasmaspiegel. Es wird zu Misoprostolsäure metabolisiert, welche den pharmakologisch aktiven Metabolit darstellt. Die Elimination erfolgt ebenfalls rasch nach etwa 20 Minuten über den Harn (36).

### **1.10 Dinoproston**

Bei Dinoproston handelt es sich um ein Prostaglandin E2-Analogon. Es wird in der Geburtshilfe vaginal verabreicht als Gel, Tablette oder vaginales

Freisetzungssystem (21).

Es besitzt die Zulassung in Deutschland und gilt als Referenzmethode der Prostaglandingabe zur Geburtseinleitung. Diese Studie verwendet das Vaginalgel als Vergleichsmethode. Vaginal angewendet bewirkt es eine Zervixreifung, sowie Uteruskontraktionen, die letztendlich den Beginn der Geburt bedingen sollen. Die Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Prostaglandinen nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu (37).

Vaginal wird Dinoproston rasch resorbiert. Plasmakonzentrationspitzen treten nach 30-45 Minuten auf. Nach der Resorption wird es zu großen Teilen an Serumalbumin gebunden, die Metabolisierung erfolgt in den Lungen, der Leber und der Milz. Die Elimination erfolgt hauptsächlich über den Harn (37).

### **1.11 Nebenwirkungen von Prostaglandinen**

Die Nebenwirkungen von Prostaglandinen sind vielfältig, daher ist die Anwendung stets sorgfältig zu prüfen. Das Potential für Nebenwirkungen ist abhängig von der Applikationsform. Aufgrund der Wirksamkeit auf den Gastrointestinaltrakt kann es zu Nebenwirkungen wie Erbrechen und Diarrhoe führen. Oral oder intravenös verabreichte Prostaglandine führen häufiger zu gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen. Weiterhin hat es eine gefäßerweiternde Wirkung, weswegen es zu Blutdruckabfall und Reflextachykardie führen kann (37).

Als schwerwiegende Nebenwirkung kann es auch unter der Anwendung von Prostaglandinen, wie bereits bei der Geburtseinleitung mittels Oxytocin Infusion ausgeführt, zu einer uterinen Hyperstimulation kommen. Das Risiko besteht sowohl bei vaginaler als auch bei oraler Anwendung. Als Maximalform kann es zur Uterusruptur führen, die eine Gefahr für Mutter und Kind darstellt. Das Risiko einer Uterusruptur ist bei Z.n. Sectio bzw. anderen Voroperationen am höchsten (28). Im Zustand nach Sectio caesarea ist das Risiko für eine Uterusruptur bei der Anwendung von Misoprostol gegenüber anderen Prostaglandinen deutlich erhöht, sodass Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio caesarea nicht angewendet werden soll (38).

Bei vaginaler Darreichung ist die Gefahr systemischer Nebenwirkungen geringer, jedoch besteht das Risiko aufsteigender Infektionen (39).

<b>Nebenwirkungen von Prostaglandinen in der Geburtseinleitung</b>
Fieber, Kopfschmerz, Rückenschmerz
Erbrechen, Übelkeit, Krämpfe im Bauchraum, Diarrhoe
Hyper-/Hypotonie, Tachy-/Bradykardie
Bronchokonstriktion
Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus
Uterine Überstimulation mit und ohne Alteration der kindlichen Herzfrequenz
Disseminierte intravasale Gerinnung, Myokardischämie
Störung des Wasser- & Elektrolythaushaltes

*Tabelle 2: Nebenwirkungen von Prostaglandinen in der Geburtseinleitung (26)*

Da es keine Erfolgsgarantie bei der Einleitung gibt und sie mit nicht unerheblichen Risiken verbunden ist, sollte die Indikation stets sorgfältig gestellt werden.

### **1.12 Kontraindikationen für Prostaglandine**

Für die Gabe von Prostaglandinen gibt es verschiedene Kontraindikationen, welche im Weiteren in absolute und relative Kontraindikationen unterteilt werden sollen. Zusammenfassend stellen alle Situationen, die eine vaginale Geburt nicht möglich machen eine absolute Kontraindikation dar. Dies gilt beispielsweise für Geburtsunmögliche Kindslagen (Querlage oder Vorliegen einer Mehrlingsschwangerschaft mit vorangehendem Kind in Beckenendlage oder Querlage), Plazentafehllagen und Plazentainsertionsstörungen (Placenta praevia, Placenta increta, percreta) oder Geburtshilfliche Notfallsituationen, die eine rasche Entbindung erfordern (beispielhaft: Nabelschnurvorfal).

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen des Weiteren bereits regelmäßig erfolgende Kontraktionen des Uterus, da die Gabe von

Prostaglandinen, wie bereits beschrieben zu uteriner Hyperstimulation führen kann (39). Eine Geburt durch Kaiserschnitt in der Vorgeschichte stellt nur eine Kontraindikation für Misoprostol dar (38). Eine Allergie gegen Prostaglandin-Präparate sowie ein mütterlicher Status asthmaticus sind maternale Kontraindikationen gegen die Gabe von Prostaglandinen (39).

Die fetale Beckenendlage kann als relative Kontraindikation angesehen werden. Prinzipiell muss hier die Indikation zum Versuch der vaginalen Geburt sorgfältig geprüft werden (38). Aufgrund der systemischen Nebenwirkungen ist eine Gabe bei hypertensiver Schwangerschaftserkrankung und schwerwiegender mütterlicher Erkrankung genau zu prüfen. Diabetes mellitus verbunden mit einer fetalen Makrosomie setzt ebenso eine genau Prüfung der Indikation voraus. Bekannte Einschränkungen der utero-plazentaren Perfusion und CTG-Veränderungen sollten zu einer kritischen Prüfung der Indikation führen (39).

### **1.13 Indikationen zur Geburtseinleitung**

#### **1.13.1 Grundsätze der Indikationsstellung zur Geburtseinleitung**

Empfohlen ist die Einleitung der Geburt, wenn das Risiko, die Spontangeburt abzuwarten, höher ist als das mit der Geburtseinleitung verbundene Risiko (39). Grundvoraussetzung für die Geburtseinleitung ist, dass die vaginale Geburt für möglich erachtet wird und die mit einer vaginalen Geburt vergesellschafteten Risiken im individuellen Fall nicht so gravierend sind, dass diese die Durchführung einer Sectio caesarea rechtfertigen. Mögliche Risiken, die eine Geburtseinleitung indizieren, sind beispielsweise eine fetale Mangelversorgung aufgrund einer Plazentainsuffizienz, Geburtsterminüberschreitung sowie Präeklampsie (38). Die Indikation zur Geburtseinleitung sollte daher stets kritisch gestellt werden, da sie sich auf den natürlichen Prozess der Schwangerschaft und Geburt auswirkt (20). Auch sollten die oben beschriebenen fetalen Risiken, etwa in Zusammenhang mit möglicher uteriner Hyperstimulation, in der Entscheidung über den Weg der Geburtsleitung und die Indikation zur Geburtseinleitung mit abgewogen werden.

### 1.13.2 Indikationsstellung zur Geburtseinleitung bei SGA und IUGR: Entscheidungsfindung gegenüber der primären Sectio caesarea

Nach der Grundsätzlichen Indikationsstellung zur Entbindung bei SGA und IUGR -wie unter Kapitel 1.4 beschrieben- stellt sich, abhängig vom Gestationsalter die Frage nach dem präferierten Geburtsmodus. Insbesondere in Terminnähe wird die Geburtseinleitung auch bei nachgewiesener intrauteriner Wachstumsrestriktion als legitime Alternative zur primären Sectio caesarea angesehen (40). Die Vergleichbarkeit gegenüber dem Normkollektiv mit eutroph entwickeltem Fetus und angenommener regelrechter plazentarer Funktion ist begrenzt. Indirekte Vergleichsdaten gegenüber anderen Indikationen zur Geburtseinleitung am Termin und bei Terminüberschreitung zeigen bei IUGR eine erhöhte Rate sekundärer Sectiones bei nicht erhöhter kindlicher Morbidität. Über diese Datenlage sollten Frauen mit IUGR in Terminnähe aufgeklärt werden (41). Als günstige Faktoren für den Einleitungserfolg werden in dieser Situation fast ausschließlich maternale Parameter angesehen, dies sind in erster Linie Multiparität, ein niedriger BMI und der Ausschluss einer Präeklampsie. Einziger günstiger fetaler Faktor ist die unauffällige Herzfrequenzkurve im non-stress-CTG (42). Bei SGA ohne Zeichen einer eingeschränkten plazentaren Funktion gelten nach den Ergebnissen von Nwabuobi et al das Gestationalalter, das maternale Alter, aber auch die Wahl der Einleitungsmethode als beeinflussende Faktoren für den Erfolg einer sekundären Sectio (43). In dieser Situation aufgrund der begrenzten Trennschärfe gegenüber der Wachstumsrestriktion bei nachlassender Plazentafunktion in der Regel die Geburtseinleitung spätestens bei Erreichen des errechneten Termins zur Vermeidung der Terminüberschreitung empfohlen (44), erwähnt werden sollte aber auch, dass der neonatale Benefit in den letzten Jahren bei Nichtnachweis einer plazentaren Dysfunktion angezweifelt wird(45).

### 1.13.3 Weitere Indikationen zur Geburtseinleitung

Eine weitere Indikation ist der vorzeitige Blasensprung ab der 34. SSW ohne Wehentätigkeit (46). Hierbei unterscheidet man den frühzeitigen Blasensprung vor der 37. SSW (PPROM, preterm prelabour rupture of membranes) sowie einen frühzeitigen Blasensprung am Termin (PROM, prelabour rupture of membranes). Bei einem PPROM muss zwischen dem Risiko einer neonatalen Sepsis aufgrund aufsteigender Infektionen und einer Frühgeburtlichkeit abgewogen werden. In verschiedenen Studien zeigte sich jedoch kein Hinweis auf eine erhöhte Sepsisrate bei sofortiger Geburtseinleitung im Vergleich zum abwartenden Vorgehen. Bei sofortiger Geburtseinleitung im Rahmen eines PPROM zeigten sich jedoch vermehrt Atemstörungen mit erforderlicher Atemunterstützung. Ebenfalls zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate an Kaiserschnitten. Bei einem PROM nimmt das Risiko eines Amnioninfektionssyndroms bereits nach 24 Stunden signifikant zu, sodass hier eine Geburtseinleitung bereits nach 24 Stunden empfohlen ist. Hier zeigt sich kein Vorteil eines abwartenden Vorgehens (38).

