

AUS DEM UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR
FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE
DIREKTOR: **UNIV.-PROF. DR. MED. LUDWIG KIESEL**

**PREPIDIL[®]-INTRAZERVIKALGEL VERSUS MINPROSTIN[®] E2-VAGINALGEL
ZUR GEBURTSEINLEITUNG BEI UNREIFER ZERVIX**

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DES DOCTOR MEDICINAE

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER WESTFÄLISCHEN WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

VORGELEGT VON **ULRIKE MARSCHALL** (GEB. MARX)

AUS HALBERSTADT

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter:

Univ.-Prof. Dr. med. W. Klockenbusch

2. Berichterstatter:

Priv.- Doz. Dr. med. D. Palmes

Tag der mündlichen Prüfung:

28.06.2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Direktor: **Univ.-Prof. Dr. med. Ludwig Kiesel**

Referent: Univ. -Prof. Dr. Walter Klockenbusch

Koreferent: Dr. med. Johannes Steinhard

ZUSAMMENFASSUNG

Prepidil®-Intrazervikalgel versus Minprostin® E2-Vaginalgel
zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix

Ulrike Marschall

Der hohe Stellenwert der medikamentösen Geburtseinleitung in der gegenwärtigen Geburtshilfe wird dadurch begründet, dass in Deutschland 12-14%, an Perinatalzentren bis 25% aller Geburten eingeleitet werden. Indikationen der medikamentösen Geburtseinleitung sind Terminüberschreitung, vorzeitiger Blasensprung, fetale Wachstumsretardierung, hypertensive Schwangerschaftserkrankung und der Gestationsdiabetes. Limitierender Faktor jeder Geburtseinleitung ist der Reifezustand der Zervix. Dieser lässt sich mit dem Bishop-Score objektivieren. Bei annähernd 50% der Patientinnen, bei denen eine Geburtseinleitung indiziert ist, ist die Zervix nicht geburtsreif, der Bishop-Score < 5. Diese derbe, rigide und geschlossene Zervix ist die Domäne der Anwendung von Prostaglandinen. Ziel der Studie war der Vergleich der Effizienz, der Sicherheit, des Patientinnenkomforts und des fetal outcome zwischen der intravaginalen und intrazervikalen Applikationsform von Prostaglandin E₂. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden 240 Schwangere mit unreifer Zervix rekrutiert, darunter 33 Patientinnen mit Gestationsdiabetes. Es ergeben sich statistisch nicht signifikante Vorteile zugunsten von Minprostin® E₂- Vaginalgel bezogen auf die vergleichsweise einfachere Anwendung, das tendenziell kürzere mediane Induktions-Entbindungsintervall, die höhere kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden sowie die niedrigere Sectiorate. Das Vaginalgel Minprostin® E₂ stellt eine sichere und effiziente Alternative zum Intrazervikalgel Prepidil® dar.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.2010

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	4
1.1. Physiologie des Geburtsbeginns	4
1.1.1. Zervixreifung	4
1.1.2. Bishop-Score	8
1.2. Geburtseinleitung	9
1.2.1. Indikationen der Geburtseinleitung	11
1.2.2. Kontraindikationen der Geburtseinleitung	13
1.3. Prostaglandine in der Geburtshilfe	14
1.3.1. Wirkung der Prostaglandine	15
1.3.2. Präparate und Applikationsformen	17
1.3.3. Nebenwirkungen der Prostaglandine	20
1.3.4. Kontraindikationen der Prostaglandine	21
1.4. Gestationsdiabetes	21
1.4.1. Oraler Glukose-Toleranz-Test	22
1.4.2. Risikofaktoren	26
1.4.3. Mütterliche Morbidität	27
1.4.4. Kindliche Morbidität und Mortalität	28
1.4.5. Therapie	29
2. Fragestellung	30
2.1. Vergleich der Effizienz, der Sicherheit, des Patientinnenkomforts und des fetal outcome zwischen der intrazervikalen (Prepidil® - Gel) und der intravaginalen (Minprostin® E2) Applikationsform von Prostaglandin E2 bei unreifer Zervix	30
3. Material und Methoden	31
3.1. Patientenkollektiv	31
3.1.1. Einschlusskriterien	31
3.1.2. Ausschlusskriterien	31
3.2. Vorgehensweise	31
3.2.1. Aufklärung	31
3.2.2. CTG	32
3.2.3. Vaginale Untersuchung	32
3.2.4. Geburtseinleitung intrazervikal mit 0,5 mg Prepidil®-Gel oder 1 mg / 2 mg Minprostin® E2-Vaginalgel	33
3.2.5. Studiendesign:	34
3.3. Untersuchungsparameter	35
3.3.1. Datenerfassung	35
3.3.2. Prostaglandin-Gel-Applikation	36
3.3.3. CTG	36
3.3.4. Blasensprung	37
3.3.5. Oxytocingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf	38
3.3.6. Schmerzbehandlung	38
3.3.7. Uterine Überstimulation	38
3.3.8. Wehenhemmende Medikamente	39

3.3.9.	Geburtsmodus	39
3.3.10.	Induktions-Entbindungsintervall	39
3.3.11.	Kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden	40
3.3.12.	Fetal outcome: APGAR Schema und Säurebasenstatus	40
3.3.13.	Postpartale Komplikationen	41
3.3.14.	Akzeptanz / Patientinnenkomfort	41
3.4.	Statistische Auswertung	41
3.4.1.	Dateneingabe	41
4.	Ergebnisse	42
4.1.	Studienkollektiv	42
4.2.	Studienverlauf	43
4.3.	Studienkollektiv (ohne Gestationsdiabetes)	46
4.3.1.	Demographische Daten	46
4.3.2.	Indikationen Geburtseinleitung	49
4.3.3.	Prostaglandin-Gel-Applikation	50
4.3.4.	CTG während der Prostaglandin-Gel-Applikation	51
4.3.5.	Blasensprung	54
4.3.6.	Oxytocingabe und Amniotomie	55
4.3.7.	Schmerzbehandlung	56
4.3.8.	Uterine Überstimulation	58
4.3.9.	i.v.-Tokolyse	58
4.3.10.	Geburtsmodus	59
4.3.11.	Induktions-Entbindungsintervall in Stunden	61
4.3.12.	kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden	61
4.3.13.	fetal Outcome	63
4.3.14.	postpartale Komplikationen	66
4.3.15.	Akzeptanz / Patientinnenkomfort	66
4.4.	Studienkollektiv mit Gestationsdiabetes	67
4.4.1.	Demographische Daten	67
4.4.2.	Indikationen der Geburtseinleitung	69
4.4.3.	Prostaglandin-Gel-Applikation	69
4.4.4.	CTG während des Prostaglandin-Primings	70
4.4.5.	Blasensprung	71
4.4.6.	Oxytocin-Gabe	71
4.4.7.	Schmerzbehandlung	72
4.4.8.	Uterine Überstimulationen	73
4.4.9.	i.v.-Tokolyse	73
4.4.10.	Geburtsmodus	74
4.4.11.	Induktions-Entbindungsintervall in Stunden	75
4.4.12.	kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden	76
4.4.13.	Fetal Outcome	77
4.5.	Studienkollektiv ohne GD versus Studienkollektiv mit GD	78
4.5.1.	Prostaglandin-Gel-Applikation	78
4.5.2.	Geburtsmodus	79
4.5.3.	Induktions-Entbindungsintervall	81
4.5.4.	kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden	81

5.	<i>Diskussion</i>	83
5.1.	<i>Diskussion des Studiendesigns</i>	83
5.1.1.	<i>Patientenkollektiv:</i>	83
5.1.2.	<i>Einschluss-/ Ausschlusskriterien</i>	84
5.1.3.	<i>Dosierung</i>	84
5.2.	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	86
5.2.1.	<i>Demographische Daten</i>	86
5.2.2.	<i>Indikationen der Geburtseinleitung</i>	87
5.2.3.	<i>Prostaglandin-Gel-Applikation</i>	87
5.2.4.	<i>CTG</i>	89
5.2.5.	<i>Blasensprung</i>	90
5.2.6.	<i>Oxytocingabe und Amniotomie</i>	90
5.2.7.	<i>Schmerzbehandlung</i>	91
5.2.8.	<i>Uterine Überstimulation</i>	92
5.2.9.	<i>i.v.-Tokolyse</i>	93
5.2.10.	<i>Geburtsmodus</i>	94
5.2.11.	<i>Induktions-Entbindungsintervall</i>	95
5.2.12.	<i>Kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden</i>	96
5.2.13.	<i>Fetal outcome</i>	97
5.2.14.	<i>Postpartale Komplikationen</i>	98
5.2.15.	<i>Akzeptanz</i>	99
5.3.	<i>Fazit</i>	100
6.	<i>Literaturverzeichnis</i>	101
7.	<i>Abbildungen und Tabellen</i>	110
8.	<i>Abkürzungen</i>	113
9.	<i>Dank</i>	115
10.	<i>Curriculum vitae</i>	116

1. Einleitung

1.1. *Physiologie des Geburtsbeginns*

Voraussetzung für den termingerechten Beginn und den normalen Ablauf der Geburt ist das koordinierte Zusammenwirken von Muttermunderweichung (Zervixreifung), Muttermundseröffnung und Wehentätigkeit.

Störungen in einem dieser Teilprozesse sind Ursache pathologisch verlängerter Geburtsverläufe, die häufig zur Beendigung der Geburt durch Kaiserschnitt zwingen. Andererseits führt die vorzeitige Erweichung und Eröffnung der Zervix in Kombination mit dem vorzeitigen Entstehen von Wehen zur Frühgeburt.

1.1.1. *Zervixreifung*

Die derbe, rigide und geschlossene Zervix ist essentielle Voraussetzung für den ungestörten Schwangerschaftsverlauf bis zur Reife des Kindes [56]. Während der Schwangerschaft ist die Zervix etwa 4 cm lang und muss dem steigenden intrauterinen Druck bis zur 40. Schwangerschaftswoche (SSW) standhalten. Sub partu weitet sich dieser unnachgiebige Teil der Gebärmutter relativ schnell bis zu einem Durchmesser von 10 cm auf, wird papierdünn, weich und verletzlich und verwandelt sich postpartal innerhalb weniger Wochen wieder in eine feste Zervix zurück [43]. Diese Veränderungen sind nicht einfach die Folge eines passiven Nachgebens gegenüber der Wehentätigkeit. Nach Hendricks et al [31] beginnt die Reifungsphase der Zervix während der späten Schwangerschaft auf molekularer Ebene. Es findet eine Erweichung bis zu einer Muttermundseröffnung von 2-3 cm statt, die bei Eintritt der Wehentätigkeit die rasche Dilatation der Zervix innerhalb weniger Stunden ermöglicht. Ursache hierfür ist nicht eine passive, sphinkterähnliche Funktion der Zervix, sondern aktive und dynamische Umbauvorgänge innerhalb ihrer Matrix. Biochemisch ist

der Verschluss der Cervix uteri durch einen anabolen Stoffwechsel mit ansteigender Produktion von Proteinen, Proteoglykanen und Glykoproteinen gekennzeichnet. Im Unterschied zu der langsam ablaufenden Zervixreifung in der Spätschwangerschaft ist die Muttermunderöffnung unter der Geburt durch die rasche Bereitstellung von katabolen Enzymsystemen charakterisiert. Diese führt zu einem Abbau von Kollagen und einem Wechsel in der Kollagenstruktur, was zusammen mit Konzentrationsveränderungen anderer Matrixproteine in einem schnellen Form- und Konsistenzwechsel der Zervix während der Geburt resultiert [76]. Die genauen Vorgänge der Zervixreifung sind bis heute nicht vollständig bekannt.

Elementarer Baustein der Cervix uteri ist neben einem geringen Anteil glatter Muskulatur von 5-10% das Bindegewebe mit typischer Zusammensetzung aus Zellen und extrazellulärer Matrix, die v.a. von Fibrozyten synthetisiert und sezerniert wird. Diese extrazelluläre Matrix besteht neben einem Wasseranteil von 75-80% v.a. aus Kollagen. Dabei findet sich zu ca. 70% Kollagen vom Typ I und 30% Kollagen vom Typ III bei einem geringen Anteil von Kollagen Typ IV (im Bereich der Gefäße und der glatten Muskelzellen) [74]. Als ein weiteres Strukturprotein wurde Elastin -präferentiell am inneren Muttermund lokalisiert- mit einem Anteil von bis zu 2,4% in der humanen Zervix nachgewiesen [78]. Die Konsistenz der Zervix wird darüber hinaus durch Proteoglykane bestimmt, die aus einem Core-Protein bestehen, an welches unverzweigte Glykosaminoglykanketten kovalent gebunden sind. Glykosaminoglykane binden aufgrund ihrer negativen Ladung große Mengen Wasser. Dermatansulfat wird mit einem Anteil von 66% als das quantitativ in der Zervix dominierende Glykosaminoglykan beschrieben. Es ist Bestandteil verschiedener Proteoglykane, wobei dem Decorin eine besondere funktionelle Bedeutung zukommt. Decorin bindet in orthogonaler Anordnung an die d- und e-Banden von kollagenen Fibrillen, fixiert damit diese in lateraler Richtung in einem bestimmten Abstand voneinander, verhindert deren unkontrolliertes Auseinandergleiten in longitudinaler Richtung und trägt damit entscheidend zur Stabilität der kollagenen Fasern bei.

Als weitere Glykosaminoglykane konnten Chondroitin-4 und 6-sulfat sowie Heparansulfat nachgewiesen werden. Eine besondere Bedeutung für die Konsistenz des Gewebes der Zervix kommt dem Aggrecan zu. Es ist ein Aggregatbildner mit Hyaluronan, dessen hohe Wasserbindungskapazität einen „volumenausfüllenden“ Effekt zeigt. Ebenfalls funktionell ist das Fibronectin aufgrund der Wechselwirkungen mit Kollagen [10].