Pathologien der Schwangerschaft wie beispielsweise ein Gestationsdiabetes mit oder ohne damit verbundene fetale Makrosomie können ebenfalls eine Indikation zur Geburtseinleitung darstellen. Die fetale Makrosomie ist mit einem erhöhten Risiko für eine protrahierte Geburt sowie eine Sectio Caesarea verbunden. Ebenfalls kann es hierdurch zu ausgedehnten Geburtsverletzungen kommen. Für das Neugeborene besteht die Gefahr der Schulterdystokie mit Klavikula Fraktur oder Plexusläsion. Auch das Risiko einer Asphyxie wird dadurch erhöht (47). Eine vorzeitige Einleitung sollte jedoch nicht angestrebt werden, da sich hier kein Vorteil in Bezug auf die neonatale Morbidität gezeigt hat. Es zeigen sich jedoch Hinweise, dass eine Einleitung mit der 40. Schwangerschaftswoche zu einer Reduktion der fetalen Morbidität führt (22)(48).

Eine weitere Indikation zur Geburtseinleitung stellt die intrahepatische Schwangerschaftscholestase dar. Hier ist ab der 37. Schwangerschaftswoche die Geburtseinleitung empfohlen. Studien zeigten,

dass das Risiko für den intrauterinen Fruchttod um die 38. Schwangerschaftswoche am höchsten ist. Obwohl es nur eine begrenzte Studienlage sollte ab der 37. Schwangerschaftswoche die Geburtseinleitung empfohlen werden (38).

Eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung gehört ebenfalls zu den Indikationen einer Geburtseinleitung. Dies beinhaltet schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Praeklampsie und das HELLP Syndrom (Hämolyse, Thrombozytopenie und Leberzellschäden) (46). Hier muss zwischen schweren und milden Verlaufsformen differenziert werden. Bei schweren Verlaufsformen ist die Geburtseinleitung gegebenenfalls bereits ab der 34. Schwangerschaftswoche empfohlen. Bei milden Verlaufsformen ist eine Einleitung vor der 37. Schwangerschaftswoche kritisch zu sehen. Es besteht ein geringeres Risiko für ein schlechtes maternales Outcome, jedoch erhöht sich bei einer Geburtseinleitung vor der 37. Schwangerschaftswoche die neonatale Morbidität (38).

Der mütterliche Wunsch nach einer Einleitung sowie mütterliche Allgemeinerkrankungen, die die Schwangerschaft verkomplizieren (beispielsweise rheumatologische Erkrankungen) können ebenfalls eine Indikation darstellen (38).

Ein Oligohydramnion kann ebenfalls eine Indikation zur Geburtseinleitung darstellen. Hierdurch steigt die Gefahr der Mekoniumaspiration sowie die Rate fetaler Tachykardien. Die Fetale Morbidität und Mortalität ist hierdurch deutlich erhöht (49,50).

Fetale Fehlbildungen können ebenfalls eine Ursache der Einleitung der Geburt sein (3).

### 1.14 Prädiktoren des Einleitungserfolges

Es gibt zahlreiche Faktoren, die den Erfolg einer Geburtseinleitung beeinflussen. Zu den positiven Faktoren zählen ein reifer Zervixbefund, eine vaginale Geburt in der Vorgeschichte sowie ein vorzeitiger Blasensprung. Daher ist der Bishop-Score, durch welchen die Zervixreife klinisch beurteilt wird, einer der wichtigsten Prädiktoren. Zu den ungünstigen Prädiktoren zählen ein niedriger Bishop-Score, Nulliparität sowie ein vorausgegangener Kaiserschnitt und ein niedriges Gestationsalter (38).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass ein Bishop-Score  $<2$  und eine Zervixlänge  $> 3\text{cm}$  ein deutlich erhöhtes Risiko für einen Kaiserschnitt nach Geburtseinleitung aufweisen (51).

### 1.15 „Off-label-use“

Damit Arzneimittel auf den Markt gebracht werden können, müssen diese ein Zulassungsverfahren durchlaufen(52). Arzneimittel werden vor der Zulassung auf Sicherheit und Wirksamkeit überprüft. Die Zulassung wird durch das pharmazeutische Unternehmen beantragt, welches das Medikament entwickelt hat, hierzu legt dieses Unternehmen die notwendigen Studien vor. Hierzu werden analytische, pharmakologisch-toxikologische und klinische Prüfungen sowie Gutachten von Sachverständigen berücksichtigt (53). Im Rahmen dieses Verfahrens werden aufgrund vorgelegter Daten die Indikation und Dosierung festgelegt. Die gesetzliche Grundlage zur Zulassung von Arzneimitteln in Deutschland bildet §21 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes (AMG) (53,54). Die Zulassung kann nur in dem vom Antragsteller beantragten Bereich erfolgen.

Eine einmal erteilte Zulassung kann auch wieder erlöschen oder zurückgenommen werden, beispielsweise, wenn die Zulassung nach gültiger Studienlage nicht hätte erfolgen dürfen oder aufgrund neuer Forschungslage die Zulassung nicht mehr tragbar ist. Hier ist im §30 des AMG Rücknahme oder Widerruf festgelegt (54). Rücknahme beschreibt die rückwirkende

Entziehung der Zulassung zum Zeitpunkt ihrer Erteilung. Gründe hierfür können fehlerhafte oder unvollständige Angaben seitens des Unternehmens zum Zeitpunkt der Zulassung darstellen. Widerruf beschreibt die Rücknahme der Zulassung für die zukünftige Verwendung. Gründe hierfür sind beispielsweise neu aufgetretene wissenschaftliche Erkenntnisse. Die Zulassung kann außerdem aufgrund fehlender Wirksamkeit entzogen werden. Solange ein Medikament in Deutschland keine Zulassung besitzt, darf es nicht in den Verkehr gebracht werden<sup>(35)</sup>. Eine Zulassung erfolgt stets befristet und kann wieder erlöschen, wenn keine erneute Zulassung beantragt wird <sup>(54)</sup>.

Von „off-label-use“ spricht man bei der Verwendung eines Arzneimittels außerhalb seines Indikationsgebietes. Das Medikament muss eine Zulassung in Deutschland besitzen, wird jedoch außerhalb des zugelassenen Rahmens verwendet. Dies ist im Rahmen der sogenannten „Therapiefreiheit“ des Arztes möglich, solange es ausschließlich dem Patienteninteresse gilt. Es sollte sich stets um eine Einzelfallentscheidung handeln und genau abgewogen werden <sup>(55)</sup>. Weiterhin sollte in einschlägigen Fachkreisen ein Konsens über den Nutzen der Anwendung außerhalb des Zulassungsgebietes bestehen <sup>(36)</sup>. Wichtig ist eine ausführliche Aufklärung der Patientin vor der off-label Anwendung und eine genaue Dokumentation, sowie ausdrückliche Einwilligung der Patientin <sup>(55)</sup>

### **1.16 Mediko-legale Aspekte der Geburtseinleitung**

Bei Misoprostol handelt es sich um ein sehr preiswertes Medikament und die orale Gabe von Misoprostol hat einige Vorteile bezogen auf die Kosten-Nutzen-Effektivität <sup>(57)</sup>.

Bis zur Zulassung von Augusta bewegte sich die Anwendung im „off-label-use“. Dies bedeutete, dass es bezüglich der Anwendung und des Nutzens ein Expertenkonsens bestand <sup>(36)</sup>. Die Anwendung erfolgte jedoch nur als Einzelfallentscheidung und nach ausführlicher Aufklärung der Patientin <sup>(55)</sup>.

Im Februar 2020 wurde die Verwendung von Misoprostol in den öffentlichen Medien diskutiert. So schrieb die Süddeutsche Zeitung 11. Februar 2020 „Ärzte verwenden umstrittenes Medikament in der Geburtshilfe“ (71). Hier wurde berichtet, dass es in einigen Fällen zur Gebärmutterruptur nach Anwendung von Cytotec® kam. Ebenfalls wurde diskutiert, dass es sich hierbei um ein Magenmittel handelte, welches keine Zulassung in der Geburtshilfe hat. Es wurde ein unkritisches Handeln mit einem nicht zugelassenen Medikament unterstellt, da es nur unzureichende Studien über die Wirksamkeit und die Risiken des Medikamentes gäbe. Eine Anfrage beim Hersteller Pfizer hätte ergeben, dass es keine ausreichend randomisierten und verblindeten Studien gäbe, die eine Zulassung in der Geburtseinleitung rechtfertigen würde (72). Eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ergab, dass es bereits ca. 80 randomisiert-kontrollierte Studien zur oralen Verwendung von Misoprostol gäbe. Die Evidenz sei unstrittig und Misoprostol unstrittig das effektivste Medikament zur Geburtseinleitung (73).

Dies führte zu einer kontrovers geführten Debatte in der Öffentlichkeit und in den Fachverbänden. Während Medienberichte auf die unkontrollierbaren Nebenwirkungen hinwiesen und das Medikament als obsolet bewerteten, wurde es von den Fachverbänden als essenzielles Medikament eingeordnet. Es wurde darauf verwiesen, dass es in Deutschland bereits 2006 vom Markt genommen wurde und nie eine Zulassung im Bereich der Geburtshilfe hatte. In vielen Nachbarländern besitzt es die Zulassung zur Geburtshilfe. Weiterhin wurde das Medikament durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) auf die Liste der unverzichtbaren Medikamente gesetzt (74).

Es zeigte sich jedoch, dass die Dosierung von Misoprostol sehr uneinheitlich war. In 35% der Fälle bei denen die Geburtseinleitung mittels Cytotec® erfolgte wurde eine Einzeldosis von primär 25µg verwendet. Häufig wurde initial eine höhere Dosis verwendet oder es erfolgte eine rasche Wiederholungsgabe, bereits vor den empfohlenen 4 Stunden. Hieraus ergab sich ein höheres Potential für Nebenwirkungen. Insgesamt konnte jedoch gezeigt werden, dass das Medikament häufig zur Anwendung kommt und bei Einhaltung der empfohlenen Dosierung und Kontraindikationen mit keinem

Nachteil bezüglich des mütterlichen oder fetalen Outcomes assoziiert war (75).

Seit 01.09.2021 ist mit Angusta© erstmals ein orales Misoprostolpräparat in Deutschland in der Geburtshilfe zugelassen. Es handelt sich hierbei um Tabletten die 25µg des Wirkstoffes Misoprostol enthalten. Laut Herstellerinformationen ist das Empfohlene Dosierschema 25µg alle 2 Stunden oder 50µg alle 4 Stunden. Die Maximaldosis ist mit 200µg über 24 Stunden angegeben. Die Anwendung ist ab der 37. Schwangerschaftswoche empfohlen (76). Die aktuelle Leitlinie der DGGG zur Geburtseinleitung stammt bereits aus dem Dezember 2020. Zu diesem Zeitpunkt besaß das Medikament in Deutschland noch keine Zulassung. Eine Angabe über die empfohlene Dosierung von oralem Misoprostol findet sich in der aktuellen Leitlinie bisher nicht.

Der wesentliche Nutzen der hier vorliegenden Arbeit liegt in der Erkenntnis, dass die Anwendung von Misoprostol bezogen auf das vorliegende Risikokollektiv sicher ist. Studien zur Erhöhung der Evidenz bezüglich der Sicherheit der Geburtseinleitung mittels Misoprostol, besonders in Risikopopulationen wie SGA- bzw. IUGR-Schwangerschaften, ermöglichen eine fundiertere Studienlage bei der Anwendung von Misoprostol als sichere und effektive Methode der Geburtseinleitung.

## **2.1 Effektivität und Sicherheit der Geburtseinleitung mit Misoprostol: Studienlage**

Die derzeitige Literatur zum Thema Geburtseinleitung mittels oralem Misoprostol ist von unterschiedlicher Qualität (56). Ein Review der Cochrane Collaboration von 2014 hat 76 existierende Studien zusammengefasst und verglichen.

Zu diesem Zeitpunkt existierten neun Studien, die die Wirksamkeit gegenüber Placebo testeten. Hier zeigt sich eine Überlegenheit von Misoprostol. Es führt zu mehr vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden nach der Geburtseinleitung. Ebenso senkt es den Bedarf an Oxytocin und es führt zu einer niedrigen Rate an Kaiserschnitten verglichen mit Placebo.

Zwölf Studien verglichen die orale Gabe von Misoprostol mit der vaginalen Gabe von Dinoproston als Standardtherapie. Hierbei sank die Wahrscheinlichkeit eines Kaiserschnittes geringfügig. Im Bezug auf fetale Nebenwirkungen war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

In neun Studien wurde die Gabe von oralem Misoprostol der intravenösen Gabe von Oxytocin gegenübergestellt. Im Vergleich zu intravenös verabreichtem Oxytocin zeigte sich bei der oralen Gabe von Misoprostol eine deutlich erniedrigte Rate an Kaiserschnitten, jedoch führte es häufiger zu einem Mekoniumabgang vor der Geburt. (56) Die meisten Studien befassten sich mit dem Vergleich von vaginal und oral verabreichten Misoprostol. In den 37 Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Morbidität und Mortalität von Neugeborenen und Mutter. Es zeigte sich jedoch eine große Heterogenität der Ergebnisse bezüglich der Geburtenrate innerhalb von 24 Stunden nach der Geburtseinleitung, uteriner Hyperstimulation mit Änderung des fetalen Herzschlages und der Kaiserschnitttrate. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Dosis von Misoprostol und uteriner Hyperstimulation. Je geringer die in der Studie verwendete Dosis von Misoprostol, umso geringer die Wahrscheinlichkeit von uteriner Hyperstimulation. Ebenso zeigte sich in der Gruppe der oralen Applikation eine geringere Anzahl von Säuglingen mit niedrigem APGAR und die Rate

der postpartalen Blutungen sank signifikant. Jedoch stieg bei der Gabe von oralem Misoprostol die Rate von intrauterinem Mekoniumabgang(56).

Die Autoren kommen daher zu dem Schluss, dass die Gabe von oralem Misoprostol eine sichere Methode der Geburtseinleitung darstellt. Es besitzt eine Überlegenheit gegenüber Placebo, ist ebenso effektiv wie die vaginale Verabreichung von Misoprostol und senkt die Kaiserschnitttrate im Vergleich zu Dinoproston oder Oxytocin. (56)

Alfirevic et.al. verglichen ebenfalls in einer systematischen Review verschiedene Methoden der Geburtseinleitung. In ihr Review schlossen sie 611 Studien ein und verglichen den Outcome bezüglich Sicherheit, Effektivität und Akzeptanz. Ebenso stellten sie eine Kosten-Nutzen-Analyse an.

Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Amniotomie zusammen mit der Gabe von Oxytocin die höchste Erfolgsrate einer vaginalen Geburt innerhalb von 24 Stunden habe. Mehrere Behandlungen zeigten einen Nutzen verglichen mit Placebo, jedoch ergaben sich erhebliche Unsicherheiten in der Wertung bezogen auf die Sicherheit der einzelnen Methoden. Bezüglich uteriner Hyperstimulation zeigte sich jedoch ein deutlicher Anstieg bei der Verwendung von vaginalem Misoprostol. Aufgrund der uneinheitlichen Ergebnisse konnte bezüglich weiterer Endpunkte keine sichere Aussage getroffen werden. In der Kosten-Nutzen-Analyse der einzelnen Methoden zeigte sich, dass oral verabreichtes Misoprostol eine hohe Rate an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden nach Geburtseinleitung zur Folge hat und dabei die Geburtseinleitung mit relativ niedrigen Kosten verbunden ist (57).

## **2.2 Studienlage zur Geburtseinleitung bei SGA und IUGR**

Rossi et.al. verglichen in einer retrospektiven Single-center Studie das Risiko eines Kaiserschnittes nach Geburtseinleitung mittels Prostaglandinen mit physikalischen Methoden der Geburtseinleitung bei SGA-Schwangerschaften. Hierbei identifizierten sie drei Gruppen. In der ersten

Gruppe erfolgte die Geburtseinleitung mittels vaginalem Misoprostol, in der zweiten mittels vaginalem Dinoproston und in der dritten Gruppe mittels Ballonkatheter. Der primäre Endpunkt war der Vergleich der Kaiserschnittraten. Als sekundären Endpunkte verglichen sie Geburtsstillstand, Öffnung des Muttermundes zur Zeit des Kaiserschnittes, die Notwendigkeit eines Kaiserschnittes aufgrund fetaler Zustandsverschlechterung, sowie das neonatale Outcome (inclusive APGAR und Aufnahme auf neonatale Intensivstation). Es zeigte sich keine erhöhte Rate von Geburten mittels Kaiserschnittes in der Misoprostol Gruppe verglichen mit den anderen beiden Gruppen. Auch in den sekundären Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (58).

In der Studie unterschied sich die Anzahl der Patientinnen in den einzelnen Gruppen jedoch erheblich. So waren von 260 eingeschlossenen Frauen, 172 in der Misoprostol Gruppe. Lediglich bei 38 Frauen wurde die Geburt mittels Dinoproston und nur bei 50 mittels Ballonkatheter durchgeführt.

Foeller et.al. Verglichen in einer retrospektiven single-center Studie den Einfluss einer Geburtseinleitung mittels Misoprostol auf SGA-Feten. Eine Gruppe erhielt eine Geburtseinleitung mit Misoprostol mit oder ohne Oxytocin, die Kontrollgruppe erhielt Dinoproston mit oder ohne Oxytocin, sowie physikalische Methoden der Geburtseinleitung. Endpunkte waren fetale Hypoxie unter der Geburt, Kaiserschnitt aufgrund fetaler Zustandsverschlechterung, Aufnahme auf neonatale Intensivstation, niedriger 5-Minuten APGAR sowie neonatale Morbidität. Es zeigte sich geringere Anzahl niedriger 5-Minuten APGAR-Werte. Bei SGA-Feten unterhalb der 5. Perzentile ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Geburtseinleitung mittels Misoprostol offenbar keinen Einfluss auf das Outcome von SGA-Feten hat (59).

Chavakula et.al. verglichen in einer randomisierten kontrollierten Studie die vaginale Verabreichung von Misoprostol mit einer Geburtseinleitung mittels Ballonkatheter bei Feten mit intrauteriner Wachstumsrestriktion. Frauen, die in die Misoprostolgruppe randomisiert wurden, erhielten alle sechs Stunden 25µg Misoprostol vaginal. Bei den anderen Frauen wurde 12 Stunden vor einer Amniotomie ein Ballonkatheter eingelegt. Der primäre Endpunkt war

uterine Hyperstimulation mit auffälligem fetalem CTG. Sekundäre Endpunkte waren Effektivität, Komplikationen und Zufriedenheit der Patientinnen. Zu einer uterinen Hyperstimulation kam es bei einer Patientin in der Gruppe mit vaginalem Misoprostol. In der Dauer der Geburt ließ sich zwischen beiden Methoden kein Unterschied feststellen, jedoch führte Misoprostol häufiger zu einer Geburt innerhalb der nächsten zwölf Stunden nach Einleitung. Sie kamen zu dem Schluss, dass es bei einer geringen Anzahl an Patientinnen zu einer uterinen Hyperstimulation aufgrund von Misoprostol kommen kann, jedoch die Effektivität deutlich höher ist als bei einer Geburtseinleitung mittels Ballonkatheter (60).

Duro-Gomez et.al. verglichen die Sicherheit einer Geburtseinleitung mit Dinoproston, Misoprostol und Ballonkatheter bei intrauteriner Wachstumsrestriktion. Die Gruppen waren homogen bezüglich Bishop-Score und Gestationsalter bei Einleitung. Es zeigte sich, dass die Einleitung der Geburt mit Ballonkatheter länger dauerte und mehr Oxytocin zur Unterstützung benötigt wurde. Die Kaiserschnittrate war in der Misoprostolgruppe am geringsten und am höchsten in der Gruppe mit Ballonkatheter. Bezüglich uteriner Hyperstimulation, schlechtem fetalen Zustand und neonatalen Komplikationen zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Unterschied. In dieser Studie zeigte sich eine Überlegenheit von Prostaglandinen bezüglich der Effektivität der Geburtseinleitung gegenüber einer Einleitung mittels Ballonkatheter. Sie führten außerdem öfter zu vaginalen Geburten und haben ein ähnliches Risikoprofil (61).

Eine große Anzahl von Untersuchungen zur oralen Anwendung von Misoprostol hat gezeigt, dass diese eine sichere und effektive Methode der Geburtseinleitung darstellt. Bis September 2021 bestand jedoch keine Zulassung für Misoprostol und die Anwendung erfolgte im „off-label-use“. Das neu zugelassene Präparat Angusta® weicht in seinem Dosierungsschema von den bisherigen Studien ab. Darauf basierend besteht Unsicherheit in der Anwendung, besonders bei Schwangerschaften, bei denen ein erhöhtes Risiko für fetale Komplikationen besteht. Vorhergehende Studien zeigten gute Erfolge in der Anwendung von Misoprostol bei Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung. Es ist anzunehmen, dass dies auch auf das neu zugelassene Präparat übertragbar ist.

### 3 Ziele der Arbeit

Ziel der Studie ist es, die klinische Sicherheit von Misoprostol an einem Risikokollektiv auszuwerten. Das Kollektiv umfasst „small for gestational age“ (SGA) Kinder und Kinder mit intrauteriner Wachstumsretardierung.

Mittels retrospektiver Untersuchung soll ein Vergleich zwischen dem im off-label-use eingesetzten Medikament Misoprostol oral und Dinoproston als zugelassene Behandlungsalternative, aber in vaginaler Applikation vollzogen werden. Als Kontrollgruppe gegenüber den Einleitungsgruppen wurden Patientinnen herangezogen, die bei gleicher Grunddiagnose eine primäre Sectio bekommen haben. Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob die Verwendung von Misoprostol im Vergleich zur zugelassenen Standardtherapie einen Einfluss auf das direkte neonatale Outcome, gemessen am Nabelarterien-pH und dem 5-Minuten-APGAR-wert, hatte.