Während der Schwangerschaft besteht die wesentliche Funktion der Cervix uteri im Verschluss der Gebärmutter. Biochemisch ist sie durch anabole Stoffwechselfvorgänge unter dem Einfluss von Progesteron gekennzeichnet. Es kommt zu einem Anstieg des Gesamtkollagengehalts der Zervix bei gleichzeitiger Verminderung der Kollagenkonzentration durch eine erhöhte Wassereinlagerung in der Zervix, die durch das Glykosaminoglykan Hyaluronsäure und seine hohe Affinität zu Wasser vermittelt wird. Hyaluronsäure wird von Fibroblasten sezerniert. Es ist jedoch unklar, welche Mechanismen die Fibroblasten zur Sekretion stimulieren. Möglicherweise kommt es durch einen Progesteronentzug bzw. durch einen Abfall der Progesteronrezeptoren zu einer Aktivitätssteigerung der Zervixfibroblasten [65]. Zytokine, vor allem das Chemokin Interleukin-8, aktivieren die Hyaluronsäureproduktion in Fibroblasten [51]. Es folgt ein kataboler Umbauprozess innerhalb der extrazellulären Matrix mit Konzentrationsabfall sulfatierter Glykosaminoglykane und drastischem Anstieg der Hyaluronsäurekonzentration. In der Folge kommt es zu einer Dissoziation der Kollagenstruktur und zu einer erhöhten Angreifbarkeit für Proteasen und dadurch zu einem Verlust der Verschlussfunktion der Zervix [76].

Eine wesentliche Rolle beim Prozess der Zervixreifung und Dilatation spielen Proteasen, die die Proteine der extrazellulären Matrix, wie z.B. Kollagen, degradieren [45]. Die Zervixreifung wird ferner durch verschiedene humorale und hormonale Faktoren gesteuert. Die zellulären Anteile der Zervix sind Muskelzellen und Fibrozyten. Bei beginnender Wehentätigkeit kommt es zusätzlich zu einer Kolonisation von so genannten Entzündungszellen wie granulozytäre Leukozyten, T-Zellen und Mastzellen, die an der Dilatation der Zervix durch Proteasen und Zytokine beteiligt sind [66].

Für die Zervixreifung am Termin sind die proteolytische Degradation und der enzymatische Abbau von Kollagen, sowie die Hemmung von Kollagenbrückenmolekülen verantwortlich. Zusätzlich wichtig für die Zervixreifung am Termin ist die Apoptose, der programmierte Zelltod der zervikalen Stromazellen. Die Apoptoserate bei beginnender Wehentätigkeit ist proportional zur Zervixdilataion [44]. Die Zellen der Zervix und die eingewanderten neutrophilen Granulozyten sind in der Lage, Östrogen- und Progesteronrezeptoren zu exprimieren. Das Progesteron hemmt die Zervixreifung durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und durch die Hemmung der Proteasen auf der Transkriptionsebene [3]. Das Östrogen hingegen fördert die Zervixreifung. Am Geburtstermin kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Östrogenrezeptoren sowie zu einem Anstieg des Östrogens [69].

Zusammenfassend ist die Zervixreifung ein multifaktorielles Geschehen, bei dem Bindegewebszellen und Entzündungszellen durch Freisetzung von humoralen Mediatoren und Proteasen einen Umbau der extrazellulären Matrix hervorrufen [43].

Komponenten der Zervixreifung

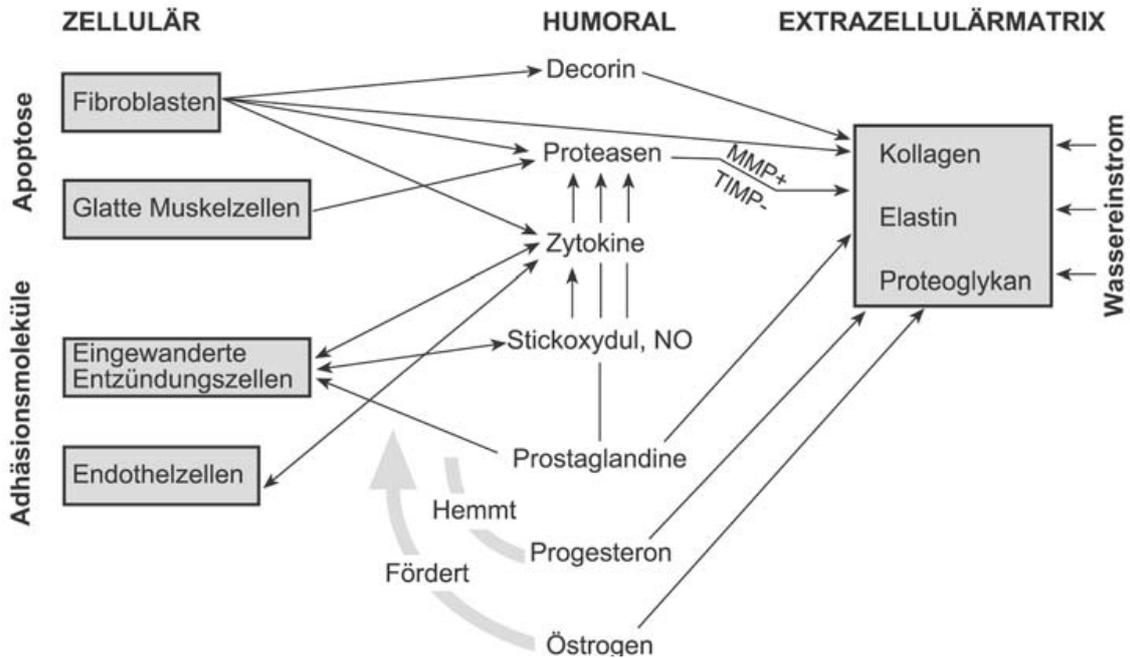


Abbildung 1: Komponenten der Zervixreifung [43]

1.1.2. Bishop-Score

Der Reifezustand der Zervix lässt sich mit dem Bishop-Score objektivieren. Bei der vaginalen Untersuchung lässt sich der Stand der Portio, die Zervixlänge, die Konsistenz und die Weite des Muttermundes sowie die Höhe des kindlichen Köpfchens in cm zur Interspinalenebene erfassen [4]. Der Bishop-Score wird durch die Addition der einzelnen Punkte ermittelt. Bei einem Wert > 10 Punkte ist die Zervixreife erreicht und die Geburt kann beginnen, bzw. eine Geburtseinleitung ist erfolgsversprechend.

Punkte / Befund	0	1	2	3
Stand der Portio	sakral	mediosakral	median	-
Zervixlänge	> 2cm	1-2 cm	0,5-1 cm	< 0,5 cm
Konsistenz	derb	mittel	weich	-
Muttermundseröffnung	0	1-2 cm	3-4 cm	> 4 cm
Höhe des vorangehenden Teils	-3	-2	-1/0	+1/+2

Tabelle 1: Bishop-Score

1.2. *Geburtseinleitung*

Unter Geburtseinleitung versteht man das Ingangsetzen des Vorganges der Geburt, im Wesentlichen durch Induktion der Zervixreifung und Auslösen von Wehen.

Neben historischen Verfahren wie z.B. der Eipollösung und der Amniotomie stehen als Möglichkeiten der Geburtseinleitung heute im wesentlichen die lokale Gabe von Prostaglandinen zur Zervixreifung bei unreifer Zervix oder die intravenöse Applikation von Oxytocin zur Weheninduktion bei reifer Zervix zur Verfügung [34, 75].