Sekundär soll untersucht werden, ob es unter Verwendung von Misoprostol häufiger zu Aufnahmen des Neugeborenen auf die neonatologische Intensivstation kam und ob durch die Verwendung häufiger die Indikation zur sekundären Sectio aufgrund eines pathologischen CTG-Musters gestellt wurde.

## 4 Material und Methoden

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Studie wurde an der Klinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die erhobenen Daten stammen aus den Jahren 2013 und 2014.

Eingeschlossen wurden alle Patientinnen mit SGA- oder IUGR-Feten, bei denen die Indikation für eine Geburtseinleitung oder eine geplante Sectio caesarea gegeben war. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Geburtseinleitung mindestens die 37. Schwangerschaftswoche abgeschlossen hatten.

Die Geburtseinleitung wurde entweder mit oral verabreichtem Misoprostol oder Dinoproston als Vaginalgel durchgeführt. Insgesamt erhielten 80 der eingeschlossenen Patientinnen eine Geburtseinleitung mittels oralem Misoprostol. Bei 85 Patientinnen wurde die Geburt mit Dinoproston Vaginalgel eingeleitet. Patientinnen, bei denen die Geburtseinleitung mittels Misoprostol durchgeführt wurde, erhielten eine Aufklärung über die Verwendung des Medikaments im Bereich des „off-label- use“ und mussten eine Einverständniserklärung unterzeichnen. Die Gruppe der Patientinnen bei denen primär die Indikation für eine Sectio caesarea bestand, umfasst 119 Patientinnen.

Die Patientinnen, bei denen die Einleitung mittels Misoprostol erfolgte, erhielten eine initiale Dosis von 50µg, alle vier Stunden wurde die Gabe wiederholt. Die maximale Einzeldosis betrug 100µg, während die maximale Tagesdosis sich auf 300µg belief. Die Geburtseinleitung erfolgte unter CTG-Überwachung, jeweils 15 Minuten vor bis 45 Minuten nach der Applikation.

Wurde die Geburt mit Dinoproston eingeleitet erhielten die Frauen eine initiale Dosis von 1mg vaginal; nach sechs Stunden erfolgte eine erneute Dosis. Die maximale Einzeldosis Dinoproston Vaginalgel betrug 2mg, während die maximale tägliche Dosis 3mg betrug. Die CTG-Überwachung erfolgte 15 Minuten vor bis 45 Minuten nach der Applikation. Aufgrund des längeren Intervalls zwischen zwei Applikationen erfolgten zusätzliche CTG-Untersuchungen zwei Stunden nach Applikation für 30 Minuten.

Eine kontinuierliche CTG-Überwachung erfolgte während der aktiven Phasen der Eröffnungsperiode und während der Austrittsperiode der Geburt. Alle geplanten und alle sekundären Sectiones wurden im geburtshilflichen Operationssaal durchgeführt. In der Gruppe der geplanten Kaiserschnitte war die Indikation akute fetale Mangelversorgung auf dem Boden einer Plazentainsuffizienz ein Ausschlusskriterium aus der Studie, da dieser Faktor die Studienergebnisse beeinflussen könnte. Indikationen zum Einschluss waren ein vorangegangener Kaiserschnitt, Beckenendlage des Fötus, Placenta praevia sowie der mütterliche Wunsch nach einem Kaiserschnitt aufgrund von mütterlicher Angst. Die Neugeborenen Untersuchung erfolgte durch einen Neonatologen. Blut zur Bestimmung des Nabelarterien-pH wurde aus der Nabelschnurarterie 30 Sekunden bis maximal 60 Sekunden nach der Geburt entnommen und mit einem Blutgasanalysegerät (Radiometer ABL 800 device Radiometer INC, Copenhagen, DK) untersucht.

Es wurden Patientinnen mit der Diagnose SGA und einer Indikation zur Geburtseinleitung oder zum geplanten Kaiserschnitt ab der abgeschlossenen 37. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Es wurden nur Einlingsschwangerschaften aufgenommen. SGA wurde diagnostiziert bei einem fetalen Gewicht unterhalb der 10. Perzentile gemessen mit fetaler Biometrie gemäß der Hadlock-Formel (BPD-HC-AC-FL(62)). Um falsche Positivität aufgrund fehlerhafter Ultraschallmessungen zu vermeiden, wurden nur Fälle eingeschlossen, bei denen das tatsächliche Geburtsgewicht ebenfalls unterhalb der 10. Perzentile lag, gemäß der geschlechtsadjustierten Fenton-Skala. (63). Daher geben alle Gewichtsangaben im Ergebnisteil dieser Studie das reale Geburtsgewicht wieder.

Grundmerkmale der eingeschlossenen Patientinnen umfassten Alter, Anzahl der Schwangerschaften, Gestationsalter und Geburtsgewicht des Kindes. Der fetale Outcome wurde anhand des Nabelschnurarterien-pH, sowie des APGAR nach 1,5 beziehungsweise 10 Minuten gemessen. Außerdem wurde die Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation (NICU) erfasst. Des Weiteren wurde die Rate an vaginal-operativen Entbindungen (Vakuumextraktionen) und sekundären Sectiones in beiden Einleitungsgruppen ausgewertet.

## Statistische Analyse

Bei linearen Variablen wurden die Datenwerte als Mittelwert +/- Standardabweichung und Range erfasst. Kategoriale Variablen wurden in Kreuztabellen erfasst. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics (V.23.0, IBM Corp.) durchgeführt. Da nicht für alle Variablen eine Normalverteilung angenommen werden konnte, wurden verteilungsunabhängige Test angewandt, um Gruppen zu vergleichen. Da drei Gruppen verglichen wurden, erfolgte der primäre Gruppenvergleich anhand des Kruskal-Wallis-Tests; um Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen zu finden, erfolgte eine post-hoc-Analyse anhand der Bonferronikorrektur durchgeführt. Zwei-Gruppen- Analysen wurden anhand des Mann-Whitney-U Tests durchgeführt. Kategoriale Variablen wurden mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat Test und des exakten Fisher-Tests verglichen. Signifikanz wurde bei  $p \leq 0.05$  angenommen

## 5 Ergebnisse

Insgesamt wurden 284 Patientinnen eingeschlossen. Von diesen erfolgte bei 80 die Geburtseinleitung mittels oralem Misoprostol, bei 85 mittels Dinoproston Vaginalgel und bei 119 wurde primär ein Kaiserschnitt durchgeführt. Die Patientenmerkmale sind in unten aufgeführter Tabelle dargestellt.

	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>Range</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Patientenalter (Jahre)</b>				0.002
<b>Misoprostol (N = 80)</b>	29.41	6.886	14-44	M-D: 1.000
<b>Dinoproston (N = 85)</b>	31.74	5.852	16-44	M-Cs: <0.001
<b>Sectio caesarea (N = 119)</b>	32.71	5.544	18-44	D-Cs: <0.001
<b>Gestationsalter (Tage)</b>				<0.001
<b>Misoprostol (N=80)</b>	274	9.269	259-294	M-D: 0.243
<b>Dinoproston (N=85)</b>	277	9.171	259-291	M-Cs: <0.001
<b>Sectio caesarea (N=119)</b>	269	6.355	259-296	D-Cs: <0.001
<b>Geburtsgewicht (g)</b>				<0.001
<b>Misoprostol (N=80)</b>	2678.8	271.106	1815-2970	M-D: 1.000
<b>Dinoproston (N=85)</b>	2668.6	281.295	1940-3140	M-Cs: <0.001

<b>Sectio caesarea (N=119)</b>	2492.3	244.661	1700-2920	D-Cs: <0.001
<b>Erstgebärende</b>				0.177
<b>Misoprostol (N=80)</b>	80.2% (N=65)			
<b>Dinoproston (N=85)</b>	89.4% (N=76)			
<b>Sectio caesarea (N=119)</b>	80.7% (n=96)			

Tabelle 3: Patientinnenmerkmale

p – Wert basierend auf Kruskal Wallis Analysis, post hoc testing by Bonferroni correction: M-D: Misoprostol – Dinoproston, M-Cs: Misoprostol – Sectio caesarea, D-Cs: Dinoprostone – Sectio caesarea. Vergleich der Erstgebärendenrate mit Chi Quadrat Test

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Geburtseinleitungsgruppen bezüglich des mütterlichen Alters, mittlerem Gestationsalter und Geburtsgewicht. Die Kaiserschnittgruppe unterscheidet sich jedoch von den anderen Gruppen; die Frauen waren älter, das Gestationsalter früher und das Geburtsgewicht geringer. Der Anteil der Erstgebärenden war in allen Gruppen gleich.