Jede Geburtseinleitung erfordert eine kritische und individuelle Risiko-Nutzenanalyse, die die zu Grunde liegende Schwangerschaftspathologie, einleitungsspezifische Risikofaktoren und die individuelle Einstellung der Schwangeren zu berücksichtigen hat. Wegen der i. A. unkalkulierbaren Dauer der medi-

kamentösen Geburtseinleitung muss dem Schweregrad und der Dynamik der Erkrankung sowie dem Zustand des Kindes in utero Rechnung getragen werden. Die Dringlichkeit der Schwangerschaftsbeendigung bestimmt das geburtshilfliche Vorgehen: Geburtseinleitung versus Sectio caesarea.

Ziel der medikamentösen Geburtseinleitung ist das Erreichen eines besseren perinatalen Ergebnisses für Mutter und Kind als durch ein expektatives Vorgehen (medizinische Indikation); Verbesserung des Bishop-Scores, Induktion zur Geburt führender Wehen und Erreichen einer vaginalen Geburt.

Der hohe Stellenwert der medikamentösen Geburtseinleitung in der gegenwärtigen Geburtshilfe wird dadurch begründet, dass in Deutschland 12-14% aller Geburten eingeleitet werden. An Perinatalzentren mit hoher Risikozuweisung steigt diese Zahl sogar auf 25% an [55]. Die häufigsten Indikationen zur Geburtseinleitung bestehen in der Terminüberschreitung, dem vorzeitigen Blasensprung, der unkomplizierten fetalen Wachstumsretardierung, der hypertensiven Schwangerschaftserkrankung und dem Gestationsdiabetes / Diabetes mellitus.

Limitierender Faktor jeder Geburtseinleitung ist in erster Linie der Reifezustand der Zervix, der sich mit dem Bishop-Score objektivieren lässt. Bei annähernd 50% der Patientinnen, bei denen eine Geburtseinleitung indiziert ist, ist die Zervix nicht geburtsreif (Bishop-Score < 5). Diese ist die Domäne der Anwendung von Prostaglandinen, die über einen pharmakologischen Synergismus aus zervixreifender und myometriumstimulierender Wirkung verfügen.

1.2.1. Indikationen der Geburtseinleitung

Das grundsätzliche Bestreben des Geburtshelfers liegt darin, unter Abwägung der zugrunde liegenden Pathologie und möglicher medikamentöser Nebenwirkungen durch die Beendigung der Schwangerschaft ein besseres perinatales Ergebnis für Mutter und Kind zu erreichen als bei einer abwartenden Haltung [34]. Die Einleitung der Geburt muss mit erkennbaren Vorteilen für Mutter und / oder Kind belegbar sein. Die Geburtseinleitung erfolgt grundsätzlich aus mütterlicher oder kindlicher Indikation, wobei aber bei einer mütterlichen Erkrankung in der Schwangerschaft meist sekundär eine Gefährdung des Feten besteht (z.B. hypertensive Schwangerschaftserkrankung, Diabetes mellitus)

1.2.1.1. Fetale Indikationen

Die häufigsten fetalen Indikationen für eine Geburtseinleitung sind ein vorzeitiger Blasensprung mit einem erhöhten Risiko für ein Amnioninfektionssyndrom sowie die Terminüberschreitung, welche mit einer erhöhten perinatalen Mortalität einhergeht. Ziel der Geburtseinleitung bei vorzeitigem Blasensprung ist die Vermeidung eines Amnioninfektionssyndroms, dessen Auftreten entscheidend vom Zeitintervall zwischen dem vorzeitigem Blasensprung und spontanem Geburtsbeginn abhängt. 24h nach erfolgtem Blasensprung sind bereits ca. 4% der Kinder infiziert, nach 48h sind es 20%.

Weitere häufige Ursachen sind der Gestationsdiabetes mit dem Risiko einer fetalen Makrosomie sowie die Plazentainsuffizienz mit den möglichen Folgen einer fetalen intrauterinen Wachstumsrestriktion, Oligohydramnie, pathologischen Doppler- und CTG- Werten. Ziel der Geburtseinleitung bei Diabetes mellitus ist eine Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität, sowie eine Verminderung der Sectorate, da Schwangere mit Diabetes mellitus nicht selten durch Komplikationen wie Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen mit Sekundärheilung belastet sind [57]. Die Makrosomie des Kindes ist oft Folge

eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus in der Schwangerschaft. Insgesamt liegt die Rate der Kinder über 4000g bei 10%. Die Makrosomie stellt eine Indikation zur Geburtseinleitung dar. Ziel ist die Vermeidung von abdominellen Schnittentbindungen, Schulterdystokien sowie geburtshilflichen Traumata und einer erhöhten perinatalen und neonatalen Morbidität und Mortalität [57]. Eine rechtzeitige Beendigung der Schwangerschaft, die durch eine chronische Plazentainsuffizienz mit der Folge einer Wachstumsretardierung des ungeborenen Kindes belastet ist, vermeidet eine erhöhte perinatale Morbidität und Mortalität, die gegenüber normalgewichtigen Kindern um das 6-8-fache ansteigt [32].

1.2.1.2. Mütterliche Indikationen

Die häufigste mütterliche Indikation zur Geburtseinleitung und somit zur Beendigung der Schwangerschaft ist das Vorliegen einer hypertensiven Schwangerschaftserkrankung (HES). Ausweislich der Deutschen Perinatalstatistiken muss mit einer HES bei 5-10% aller Schwangerschaften gerechnet werden. Somit stellen HES ca. 10% aller medikamentös induzierten Geburtseinleitungen dar. Die Beendigung der Schwangerschaft gilt als die einzig „kausale“ Therapie dieser Erkrankung. Zu den HES zählen der schwangerschaftsinduzierte Hypertonus (SIH), die Präeklampsie (SIH mit Proteinurie > 300 mg/24 h) und die sich hieraus entwickelnden Komplikationen wie das HELLP-Syndrom (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) und die Eklampsie.

Eine medikamentöse Geburtseinleitung ist nur zu rechtfertigen bei stabilisiertem mütterlichen Zustand ohne erkennbare Progredienz der Erkrankung und ohne mütterliche Komplikationen, unauffälligem CTG, intensivmedizinischer Überwachung von Mutter und Kind und der Möglichkeit zur jederzeitigen Schwangerschaftsbeendigung durch eine Sectio caesarea.

Sonstige mütterliche Erkrankungen und Beschwerden wie z.B. Ödeme, Karpaltunnelsyndrom, Symphysenschmerz, Atemnot, Übelkeit, Zustand nach tiefer

Beinvenenthrombose, Mamma-Karzinom in der Schwangerschaft sowie der ausdrückliche Wunsch der Patientin können eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft induzieren. Eine weitere Einleitungsindikation stellt die Rh-Inkompatibilität dar, obgleich diese Einleitungsindikation heute aufgrund der Möglichkeit der intrauterinen Transfusionen doch deutlich seltener geworden ist.

Bei Geminigravidität wird zur Vermeidung intrauteriner Komplikationen in Terminnähe heute im Allgemeinen die Schwangerschaftsbeendigung nach der abgeschlossenen 38. SSW. empfohlen [19].