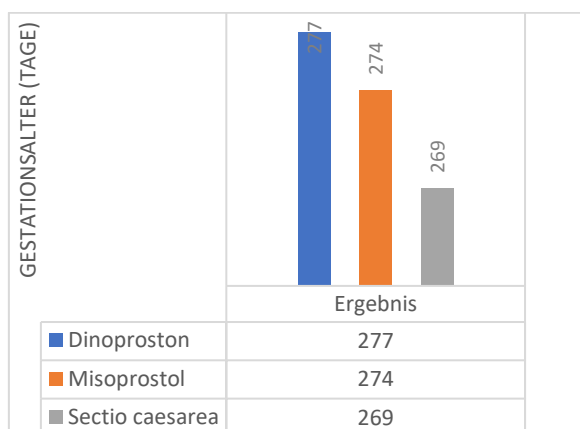


Abbildung 2: Gestationsalter

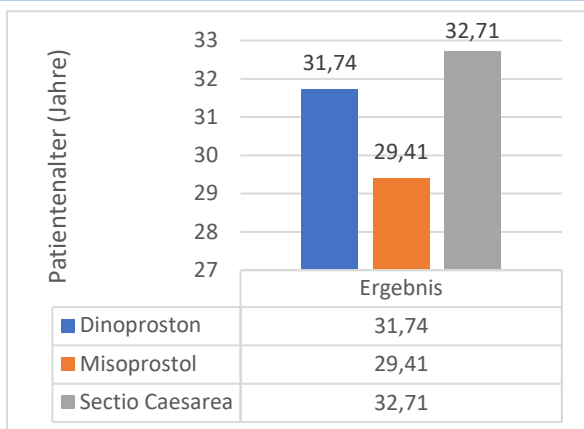


Abbildung 3: Patientenalter

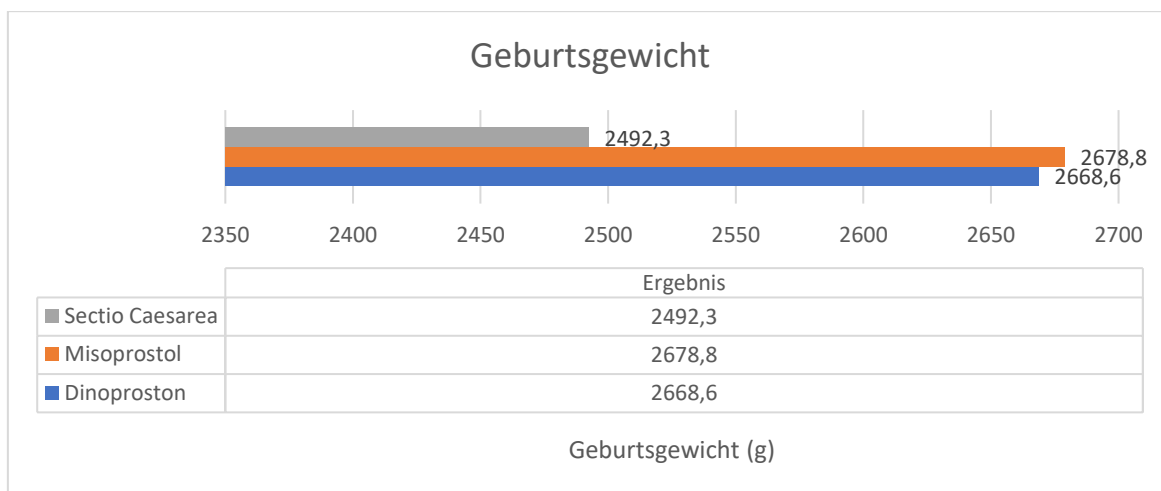


Abbildung 4: Geburtsgewicht

Als primäre Outcome Parameter definierten wir den Nabelschnurarterien-pH-Wert und den 5-Minuten APGAR. Der mittlere pH-Wert der Nabelschnurarterie betrug 7.29 (Standard-Abweichung 0.081, Range 7.02 – 7.49; resp. Standard-Abweichung 0.075, Range 7.08 – 7.46) in der Misoprostol sowie Dinoproston Gruppe; in der Kaiserschnitt – Gruppe betrug er 7.31 (Standard-Abweichung 0.054, Range 7.10 – 7.40) (in der Kruskal-Wallis-Analyse stellte sich eine Signifikanz mit  $p = 0.019$  heraus, aber die post-hoc-Bonferroni-Korrektur zeigte keine Signifikanz zwischen den verschiedenen Gruppen). Alle mittleren Nabelschnurarterien pH-Werte sowie APGAR-Werte finden sich in untenstehender Tabelle.

	Mitte Iwert	Stand artab weich ung	Range	p-Wert
<b>Nabelschnur arterie pH</b>				0.019
<b>Misoprostol</b>	7.29	0.081	7.02-7.49	M-D: 1.000
<b>Dinoproston</b>	7.29	0.075	7.08-7.46	M-Cs: 0.442
<b>Sectio cesarea</b>	7.31	0.054	7.10-7.40	D-Cs: 0.065
<b>APGAR 1'</b>				<0.001
<b>Misoprostol</b>	8.28	1.921	1-9	M-D: 1.000
<b>Dinoproston</b>	8.46	1.331	1-10	M-Cs: 0.321
<b>Sectio cesarea</b>	7.92	1.497	1-10	<b>D-Cs: 0.040</b>
<b>APGAR 5'</b>				<0.001
<b>Misoprostol</b>	9.43	1.162	5-10	M-D: 1.000
<b>Dinoproston</b>	9.47	0.867	5-10	<b>M-Cs: 0.014</b>
<b>Sectio cesarea</b>	9.03	0.928	5-10	<b>D-Cs: 0.005</b>
<b>APGAR 10'</b>				0.064
<b>Misoprostol</b>	9.70	0.806	7-10	
<b>Dinoproston</b>	9.74	0.538	7-10	
<b>Sectio cesarea</b>	9.61	0.654	7-10	

Tabelle 4: Primäre Outcome Parameter: APGAR 1', 5' and 10'; mittlerer Nabelschnurarterien pH

p – Wert basierend auf Kruskal Wallis Analysis, post hoc testing by Bonferroni correction: M-D: Misoprostol – Dinoproston, M-Cs: Misoprostol – Sectio cesarea, D-Cs: Dinoproston – Sectio cesarea

In Bezug auf die 5 Minuten APGAR Werte zeigte sich eine statistische Signifikanz in der Kruskal-Wallis-Analyse mit  $p < 0.001$ ; die post-hoc-Bonferroni-Korrektur zeigte statistische Signifikanz beim Vergleich zwischen der Misoprostol- und der Kaiserschnitt-Gruppe ( $p = 0.014$ ) sowie zwischen der Dinoproston und Kaiserschnittgruppe ( $p = 0.005$ ); die mittleren APGAR-Werte der Kaiserschnittgruppe waren signifikant niedriger. Signifikante Unterschiede zeigten sich nach 1 Minute (Kruskal-Wallis Analyse  $p < 0.001$ ); die APGAR-Werte der Kaiserschnittgruppe waren signifikant niedriger als in der Dinoproston-Gruppe (post-hoc-Bonferroni  $p = 0.040$ ); keine signifikanten Unterschiede zeigten sich zwischen Misoprostol und Dinoproston, sowie Misoprostol und primärem Kaiserschnitt.

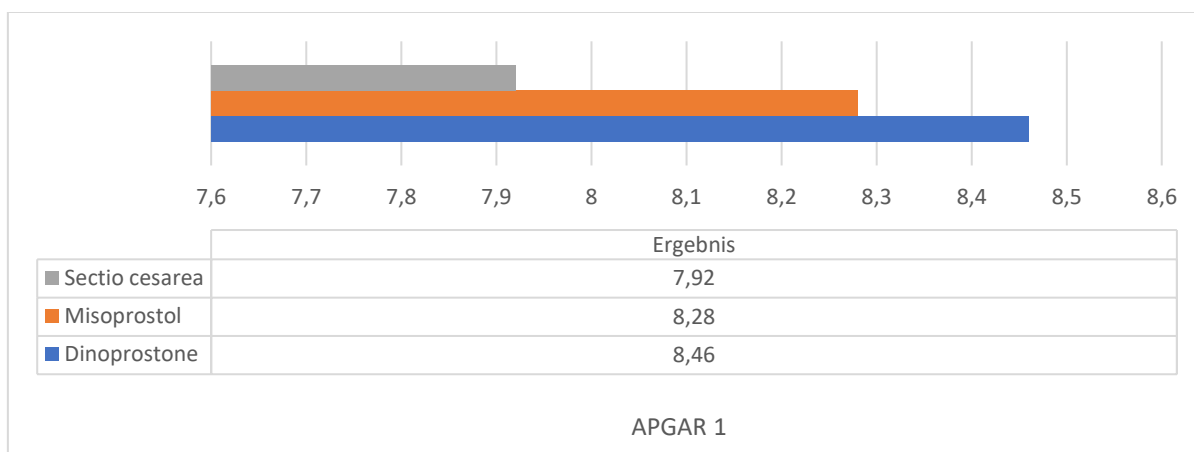


Abbildung 5: APGAR 1

Die 10 Minuten APGAR Werte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen (Kruskal Wallis Analyse  $p = 0.061$ ).

Weiterhin wurde die Rate mäßiger und schwerer Azidose mit einem Nabelschnurarterien pH-Wert kleiner 7.11 und die Rate beeinträchtigter Kinder mit einem 5 Minuten APGAR Wert von 5 oder kleiner, sowie die Rate der Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation untersucht. Die zuerst erwähnte Bedingung war besonders selten mit nur einem (Misoprostol, Dinoproston) Fall beziehungsweise zwei Fällen (Sectio caesarea) in der jeweiligen Gruppe; es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Rate der intensivpflichtigen Kinder (NICU) war am geringsten in der Dinoproston-Gruppe (15,3%) und am höchsten in der Kaiserschnittgruppe (26,1%), der Unterschied erreicht jedoch keine statistische Signifikanz.

	Prozentsatz	N	$\chi^2$	p-Wert
<b>Azidose mit pH &lt;7.11</b>			0.297	0.862
Misoprostol	1.3%	1		
Dinoprostone	1.2%	1		
Sectio cesarea	1.7%	2		
<b>APGAR 5' ≤ 5</b>			0.094	0.594
Misoprostol	1.3%	1		
Dinoprostone	1.2%	1		
Sectio cesarea	0.8%	1		
<b>NICU-Aufnahme</b>			3.528	0.171
Misoprostol	20%	16		
Dinoprostone	15.3%	13		
Sectio cesarea	26.1%	31		

Tabelle 5: Rate Nabelschnurarterien pH <7.11, APGAR 5' und NICU-Aufnahme

Außerdem verglichen wir die beiden Geburtseinleitungsgruppen bezüglich der Rate von operativ vaginalen Geburten (Vakuumentraktion) und sekundärem Kaiserschnitt. Die Raten von sekundären Kaiserschnitten waren nach der Geburtseinleitung mit Dinoproston höher (28.24% versus 18.75% als in der Misoprostol Gruppe), auch dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. (Chi Quadrat 2.054,  $p = 0.152$ ). Die Rate einer vaginal-operativen Geburt war mit 6.2% nach Misoprostol und 6.6% nach Dinoproston vergleichbar (exakter Fisher Test  $p = 0.605$ ).

	Prozentsatz	N	$\chi^2$	p-Wert
<b>Vaginal operative Entbindung</b>			1)	0.605
<b>Misoprostol</b>	6.2%	4		
<b>Dinoprostone</b>	6.6%	4		
<b>sekundäre Sectio cesarea</b>			2.054	0.152
<b>Misoprostol</b>	18.75%	15		
<b>Dinoprostone</b>	28.24%	24		

*Tabelle 6: Raten vaginal operativer Entbindung und sekundärer Kaiserschnitte nach Geburtseinleitung mit Misoprostol oder Dinoproston*

*1 p Wert kalkuliert mit exaktem Fisher Test*

## 6 Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen keine Nachteile in der Geburtseinleitung mittels Misoprostol bei reifen SGA- bzw. IUGR-Feten. Bezüglich der primären Endpunkte zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Nabelschnurarterien-pH zwischen den einzelnen Gruppen. Ebenfalls zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den 5-Minuten-APGAR-Werten der einzelnen Gruppen. Der einzig statistisch signifikante Unterschied ergab sich in den mittleren APGAR-Werten nach einer und fünf Minuten in der Kaiserschnittgruppe. Hierfür gibt es verschiedene Erklärungsansätze. Bei einem Kaiserschnitt ist das Risiko für neonatale Anpassungsstörungen, insbesondere respiratorische Störungen erhöht. Zum anderen, wie bereits im Ergebnispart erwähnt, war das mittlere Gestationsalter in der Kaiserschnittgruppe geringer als in den anderen beiden Gruppen. Da das Risiko einer beeinträchtigten neonatalen Adaptation bei Kaiserschnitten mit niedrigeren Gestationsalter höher ist, bestätigen die hier vorliegenden Ergebnisse, dass Probleme in der neonatalen Adaptation häufiger nach einem primären Kaiserschnitt auftreten (43,44). Passend hierzu zeigte sich, dass die Rate der Aufnahmen auf eine neonatale Intensivstation in der Kaiserschnittgruppe am höchsten ausfiel. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch im Vergleich zu den anderen Gruppen nicht nachgewiesen werden.