1.2.2. Kontraindikationen der Geburtseinleitung

Als Kontraindikationen für eine medikamentöse Geburtseinleitung gelten alle geburtshilflichen Komplikationen, die eine vaginale Entbindung nicht erlauben:

- Placenta praevia, Vasa praevia
- Vorzeitige Plazentalösung
- Querlage oder Mehrlinge mit vorangehendem Kind in BEL oder Querlage
- Absolutes Kopf-Becken-Missverhältnis
- Vorausgegangene Sectio mit korporalem Längsschnitt
- Z.n. operativer Eröffnung des Cavum uteri (z.B. Myomektomie)
- Nabelschnurvorliegen oder -vorfall

Nach vorangegangener Sectio caesarea mit Querschnitt im unteren Uterinsegment scheint eine Geburtseinleitung vertretbar. Es wird jedoch eine erhöhte Rate an Uterusrupturen bei Zustand nach Sectio und Prostaglandin-Priming diskutiert, sodass hier eine sehr zurückhaltende Indikationsstellung unter Risikoauflklärung besteht.

Der Zustand nach transmuraler Uterotomie sowie eine vorausgegangene Sectio caesarea mit korporalem Längsschnitt stellen aufgrund der deutlich erhöhten Rupturgefahr eine absolute Kontraindikation für eine medikamentöse Geburts-

einleitung dar und sind vielmehr eine Indikation für eine Sectio caesarea [47]. Multiparität, Geminigravidität oder Beckenendlage stellen a priori keine absoluten Kontraindikationen für Geburtseinleitungen mit einem der beiden Prostaglandin-Gele dar [34, 75].

Voraussetzungen für eine medikamentöse Geburtseinleitung sind neben der Anamnese eine orientierende körperliche Untersuchung, um substanzspezifische Kontraindikationen auszuschließen. Zu den allgemeinen Kontraindikationen zählen substratspezifische Gegenanzeigen wie schwere Nieren-, Herz oder Leberschäden, asthmatische Erkrankungen, Epilepsie, Glaukom und Lungenerkrankungen. Bei bestehenden fieberhaften Infektionen, akuten gynäkologischen Infektionen wie Kolpitis, Zervizitis, Amnioninfektionssyndrom oder einem aktiven Herpes genitalis sowie bei Überempfindlichkeit gegen Prostaglandin - Präparate bzw. deren Bestandteile sollten Minprostin E₂-Vaginalgel und Prepidil-Intrazervikalgel nicht angewendet werden.

1.3. *Prostaglandine in der Geburtshilfe*

Prostaglandine sind Metaboliten der Arachidonsäure. Geburtshilflich relevant sind das zu Myometriumkontraktion und Zervixreifung führende Prostaglandin E₂, das Prostaglandin E₁ und das Prostaglandin F_{2α}. Letzteres stellt die reduzierte Form des Prostaglandins E₂ dar und wird bevorzugt zur Behandlung der postpartalen Uterusatonie eingesetzt [6]. Prostaglandine der E-Gruppe sind die Substanzen der Wahl zur medikamentösen Zervixreifung und beeinflussen sowohl die Uteruskontraktilität als auch die Zervixreifung (Abbildung 2).

Aufgrund ihres pharmakologischen Synergismus ermöglichen Prostaglandine auch bei unreifer Zervix eine erfolgreiche Geburtseinleitung. Unter Berücksichtigung ihrer differentiellen Wirkungen auf den Gesamtorganismus sollte die Anwendung von Prostaglandinen medizinisch begründet sein



Abbildung 2: Wirkung der Prostaglandine auf Myometrium und Zervix [34]

1.3.1. Wirkung der Prostaglandine

Prostaglandine kommen in allen Organen und Gewebeflüssigkeiten vor und werden von sämtlichen intrauterinen Geweben produziert. Während der Schwangerschaft steigt die Synthese von Prostaglandinen durch Amnion, Chorion und Dezidua und damit auch die Prostaglandin-Konzentration in Fruchtwasser und mütterlichem Blut signifikant an [20].

Prostaglandine wirken als lokale Hormone. Diese werden unmittelbar nach ihrer Wirkung zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Nach spontanem Wehenbeginn, nach Geburtseinleitung mit Oxytocin, durch Amniotomie und nach exogener PG-Zufuhr kommt es zu einem dramatischen Anstieg der Metaboliten von PGE₂ und PGF₂ α im peripheren mütterlichen Blut [33].

Prostaglandine stellen durch ihre mehrfache Wirkung für den Geburtsmechanismus eine zentrale Rolle dar:

- lokal appliziert führen sie zu einer deutlichen multifokalen Bindegewebsauflockerung in der Cervix uteri
- führen biochemisch zu einem Anstieg der Kollagenase- und Elastaseaktivität sowie zu einem Anstieg der Hyaluronan- Konzentration um fast 50%, was maßgeblich zur Auflockerung der Zervix beiträgt
- haben relaxierenden Einfluss auf die glatte Muskulatur in der Zervix
- induzieren eine Kontraktilitätssteigerung am Myometrium durch Erhöhung der Kalziumpermeabilität der Zellmembran mit nachfolgendem Anstieg der intrazellulären Kalziumionenkonzentration
- fördern die Bildung von Oxytocinrezeptoren im Uterus und bewirken zudem eine vermehrte Sensibilisierung gegenüber körpereigenem Oxytocin.
- führen zur Ausbildung von „Gap Junctions“ – interzelluläre Zellbrücken, die die Erregungsausbreitung im Myometrium verbessern

Prostaglandine ermöglichen aufgrund ihres pharmakologischen Synergismus von Zervixreifung und Weheninduktion eine erfolgreiche Geburtseinleitung auch bei unreifer Zervix.

1.3.2. Präparate und Applikationsformen

Die zur Geburtseinleitung verwendeten Prostaglandine der E₂-Gruppe können grundsätzlich per os, intravenös, extraamniotisch, intrazervikal und intravaginal appliziert werden.

Die Prostaglandin- E₂-Gaben per os und intravenös sind schnell wieder verlassen worden, da die orale Applikation von Prostaglandin-E₂ zu einer sehr raschen Metabolisierung der Substanz führte und diese eine häufige Nachdosierung zur Folge hatte [14]. Der intravenösen Gabe von Prostaglandinen mit dem Vorteil der besseren Steuerbarkeit standen die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen, die Immobilisierung der Patientin, das Auftreten von Erythemen an der Infusionsstelle und die geringere zervixerweichende Wirkung im Vergleich zu den lokalen Applikationsformen entgegen. Die intravenöse Prostaglandin-Applikation ist der Behandlung der atonischen Nachblutung und der Abortinduktion vorbehalten. Der Vorteil lokaler Applikationsformen ist die Minderung systemischer Nebenwirkungen, nachteilig ist die verminderte Steuerbarkeit [61]. Die extraamniotische Instillation einer PGF_{2α}-Lösung oder eines PGE₂-haltigen Gels wurde von den Patientinnen als unangenehm empfunden und hatte ein erhöhtes Risiko einer aufsteigenden Infektion [39].