Trotzdem zeigen die Ergebnisse, dass schwere respiratorische neonatale Komplikationen selten vorkommen und somit keine relevante Problematik darstellen, weder in den Geburtseinleitungsgruppen noch in der Kaiserschnittgruppe. Das zeigt sich auch dadurch, dass relevante neonatale Azidosen sowie ernsthaft beeinträchtigte Neugeborene mit einem niedrigen 5-Minuten APGAR nur in ein bis zwei Fällen pro Gruppe auftraten.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die orale Verwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung bei wachstumsretardierten Feten keinen Nachteil bezogen auf das perinatale Outcome darstellt. Sie stimmen somit überein mit früheren Untersuchungen.

So zeigen die Ergebnisse von Rossi et.al. ebenfalls, dass eine Geburtseinleitung mit Misoprostol keine Auswirkung auf die Rate an sekundären Kaiserschnitten hatte. Rossi et al. untersuchten den Zusammenhang einer Geburtseinleitung mit Misoprostol und nachfolgendem Kaiserschnitt im Vergleich zu einer Einleitung mittels Dinoproston oder mechanischer Cervixreifung mittels Foley-Katheter. Auch sie konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit der Aufnahme auf eine neonatale Intensivstation feststellen (58). Somit kamen sie ebenfalls zu dem Schluss, dass Misoprostol eine ähnliche Effektivität und Sicherheit in der Geburtseinleitung bei SGA-Feten besitzt, wie die Einleitung mittels Dinoproston oder Ballonkatheter. Spätere Folgearbeiten konnten diese Ergebnisse bestätigen.

So konnten auch Foeller et. al. aufzeigen, dass die Verwendung von Misoprostol in der Geburtseinleitung keine negativen Auswirkungen in Bezug auf das perinatale Outcome bei SGA-Feten hat. Auch hier wurde die Geburtseinleitung mit Misoprostol verglichen mit der Geburtseinleitung mittels Dinoproston oder Foley-Katheter. In der Studie zeigte sich jedoch in der Geburtseinleitung mit Misoprostol ein geringerer 5-Minuten-APGAR im Vergleich zu den anderen beiden Methoden. Sie schlussfolgerten hieraus, dass es unter der Geburt ein erhöhtes Risiko für fetale Anpassungsstörungen gab, welche jedoch nicht zu einer erhöhten Aufnahme auf neonatale Intensivstationen führten. In diesem Punkt zeigte sich eine Abweichung in den Studienergebnissen zur vorliegenden Studie, welche keinen signifikanten Unterschied des 5-Minuten-APGAR nachweisen konnte. Bei SGA-Feten unterhalb der 5. Perzentile war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant. Insgesamt gab es jedoch auch hier keine Unterschiede in der Kaiserschnitttrate. Eine erhöhte Aufnahme auf neonatale Intensivstationen konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden (59).

Bestätigt werden die Ergebnisse ebenfalls durch die Studie von Duro-Gomez et.al. Sie konnten zeigen, dass die Geburtseinleitung mit Prostaglandinen bei IUGR-Feten effektiver ist als eine Geburtseinleitung mittels Ballonkatheter und dabei ein ähnliches Risikoprofil aufweist. Die Rate sekundärer Kaiserschnitte nach Geburtseinleitung mit Misoprostol (5%) war in dieser Studie signifikant niedriger im Vergleich zu Dinoproston (14,9%) oder

Ballonkatheter (17,3%). Insgesamt umfasste die Studie nur eine kleine Gesamtstudienpopulation von 99 Patientinnen (61). Das Ergebnis ist jedoch anhand der geringen Anzahl der Patientinnen in der Misoprostolgruppe von nur 20 Patientinnen kritisch zu hinterfragen. Hierdurch kann es zu einer Unterschätzung des Risikos gekommen sein.

Weitere Argumente für die Sicherheit einer Geburtseinleitung mit Misoprostol liefert ein Cochrane Review von 2014 von Alfirevic et.al. Sie analysierten insgesamt 76 Studien mit insgesamt 14.412 Patientinnen bezüglich der Sicherheit der Verwendung von Misoprostol im Vergleich zu anderen Methoden der Geburtseinleitung. Im Vergleich zu Placebo konnten sie eine höhere Rate vaginaler Geburten innerhalb der ersten 24 Stunden nachweisen. Hier wird eine signifikant niedrigere Rate an sekundären Kaiserschnitten im Vergleich zur vaginalen Applikation von Dinoproston beschrieben. Es gab Hinweise für eine langsamere Geburt im Vergleich zu Patientinnen die Dinoproston erhielten, dies erreichte jedoch keine Signifikanz (56). Die aktuelle Studie zeigte ebenfalls eine niedrigere Rate sekundärer Kaiserschnitte im Vergleich zur Geburtseinleitung mit Dinoproston. Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Kehl et.al. verglichen Geburtseinleitung bei SGA-/IUGR-Feten mit Feten oberhalb der 10. Perzentile. Der primäre Endpunkt war die Kaiserschnitttrate. Im Vergleich zu Feten oberhalb der 10. Perzentile konnte keine erhöhte Kaiserschnitttrate bei SGA-/IUGR-Feten nachgewiesen werden. Bei IUGR-Feten lag jedoch häufig ein niedriger Bishop-Score vor, sodass die Geburtseinleitung hier mittels Dinoproston erfolgte. Bei Erstgebärenden war die Rate pathologischer CTGs sowie Fetalblutanalysen höher als bei nicht wachstumsrestringierten Feten, das Outcome bezogen auf den 5-Minuten-APGAR oder den Nabelschnur-pH war jedoch gleich. Dies bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie ebenfalls. Bei Mehrgebärenden zeigte sich der Unterschied nicht. Die IUGR-Neugeborenen in der Studie mussten häufiger in die Kinderklinik verlegt werden als nicht wachstumsrestringierten Neugeborenen, daher sollte eine Geburtseinleitung bezogen auf dieses Risikokollektiv nur in einem Zentrum mit angeschlossener Neonatologie erfolgen (66). In der vorliegenden Studie konnte keine erhöhte Aufnahme auf

die Kinderstation nachgewiesen werden, jedoch wurde auch kein Vergleich zu nicht wachstumsrestringierten Neugeborenen gezogen.

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die perorale Gabe von Misoprostol nicht zu einer erhöhten Rate von fetalen Geburtskomplikation oder fehlgeschlagenen Geburtseinleitungen führt. Somit kommt die vorliegende Arbeit zu demselben Ergebnis wie vorausgegangene Studien.

## **6.1 Abwägung des Zeitpunktes der Geburtseinleitung**

Der optimale Zeitpunkt der Geburt und der Einsatz der Geburtseinleitung in Terminnähe ist ein kontrovers diskutiertes Thema.

In der ARRIVE-Studie (A Randomized Trial of Induction Versus Expectant Management) wurde ein exspektatives Vorgehen, mit dem einer Geburtseinleitung in der 39. Schwangerschaftswoche verglichen. Ziel der Studie war nachzuweisen, dass eine Geburtseinleitung in der 39. Schwangerschaftswoche verglichen mit einem exspektativen Vorgehen ein deutlich besserer perinataler Outcome aufweist. Es wurden Frauen ab der 38. Schwangerschaftswoche eingeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patientinnen musste der geplante Geburtstermin genau berechenbar sein, weiterhin mussten es Erstgebärende sein und es durften keine anderen Erkrankungen oder eine fetale Wachstumsretardierung vorliegen. Das Ergebnis zeigte keinen wesentlichen Unterschied bezüglich des neonatalen Outcome. Es zeigte sich jedoch eine niedrigere Kaiserschnitttrate und weniger Fälle von Präeklampsie. Es wurde geschlussfolgert, dass die Geburtseinleitung bereits ab der 39. Schwangerschaftswoche angeboten werden sollte (67). Bei der Studie gibt es einige Limitation. Es stimmten nur 27% der möglichen Patientinnen einem Studieneinschluss zu. Vor allem handelte es sich aber nur um Erstgebärende ohne Risikofaktoren. Inwieweit die Ergebnisse auf Risikopopulationen übertragen werden können, bleibt offen (68). Kritisch zu hinterfragen bleibt in diesem Studiensetting die generelle Indikation einer Geburtseinleitung bei fehlenden Risikofaktoren.

In der DIGITAT-Studie (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term) wurde eine Geburtseinleitung in Terminnähe bei IUGR einem expektativen Vorgehen gegenübergestellt. Primäre Endpunkte waren der Vergleich des neonatalen Outcomes und durchgeführte Kaiserschnitte. Es zeigte sich kein schlechteres neonatales Outcome bei Geburtseinleitung. Ebenfalls zeigte sich keine erhöhte Rate von Kaiserschnitten oder operativ vaginalen Entbindungen. Es zeigte sich ein höheres Geburtsgewicht in der expektativen Gruppe, jedoch stieg der Anteil von Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile in der expektativen Gruppe ebenfalls signifikant. Bezogen auf die primären Endpunkte der Studie ließ sich jedoch kein Vorteil einer Geburtseinleitung in terminnähe nachweisen. Jedoch verweisen die Autoren auf das steigende neonatale Risiko und eine notwendige intensivierete klinische Überwachung von Mutter und Fetus (13).

## **6.2 Probleme/Komplikationen der Geburtseinleitung mit Misoprostol bei SGA/IUGR in Terminnähe**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen keinen Nachteil der Geburtseinleitung bei SGA/IUGR- Feten in Terminnähe. Die Indikation zur Geburtseinleitung sollte jedoch stets kritisch geprüft werden. Eine Risiko-Nutzen Abwägung in Bezug auf Frühgeburtlichkeit im Vergleich zum Risiko des intrauterinen Verbleibes ist unabdingbar (38). Die Wahl der Methode ist abhängig von der Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung. Die Dauer der medikamentösen Geburtseinleitung ist schwer kalkulierbar, sodass abhängig von der Dringlichkeit eine Abwägung zwischen medikamentöser Einleitung und Kaiserschnitt erfolgen sollte (39).

Die Geburtseinleitung mittels Prostaglandinen soll zu einem besseren perinatalen Outcome für Mutter und Kind führen. Dies soll mittels Verbesserung des Bishop-Scores sowie die Induktion von zur Geburt führenden Wehen erreicht werden (39).

Die orale Applikation von Misoprostol hat einige Vorteile im Vergleich zur vaginalen Applikation von Dinoproston. Zum einen erhöht es den Anwendungskomfort für die Patientin im Vergleich zu einer vaginalen

Medikamentenverabreichung. Dies zeigt sich besonders in Situationen, bei denen die Gefahr aufsteigender Infektionen besteht (56). Zum anderen sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen häufig gering und selbstlimitierend (69). Dies resultiert daraus, dass es bei oraler Anwendung zu einem schnellen Anfluten des Wirkstoffes kommt und dieser dann bereits nach 4 Stunden komplett eliminiert ist. Bei der vaginalen Anwendung kommt es zu einem langsameren Anfluten des Wirkstoffes, sowie zu einem langsameren Abbau (70). Vorhergehende Studien konnten keine Unterschiede bezüglich der Rate uteriner Hyperstimulation nach oraler Gabe von Misoprostol im Vergleich zur vaginalen Prostaglandinanwendung aufzeigen. Insgesamt zeigten sich uterine Hyperstimulation und fetale Tachykardien häufiger bei Misoprostoldosen über 200µg welche im hier untersuchten Kollektiv nicht zur Anwendung kamen (56).