Zur medikamentösen Geburtseinleitung mit Prostaglandinen wird heute lokalen Applikationsformen der Vorzug gegeben. Es werden die intrazervikale (lokal) und die intravaginale (loko-systemisch) Applikationsform favorisiert.

In Deutschland sind als lokale Anwendungsformen die intrazervikale Applikation von 0,5 mg Prostaglandin E₂-Gel (Prepidil[®], Pharmacia), das 1 mg und 2 mg Prostaglandin E₂-Vaginalgel (Minprostin[®] E₂ Vaginalgel, Pharmacia), die 3 mg-Prostaglandin E₂- Vaginaltablette (Minprostin[®] E₂ Vaginaltablette, Pharmacia) und ein 10 mg Prostaglandin E₂ enthaltendes Vaginalpessar (Propess[®], Ferring) zur Geburtseinleitung zugelassen.

Minprostin® E₂ Vaginalgel und Prepidil® Intrazervikalgel als Fertigspritze



Abbildung 3: Fertigspritze
Minprostin® E₂ Vaginalgel
2 mg Dinoproston



Abbildung 4: Fertigspritze
Prepidil® Intrazervikalgel
0,5 mg Dinoproston

Misoprostol nimmt eine Sonderstellung ein. Es handelt sich um ein Prostaglandin E₁-Derivat, das in der Geburtshilfe weltweit eingesetzt wird, für die Anwendung in der Schwangerschaft aber nicht zugelassen, sondern laut Firmenangabe kontraindiziert ist. Es wird seit 1.1.2006 von der Herstellerfirma Pfizer in Deutschland nicht mehr vertrieben und steht nur noch als Re-Import-Medikament zur Verfügung. Trotz umfangreicher Studien zur Anwendung von Misoprostol in der Gynäkologie und Geburtshilfe besteht ein Off-Label Use, so dass der Einsatz von Misoprostol in der Geburtshilfe in der individuellen Therapiefreiheit jedes Arztes liegt.

Intrazervikale Prostaglandin E₂ – Gel Applikation

Die intra- (endo-) zervikale Applikation von 0,5 mg PGE₂ Gel stellt bei geburtsunreifer Zervix (Bishop-Score ≤ 5) die Methode der Wahl der Geburtseinleitung dar. Bei höchster Effektivität hat sie jedoch eine deutlich niedrige Akzeptanz aufgrund des aufwändigen Applikationsmodus, den technischen Schwierigkeiten der korrekten Gabe des gesamten Gelvolumens in den Zervixkanal bei sakral gelegener Zervix und tief stehendem kindlichen Köpfchen sowie der unsicheren Platzierung der Wirksubstanz in Abhängigkeit von der Aufnahmekapazität der Zervix bei der ersten Applikation. Die Folge sind eine mangelhafte Effizienz bei Abfließen des Gels in die Vagina oder eine erhöhte Rate uteriner Überstimulationen und konkomitierender Herztondezeleration bei Übertritt des PGE₂ Gels in den Extraamnialraum. Aufgrund der raschen Wirkstofffreisetzung aus dem wasserlöslichen Gel sollte eine Kardiotokographie (CTG) unmittelbar nach der PG-Gelgabe über einen Zeitraum von 2 Std. durchgeführt werden [15].

Prostaglandin E₂ Vaginal - Gel

Das 1 mg oder 2 mg PGE₂-Vaginalgel ist ab einem initialen Bishop-Score ≥ 5 zugelassen. Begonnen wird mit einer initialen Dosis von 1 mg, nach 6-8 Stunden erfolgt die 2. Applikation mit 1 mg bzw. 2 mg in Abhängigkeit vom erreichten Geburtsfortschritt. Die Tagesmaximaldosis beträgt 3 mg. Der Einsatz des 2 mg Prostaglandin-Gel, wiederholt in 6-stündlichen Intervallen steht derzeit in Erprobung. Das PGE₂-Vaginalgel verbindet den Vorteil einer einfachen Applikation mit einer gleichmäßigeren Resorption bei ebenso guter Effektivität. Der besser definierbare Wirkungseintritt bietet in Bezug auf die Überwachungsmodalitäten eine höhere Sicherheit im Vergleich zur Prostaglandin E₂-Vaginaltablette.

Vaginale Prostaglandin E₂ -Tablette

Die 3 mg PGE₂ Vaginaltablette wird bei ausreichender Geburtsreife der Zervix (Bishop- Score > 5) zur Geburtseinleitung empfohlen. Sie hat die Vorteile eines einfachen Applikationsmodus, der besseren Bewegungsfreiheit der Patientin und des geringeren technischen und personellen Aufwands. Die Problematik der PGE₂-Vaginaltablette liegt in der schlecht kalkulierbaren Wirkstofffreisetzung [22]. Bei dieser lokosystemischen Applikationsform gelangt eine in Abhängigkeit vom Scheidenmilieu und der zervikalen Sekretion unkalkulierbare Menge der Wirksubstanz in einem nicht vorhersehbaren zeitlichen Intervall durch vaginale Resorption in den Kreislauf [37]. Eine nicht vorhersehbare lange Latenz und eine darauf folgende kurze Aktivphase mit plötzlichem Einsetzen starker Wehen und dem Risiko der uterinen Überstimulation warfen die Frage nach der Sicherheit dieser Applikationsform auf.

1.3.3. Nebenwirkungen der Prostaglandine

Zu den systemischen Nebenwirkungen der Prostaglandine zählen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Diarrhöen), Kopfschmerzen, Fieber und Rückenschmerzen. Diese, sowie ein Wärmegefühl in der Vagina sind nach lokaler Applikation der Prostaglandin- Gele nur selten zu beobachten. Eine Geburtseinleitung mit Minprostin[®] E₂-Vaginalgel oder Prepidil[®] Intrazervikalgel kann iatrogen bedingt zu Polysystolien und uterinen Überstimulationen mit konsekutiver fetaler Hypoxie führen, sodass eine Wehenhemmung mit einem β -Sympathomimetikum (Fenoterol) erforderlich werden kann. Vorzeitige Plazentalösungen und Uterusrupturen nach Geburtseinleitung mit Prostaglandinen, die dann die notfallmäßige Sectio caesarea mit U.u. schlechtem „fetal outcome“ nach sich ziehen, sind in der Literatur beschrieben [63].

1.3.4. Kontraindikationen der Prostaglandine

Relative Kontraindikationen gegenüber Minprostin® E₂-Vaginalgel und Prepidil®-Intrazervikalgel sind anamnestisch bekannte schwere Nieren-, Herz- oder Leberschäden, asthmatische Erkrankungen, Lungenerkrankungen, akute gynäkologische Infektionen, bestehende fieberhafte Infektionen und Glaukom.

Überempfindlichkeit gegen Prostaglandine oder gegen andere Bestandteile der Gele stellen absolute Gegenanzeigen dar.

1.4. Gestationsdiabetes

Als Gestationsdiabetes (GD) bezeichnet man alle Fälle von Glukoseintoleranz, die erstmals in der Schwangerschaft diagnostiziert werden [41]. Die Definition umfasst die Möglichkeit, dass es sich bei der Glukosetoleranzstörung um eine Erstmanifestation bzw. einen präkonzeptionell nicht diagnostizierten Typ I- oder Typ II- Diabetes handelt [17]. Bei Diagnosestellung einer Glukoseintoleranz im ersten Schwangerschaftsdrittel besteht die höhere Wahrscheinlichkeit einer unerkannten, zugrunde liegenden Diabeteserkrankung, die schon vor der Schwangerschaft bestand.

Der GDM ist eine weltweit zunehmende Erkrankung. Er stellt die häufigste (0,15 - 15%) Stoffwechselerkrankung während der Schwangerschaft dar und geht mit einem erhöhten mütterlichen und kindlichen Morbiditätsrisiko einher [64]. Jedoch liegen aufgrund unterschiedlicher Bewertungskriterien und der Tatsache, dass in Deutschland kein generelles Screening vorgeschrieben ist (derzeit „IGEL-Leistung“), keine verlässlichen Zahlen über die Häufigkeit des GDM in Deutschland vor. Im Rahmen der deutschen Mutterschaftsrichtlinien [49] wird weiterhin einzig und allein das Glukosurie-Screening als Suchmethode empfohlen, obwohl zahlreiche internationale Studien die unzureichende Sensitivität hinsichtlich der Detektion eines Gestationsdiabetes von 4,3 – 46 % bele-

gen [71, 28, 5]. Die Diagnosestellung eines Gestationsdiabetes orientiert sich an der Annahme, dass ein Überschreiten bestimmter Grenzwerte im Glukose-Belastungstest ein erhöhtes maternales und fetales Morbiditätsrisiko nach sich zieht. Unklarheit herrscht jedoch darüber, welche Grenzwerte welche Komplikationen charakterisieren [23]. Zur Beurteilung der diagnostischen Schwellen im oralen Glukose-Toleranz-Test existieren derzeit international keine einheitlichen und evidence-basierten Kriterien [1, 48, 77, 16]. Bisläng orientierte sich die Festlegung der Grenzwerte eher an dem mütterlichen Risiko, einen manifesten Diabetes zu entwickeln, als an dem fetalen outcome [50, 7]. Mit Spannung werden die Ergebnisse der HAPO-Studie (Hyperglycemia And Pregnancy Outcome Study) [30] erwartet, die dazu genutzt werden, an Schwangerschafts-Ergebnissen validierte Grenzwerte zu entwickeln, die den Glukosestoffwechsel in der Schwangerschaft klassifizieren und die weltweit einheitlich anwendbar sind. Nach erfolgter Grenzwertfindung könnte endlich in Deutschland eine Untersuchung aller Schwangeren auf Gestationsdiabetes in die Schwangerenvorsorge aufgenommen werden.

1.4.1. Oraler Glukose-Toleranz-Test

Bei *jeder* Schwangeren sollte eine Untersuchung auf GD durchgeführt werden. In Deutschland ist in den Mutterschaftsrichtlinien der Glukosetoleranztest als Screeningverfahren nicht enthalten. Die Testung sollte allerdings vom Arzt empfohlen werden, um die Risiken für Mutter und Kind zu begrenzen.

Dazu bieten sich zwei Vorgehensweisen an:

- Bei allen Schwangeren sollte eine *einzeitige* Untersuchung mit einem 75-g oralen Glukose-Toleranz-Test (oGTT) zwischen 24–28 SSW erfolgen
oder.
- Es wird bei möglichst allen Schwangeren zwischen 24–28 SSW *zunächst* ein Screening-Test mit 50 g Glukose durchgeführt, der bei pathologischem Ausfall durch einen 75-g oGTT *komplettiert* werden muss (*zweizeitige* Untersuchung) [18].

Oraler 50-g-Glukose-Screening-Test

Der Test kann zu jeder Tageszeit, unabhängig von der vorausgegangenen Nahrungszufuhr, durchgeführt werden. Die Testlösung (50 g wasserfreie Glukose gelöst in 200 ml Wasser oder 200 ml eines entsprechenden Oligosaccharidgemisches) wird innerhalb von 3–5 Minuten getrunken. Das Blutglukose-Ergebnis eine Stunde nach Ende des Trinkens der Testlösung wird bewertet:

Bei einem Blutglukosewert im kapillären Vollblut oder venösen Plasma ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) besteht der Verdacht auf GD, ein 75-g oGTT muss angeschlossen werden.

Ab einem Screeningwert von ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) soll vor Durchführung des diagnostischen oGTT ein Nüchtern- Blutglukosewert bestimmt werden. Bei einem Nüchtern-Blutglukosewert ≥ 90 mg/dl ($\geq 5,0$ mmol/l) im kapillären Vollblut oder ≥ 95 mg/dl ($\geq 5,3$ mmol/l) im venösen Plasma kann dann auf den oGTT verzichtet und die Diagnose GD gestellt werden.

Diagnostischer 75-g oraler Glukosetoleranz-Test (oGTT)

Der Test soll morgens nach einer mindestens achtstündigen Nahrungskarenz beginnen. Mindestens drei Tage vor dem Test darf keine Einschränkung der Kohlenhydrataufnahme erfolgen. Bei einem Blutglukosewert nüchtern von ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,0$ mmol/l) im kapillären Vollblut oder ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l) im venösen Plasma soll kein Test durchgeführt und die Schwangere zu einer Diabetes-Schwerpunkteinrichtung zur weiteren Diagnostik und Betreuung überwiesen werden. Die Testlösung (75 g wasserfreie Glukose gelöst in 300 ml Wasser oder 300 ml eines entsprechenden Oligosaccharidgemisches) wird innerhalb von 3–5 Minuten getrunken.

Bewertet werden die Blutglukose-Messergebnisse vor dem Test (nüchtern) sowie eine und zwei Stunden nach Ende des Trinkens der Testlösung. Es werden die aus den Originaldaten von O'Sullivan [50] umgerechneten Grenzwerte von Carpenter und Coustan [7] angegeben.

Ein GD liegt nach dieser z.Zt. weit verbreiteten Definition vor, wenn mindestens zwei der folgenden drei Grenzwerte erreicht oder überschritten werden:

Messzeitpunkt	Kapilläres Vollblut		Venöses Plasma	
	mg/dl	mmol/l	mg/dl	mmol/l
nüchtern	≥ 90	$\geq 5,0$	≥ 95	$\geq 5,3$
nach 1 Std	≥ 180	$\geq 10,0$	≥ 180	$\geq 10,0$
nach 2 Std	≥ 155	$\geq 8,6$	≥ 155	$\geq 8,6$

Tabelle 2: oGTT Grenzwerte (DDG 2008) [16]

Erreicht oder überschreitet nur ein Wert die oben angegebenen Grenzen, so liegt definitionsgemäß eine eingeschränkte Glukosetoleranz (IGT) vor.

Eine eingeschränkte Glukosetoleranz wird in Bezug auf die Behandlungsbedürftigkeit wie ein Gestationsdiabetes gewertet, da sie genau wie der Gestationsdiabetes mit einem erhöhten fetalen und maternalen Morbiditätsrisiko assoziiert ist [70].