### 6.3 Limitationen

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen. Die Ergebnisse basieren auf einer retrospektiven Analyse. Es handelt sich somit um nicht randomisierte Ergebnis bezüglich der Medikationsauswahl. Frauen entschieden sich hauptsächlich für Dinoproston, wenn sie dem off-label-use von Misoprostol nicht zustimmten. Weiterhin kam in einigen Fällen Dinoproston zum Einsatz bei denen es bereits einen Kaiserschnitt in der Vorgeschichte gab, da Misoprostol in diesen Fällen kontraindiziert ist. Es kann daher sein, dass der Faktor eines vorausgegangenen Kaiserschnittes in der Dinoprostongruppe überrepräsentiert ist. Jedoch handelt es sich bei über 80% aller Frauen in den jeweiligen Gruppen um Erstgebärende, sodass der Einfluss dieses Faktors auf die Ergebnisse nur marginal ist. Diese Einschätzung wird dadurch bestätigt, dass die vorliegenden Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geburtseinleitungsgruppen aufweisen.

In den meisten Studien wird in Bezug auf eine fetale Wachstumsretardierung nicht zwischen SGA- und IUGR unterschieden. Auch in der vorliegenden Studie sind beide Entitäten als ein Risiko Kollektiv zusammengefasst. Per Definition ist jedoch anzunehmen, dass bei SGA- Feten keine Pathologie vorliegt während bei IUGR-Feten eine zugrundeliegende Pathologie vorliegt. Es ist daher anzunehmen, dass bei IUGR-Feten per se ein erhöhtes Risiko der Geburt vorliegt (77).

Zur Bestätigung der in dieser Arbeit getroffenen Annahmen ist weitere Forschung unabdingbar. Die Literatur zum Management von SGA- bzw. IUGR- Feten in Terminnähe ist aktuell noch sehr begrenzt. Weiterhin sollten prospektive randomisierte Studien durchgeführt werden, um Stichprobenverzerrung und Versuchsleitereffekte zu minimieren. Weitere Forschung sollte außerdem herausfinden, ob sich Unterschiede bezüglich Hochrisiko-Gruppen, beispielsweise Schwangerschaften mit einem Geburtsgewicht unterhalb der 3. Perzentile oder stark ausgeprägter intrauteriner Wachstumsretardierung zeigen.

Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse sich auch auf die Anwendung von Angusta© übertragen lassen. Ein direkter Nachweis existiert aktuell nicht, da in den vorliegenden Studien kein Angusta©-Originalpräparat verwendet wurde. Ebenfalls weicht das Dosierungsschema von Angusta© zum Teil von dem der vorliegenden Studien ab.

Misoprostol kommt im klinischen Alltag trotz des off-label-use routinemäßig zur Anwendung und wird in vielen Kliniken geschätzt. Unsere Studie ist nützlich zur klinischen Entscheidungsfindung bezüglich der Geburtseinleitung bei SGA bzw. IUGR-Feten.

## 7 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der Sicherheit einer Geburtseinleitung mit oral angewendetem Misoprostol bezogen auf eine Risikogruppe. Es wurde die Geburtseinleitung bei Feten mit intrauteriner Wachstumsretardierung betrachtet. Hierbei wurden sowohl SGA als auch IUGR-Fete betrachtet. Die Definitionen sind sehr heterogen und auch in internationalen Leitlinien uneinheitlich.

Die Planung des Zeitpunktes der Einleitung muss die Risiken des intrauterinen Verbleibs mit denen der Geburtseinleitung abwägen. Bei einem intrauterinen Verbleib besteht insbesondere bei IUGR-Feten ab der 37. Schwangerschaftswoche ein erhöhtes Risiko für intrauterinen Fruchttod (3). Die Geburtseinleitung ist in Abhängigkeit der Methode jedoch ebenfalls mit verschiedenen Risiken verbunden. Diese reichen von systemischen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen bis zu uteriner Hyperstimulation. Die uterine Überstimulation ist wiederum mit einem erhöhten Risiko für fetale Minderversorgung und perinatale Asphyxie verbunden. Bei der vaginalen Anwendung von Prostaglandinen besteht außerdem erhöhtes Risiko für aufsteigende Infektionen.

Es gibt sowohl maternale als auch fetale Indikationen zur Geburtseinleitung. Die maternalen Indikationen umfassen unter anderem vorzeitigen Blasensprung sowie mütterlich Pathologien während der Schwangerschaft wie beispielsweise Schwangerschaftsdiabetes oder HELLP-Syndrom. Zu den fetalen Indikationen der Geburtseinleitung zählen unter anderem die Plazentainsuffizienz sowie auffällige CTG-Messungen. Den wichtigsten Faktor stellt das Gestationsalter dar. Da ab der 37. Schwangerschaftswoche bei IUGR-Feten das Risiko der fetalen Mortalität und Morbidität deutlich erhöht ist, sollte ab diesem Zeitpunkt die Geburtseinleitung erwogen werden. Bei SGA-Feten ohne Pathologien der Dopplersonographie ist die Geburtseinleitung ab der 38. Schwangerschaftswoche empfohlen. Das durchschnittliche Gestationsalter lag in allen drei Gruppen zwischen der 38. Und 39. Schwangerschaftswoche.

Es existieren verschiedene Methoden der Geburtseinleitung, wobei in dieser Studie hauptsächlich der Vergleich von oral und vaginal verabreichten

Prostaglandinen im Fokus steht. Es wurde die Sicherheit der Misoprostolgabe untersucht, welche in Deutschland bis September 2021 im „off-label use“ erfolgte. Seit September 2021 steht mit Angusta® erstmals ein in der Geburtshilfe zugelassenes Misoprostolpräparat zu Verfügung.

Verschiedene Studien haben bisher eine Sicherheit der Geburtseinleitung mittels Misoprostol gezeigt. Bezogen auf die Risikogruppe gab es jedoch nur eine sehr kleine Anzahl Studien.

In dieser Studie konnte evaluiert werden, dass eine Geburtseinleitung mit Misoprostol keinen Einfluss auf das kindliche Outcome nach der Geburt im Vergleich zu vaginal verabreichten Dinoprostone oder primären Kaiserschnitt hatte. Es gab keinen signifikanten Unterschied im 5-Minuten-APGAR, auch konnte kein niedriger Nabelarterien-pH-Wert nachgewiesen werden. Auch bezüglich der sekundären Endpunkte Aufnahme auf die neonatale Intensivstation oder eine erhöhte sekundäre Kaiserschnitttrate konnte kein signifikanter Unterschied der drei Gruppen nachgewiesen werden.

Dies deckt sich weitgehend mit vorausgegangenen Studien und zeigt, dass eine Geburtseinleitung mittels oral verabreichten Misoprostol eine sichere Methode der Geburtseinleitung bei SGA/IUGR in Terminnähe darstellt.

Limitierend handelt es sich jedoch bei dieser wie auch vorausgegangener Studien um retrospektive Studien ohne Randomisierung. Die Wahl der Geburtseinleitung oblag dem Wunsch der Patientinnen.

Zukünftig bedarf es prospektiver, randomisierter Studien, um eine stärkere Evidenz zu erzielen. Diese Studie trägt somit dazu bei die klinische Entscheidungsfindung zu unterstützen. Mit Angusta® steht nun ein für diese Indikation zugelassenes Medikament für zukünftige Studien zur Verfügung. Die Misoprostoldosierung der vorliegenden Studie und anderer Studien unterscheidet sich von der empfohlenen Dosierung von Angusta®. Bezogen auf zukünftige Studien kann jedoch von einer Sicherheit bezogen auf maternales und fetales Outcome auch im vorliegenden Risikokollektiv ausgegangen werden.

## 8 Literaturverzeichnis

1. Schneider KTM, Steiner H. Der SGA-Fetus — die intrauterine Wachstumsrestriktion. In: Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; p. 73–82.
2. Statistisches Bundesamt: Geburten in Deutschland [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/_inhalt.html).
3. Kehl S. Leitlinien zur Intrauterinen Wachstumsrestriktion. Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG, SGGG [Internet]. 2016; S2k AWMF-R(Intrauterine Wachstumsrestriktion):86. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>
4. Bond DM, Gordon A, Hyett J, de Vries B, Carberry AE, Morris J. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2023 Feb 7];2015(11). Available from: </pmc/articles/PMC8935540/>
5. Kehl S. Geburtseinleitung. Geburtshilfe Frauenheilkd [Internet]. 2014;74(07):R41–54. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1368577>
6. Pinton A, Lemaire Tomzack C, Merckelbagh H, Goffinet F. Induction of labour with unfavourable local conditions for suspected fetal growth restriction after 36 weeks of gestation: Factors associated with the risk of caesarean. J Gynecol Obstet Hum Reprod [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2023 Feb 7];50(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33217602/>
7. Kriebs JM. Patient safety during induction of labor. J Perinat Neonatal Nurs [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2023 Feb 7];29(2):130–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25919603/>
8. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall’Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Dec 9];226(3):366–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026129/>
9. Illanes S, Soothill P. Management of fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(5):395–401.
10. Yanney M, Marlow N. Paediatric consequences of fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(5):411–8.
11. Peebles DM. Fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2004;9(5):355–6.
12. Lees CC, Marlow N, Van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. Lancet [Internet]. 2015 May 30 [cited 2022 Dec 9];385(9983):2162–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25747582/>

13. Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ*. 2010 Dec;341:c7087.
14. Diedrich K. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2nd ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007. XVIII, 679.
15. Krahl A, Schnepf W, zu Sayn-Wittgenstein F. Die Bedeutung der Latenzphase der Geburt – eine historische Analyse TT - The Meaning of the Latent Phase of Labour – A Historical Analysis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 15.07.2016. 2016;220(04):155–65.
16. Hutchison J, Mahdy H, Hutchison J. *Stages of Labor*. In *Treasure Island (FL)*; 2022.
17. DGGG. S3-Leitlinie Vaginale Geburt am Termin. AWMF online [Internet]. 2020;(015):245. Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-083l\\_S3\\_Vaginale-Geburt-am-Termin\\_2021-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-083l_S3_Vaginale-Geburt-am-Termin_2021-01.pdf)
18. Zhang J, Landy HJ, Ware Branch D, Burkman R, Haberman S, Gregory KD, et al. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2010 Dec;116(6):1281–7.
19. NICE. Induction of labour [Internet]. Clinical Guideline. 2008. 1–107 p. Available from: [www.rcog.org.uk](http://www.rcog.org.uk)
20. World Health Organization. WHO recommendations for Induction of labour. World Health Organization. 2011;1–39.
21. Tenore JL. Methods for cervical ripening and induction of labor. *Am Fam Physician*. 2003;67(10):2123–8.
22. Levine LD, Downes KL, Elovitz MA, Parry S, Sammel MD, Srinivas SK. Mechanical and Pharmacologic Methods of Labor Induction: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology*. 2016 Dec;128(6):1357–64.
23. Mack S, Harder U, Bauer NH, Rosenberger C, Schilling RM, Mack S, et al. 28 Der Geburtsvorgang. *Hebammenkunde*. 2020;(Isbn 9783132404502).
24. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* [Internet]. 2001 [cited 2022 Jan 19];81(2):629–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11274341/>
25. Irani RA, Foster S. Overview of the mechanisms of induction of labor. *Semin Perinatol* [Internet]. 2015;39(6):426–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2015.07.001>
26. Alan S, Akça E, Şenoğlu A, Gozuyesil E, Surucu SG. The Use of Oxytocin by Healthcare Professionals During Labor. *Yonago Acta Med*. 2020 Aug;63(3):214–22.
27. Labour Ward Forum. Protocol for the Management of Uterine Hyperstimulation [Internet]. Nov 15, 2018 p. 7. Available from: <https://wisdom.nhs.wales/health-board-guidelines/swansea-bay-maternity-file/uterine-hyperstimulation-management-of-abmu-maternity-guideline-2018-pdf/>
28. Onstad SKA, Miltenburg AS, Øm-Roum EMS. Uterine rupture in a nulliparous woman. *Tidsskrift for Den norske legeförening* [Internet]. 2021 Sep 28 [cited 2022 Jan 19];141(13).

- Available from: <https://tidsskriftet.no/en/2021/09/short-case-report/uterine-rupture-nulliparous-woman>
29. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K, et al. Labor Induction with Orally Administrated Misoprostol: A Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
  30. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 6. Auflage. 2015.
  31. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. Springer, Berlin, Heidelberg; 2007. XXII, 1266.
  32. Hofer, Michal & Hoferová, & Falk Martin. Brief Story on Prostaglandins, Inhibitors of their Synthesis, Hematopoiesis, and Acute Radiation Syndrome. *Molecules*.
  33. Rassow J, Hauser K, Deutzmann R NR. *Duale Reihe Biochemie*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2016.
  34. Bernar T. Geburtseinleitung mit 2 mg Prostaglandin-E 2 -Vaginalgel bei unreifem Zervixbefund (Bishop-Score  $\leq$  5). medizinische Dissertation Universität Würzburg. 2004;
  35. Fiala C, Safar P. Misoprostol in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Frauenarzt.* 2003;44(8):882–5.
  36. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Fachinformation Cyprostol®- Tabletten. :1–8.
  37. Sataloff RT, Johns MM, Kost KM. Prepidil®- Gel zur intrazervikalen Anwendung (Fachinformation). :1–7.
  38. Formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e . V . ( AWMF ). 2021;1–97.
  39. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. S1-Leitlinie Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. AWMF-Register Nr 015/031. 2010;1–17.
  40. Lausman A, Kingdom J. How and when to recommend delivery of a growth-restricted fetus: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 11];77:119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34657786/>
  41. Horowitz KM, Feldman D. Fetal growth restriction: risk factors for unplanned primary cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2023 May 11];28(18):2131–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354283/>
  42. Metrop M, Leblanc F, Cailliau E, Subtil D, Houfflin-Debarge V, Garabedian C, et al. Prognostic factors for successful induction of labor in intrauterine growth restriction after 36 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 May 11];276:213–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35939909/>
  43. Nwabuobi C, Gowda N, Schmitz J, Wood N, Pargas A, Bagiardi L, et al. Risk factors for Cesarean delivery in pregnancy with small-for-gestational-age fetus undergoing induction of labor. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2020 Jun 1;55(6):799–805.
  44. Rhoades JS, Rampersad RM, Tuuli MG, MacOnes GA, Cahill AG, Stout MJ. Delivery Outcomes after Term Induction of Labor in Small-for-Gestational Age Fetuses. *Am J Perinatol* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2023 May 11];34(6):544–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27824403/>

45. Ofir K, Lerner-Geva L, Boyko V, Zilberberg E, Schiff E, Simchen MJ. Induction of labor for term small-for-gestational-age fetuses: what are the consequences? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 [cited 2023 May 11];171(2):257–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24139542/>
46. Prof. Dr. med. Daniel Surbek. Geburtseinleitung und vaginale Geburt bei Z.n. Sectio. *Speculum*. 2007;25(4).
47. Kreft M, Richter A, Kimmich N. Geburtseinleitung bei fetaler Makrosomie. [cited 2022 Feb 14]; Available from: [www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch) Year:2018
48. Diabetesgesellschaft D, Gesellschaft für Gynäkologie D, Geburtshilfe A. Deutsche Diabetes Gesellschaft Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DGG Arbeitsgemeinschaft Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG.
49. JF P, AE D. Oligohydramnios: a review. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 1991 Dec 1 [cited 2022 Feb 14];46(6):8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2067755/>
50. Rabie N, Magann E, Steelman S, Ounpraseuth S. Oligohydramnios in complicated and uncomplicated pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Feb 14];49(4):442–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27062200/>
51. Sevrin CE, Martorelli LM, Famá EAB, Fernandes CE, Sancovski M, Oliveira E. Ultrasound Evaluation of the Cervix to Predict Failed Labor Induction. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* [Internet]. 2019 [cited 2022 Dec 12];41(8):476–84. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0039-1693679>
52. Bundesausschuss G. Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsbieten (Off-Label-Use) [Internet]. Available from: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/off-label-use/>
53. Zulassungsverfahren Arzneimittel [Internet]. Available from: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsverfahren/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Zulassungsverfahren/_node.html)
54. Deutscher Bundestag. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). *Jahr Wiss Ethik*. 2016;10(1).
55. Awmf S. Off-Label-Use in Gynäkologie und Geburtshilfe. 1996;23:1–6.
56. Z. A, N. A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;6(6):CD001338. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=24924489>
57. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(65):1–583.
58. Rossi RM, Warshak CR, Masters HR, Regan JK, Kritzer SA, Magner KP. Comparison of prostaglandin and mechanical cervical ripening in the setting of small for gestational age neonates\*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2018 May 8;1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1474873>

59. Foeller ME, Cruz MO, Kominiarek MA, Hibbard JU. Does Induction with Misoprostol Impact the Small for Gestational Age Neonate? *Am J Perinatol*. 2015 Dec;32(14):1311–7.
60. Chavakula PR, Benjamin SJ, Abraham A, Londhe V, Jeyaseelan V, Mathews JE. Misoprostol versus Foley catheter insertion for induction of labor in pregnancies affected by fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 May;129(2):152–5.
61. Duro-Gomez J, Garrido-Oyarzun MF, Rodriguez-Marin AB, de la Torre Gonzalez AJ, Arjona-Berral JE, Castelo-Branco C. Efficacy and safety of misoprostol, dinoprostone and Cook's balloon for labour induction in women with foetal growth restriction at term. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Oct;296(4):777–81.
62. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991 Oct;181(1):129–33.
63. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* [Internet]. 2013 Apr 20;13:59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23601190>
64. Carrapato MRG, Ferreira AM, Wataganara T. Cesarean section: the pediatricians' views. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Sep;30(17):2081–5.
65. Kalafat E, Morales-Rosello J, Thilaganathan B, Tahera F, Khalil A. Risk of operative delivery for intrapartum fetal compromise in small-for-gestational-age fetuses at term: an internally validated prediction model. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jan;218(1):134.e1-134.e8.
66. Sven Kehl A, Weiss C, Dammer U, Berlit S, Große-Steffen T, Faschingbauer F, et al. Ist die Geburtseinleitung bei intrauteriner Wachstumsrestriktion und Small-for-gestational-Age-Feten problematisch? Eine historische Kohortenstudie Induction of Labour in Growth Restricted and Small for Gestational Age Foetuses-A Historical Cohort Study. [cited 2022 Aug 28]; Available from: <https://doi.org/10.1055/a-0834-8199>
67. SMFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2022 Aug 23];221(1):B2–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098985/>
68. Carmichael SL, Snowden JM. The ARRIVE Trial – Interpretation from an Epidemiologic Perspective. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2022 Aug 23];64(5):657. Available from: [/pmc/articles/PMC6821557/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098985/)
69. Tang OS, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99 Suppl 2:S160-7.
70. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct;2010(10):CD000941.
71. Cytotec in der Geburtshilfe: Umstrittenes Medikament - Panorama - SZ.de [Internet]. [cited 2022 Aug 23]. Available from: <https://www.sueddeutsche.de/panorama/geburtshilfe-cytotec-medikament-1.4793653>
72. Nina Drexelius. Wie Cytotec in die Medien kam – und warum es Hebammen (auch) aus ganz anderen Gründen beschäftigt [Internet]. *Hebammenforum*. 2020 [cited 2022 Jan 22]. p. 40–4. Available from: [https://www.deutsche-fachpresse.de/fileadmin/fachpresse/upload/bilder-download/awards/fachjournalist/2021/1.\\_Platz\\_Beitrag\\_Drexelius\\_Nina\\_Cytotec\\_HF\\_2020.pdf](https://www.deutsche-fachpresse.de/fileadmin/fachpresse/upload/bilder-download/awards/fachjournalist/2021/1._Platz_Beitrag_Drexelius_Nina_Cytotec_HF_2020.pdf)

73. Frauenärzte kritisieren Medien-Berichte zu Misoprostol [Internet]. [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Frauenaerzte-kritisieren-Medien-Berichte-zu-Misoprostol-406721.html>
74. Misoprostol zur Geburtseinleitung: Unverzichtbar und umstritten [Internet]. [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109314/Misoprostol-zur-Geburtseinleitung-Unverzichtbar-und-umstritten>
75. Misoprostol in der Frauenheilkunde und Geburtsmedizin [Internet]. [cited 2022 Jan 22]. Available from: <https://medikamio.com/de-at/magazin/misoprostol-der-frauenheilkunde-und-geburtsmedizin>
76. Norgine. Fachinformation Angusta [Internet]. [cited 2022 Jan 22]. Available from: [https://angusta.de/wp-content/uploads/2021/08/2021.07.29\\_NOR\\_ANG\\_Fachinformation\\_06\\_21\\_ks.pdf](https://angusta.de/wp-content/uploads/2021/08/2021.07.29_NOR_ANG_Fachinformation_06_21_ks.pdf)
77. Kreko E, Kola E, Sadikaj F, Dardha B, Tushe E. Neonatal Morbidity in Late Preterm Infants Associated with Intrauterine Growth Restriction. Open Access Maced J Med Sci [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2022 Aug 28];7(21):3592–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32010382>

## **9 Danksagung**

Zum Schluss möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung und Motivation bedanken.

## 10 Lebenslauf



Elisabeth Bachmann