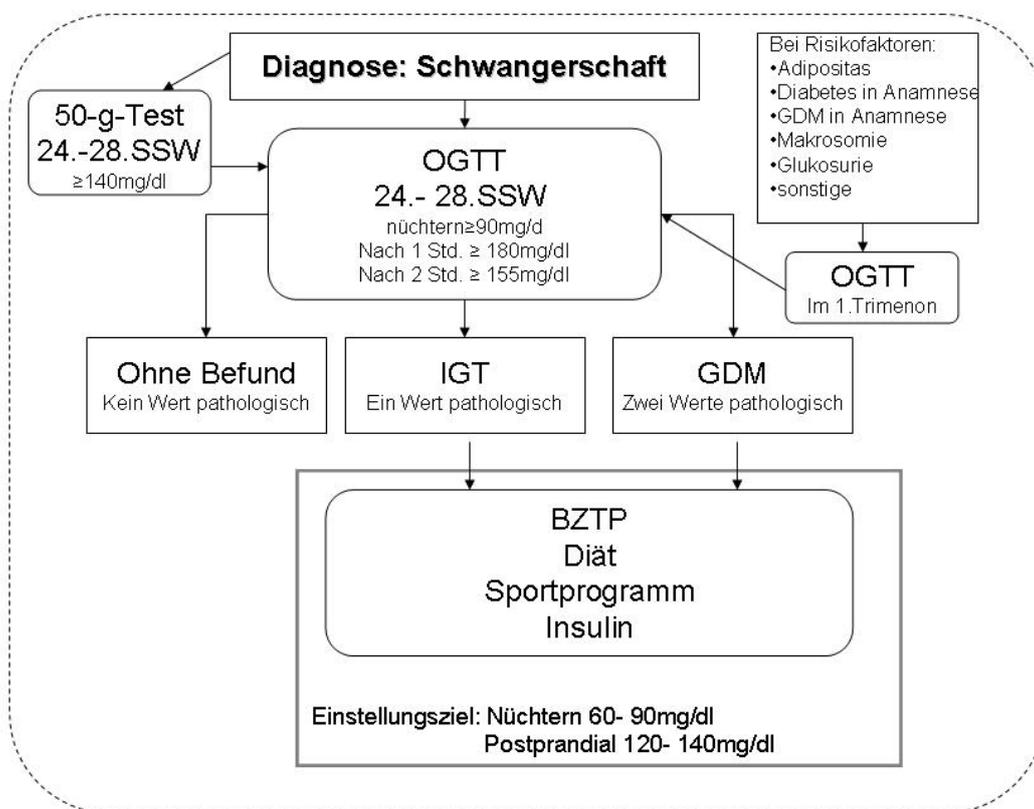


Abbildung 5: Standardisierte Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes entsprechend den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft [16]

1.4.2. Risikofaktoren

Es gibt einige Faktoren, die zu einer erhöhten Inzidenz des GD beitragen. Bei Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risiko-Faktoren für GD sollte der oGTT schon im 1. Trimenon der Schwangerschaft durchgeführt werden:

- Übergewicht (Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft $\geq 27,0 \text{ kg/m}^2$),
- starke Gewichtszunahme während der Schwangerschaft
- Diabetes bei Eltern/Geschwistern,
- Nikotinabusus
- Gestationsdiabetes in einer vorangehenden Schwangerschaft,
- Z.n. Geburt eines Kindes $\geq 4.500 \text{ g}$,
- Z.n. Totgeburt
- schwere kongenitale Fehlbildungen in einer vorangehenden Schwangerschaft,
- habituelle Abortneigung (≥ 3 Fehlgeburten hintereinander).

Im Gegensatz zum Typ-1-Diabetes mellitus weist der GD ein weitaus geringeres Risiko für fetale Folgeschäden auf und hängt weitgehend von der Einhaltung der Therapie sowie von der Früherkennung ab.

1.4.3. Mütterliche Morbidität

Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass ein Gestationsdiabetes mit einer erhöhten Morbidität der Mutter und des Kindes einhergeht.

Akute Folgen und Risiken:

- erhöhte Anfälligkeit für Harnwegsinfekte, Zervix -und Scheideninfekte, resultierend aus verminderter Infektabwehr und vermehrter Glukosurie
- Entwicklung einer schwangeschaftsinduzierten Hypertonie, Präeklampsie, Eklampsie [67, 73]
- Entwicklung eines Polyhydramnion, welches das Risiko von Frühgeburt, Plazentainsuffizienz und vorzeitigem Blasensprunges erhöht [8]
- Erhöhte Sectiorate und Rate an vaginal-operativen Entbindungen, bedingt durch die Makrosomie des Kindes [72]

Langzeitfolgen:

- Manifestation eines latenten Diabetes 10 Jahre post partum in bis zu 30% [12, 13, 42,]
- Erhöhtes Risiko für einen manifesten Diabetes (zwischen 10 und 50%) [52]

1.4.4. Kindliche Morbidität und Mortalität

- Diabetische Embryopathie
 - Angeborene Herzfehler
 - Kardio-Hepato-Splenomegalie durch Glykogeneinlagerungen
 - Neuralrohrdefekte
 - Kongenitale Fehlbildungen wie Anencephalus, Nierenagenesie
 - Kaudales Regressionssyndrom

- Diabetische Fetopathie
 - Makrosomie > 4500g, hervorgerufen durch mütterliche Hyperglykämiephasen und ein damit erhöhtes Glukoseangebot an den Feten
 - Fetale Retardierung mit Gefahr des Atemnotsyndroms sowie der Hyperbilirubinämie

- Postpartale Hypoglykämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie

- Schulterdystokie

- Frühgeburtlichkeit und intrauteriner Fruchttod: 28% der pränatalen Todesfälle können auf einen unbehandelten GD zurückgeführt werden [58]

Die Langzeitfolgen für das Kind durch Schädigung der fetalen B-Zellen durch Hyperinsulinismus

- Entwicklung eines Übergewichts in der Pubertät oder im frühen Erwachsenenalter

- Manifestation eines Diabetes mellitus [24]

1.4.5. Therapie

Das therapeutische Ziel ist die Herstellung der Normoglykämie, die bei 2/3 der Patientinnen durch diätetische Einstellung erreicht werden kann [70]. Reichen Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität allein nicht aus, muss zusätzlich Insulin verabreicht werden. Die Indikation zur Insulintherapie sollte in der Schwangerschaft großzügig gestellt werden.

2. Fragestellung

2.1. *Vergleich der Effizienz, der Sicherheit, des Patientinnenkomforts und des fetal outcome zwischen der intrazervikalen (Prepidil® - Gel) und der intravaginalen (Minprostin® E2) Applikationsform von Prostaglandin E2 bei unreifer Zervix*

Wir verglichen in einer randomisierten Studie zur Geburtseinleitung das endozervikal zu applizierende Prepidil® -Gel (0,5 mg) mit dem Intravaginal-Gel Minprostin® E2 (1mg / 2 mg) und untersuchten beide Applikationsformen bezüglich des Induktions-Entbindungsintervalls in Stunden, der Rate der vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden nach dem ersten Priming, des Bishop-Scores im Verlauf, des Anteils an vaginalen Entbindungen, der Rate einer zur Wehenunterstützung erforderlichen Oxytocingabe, der Inzidenz suspekt-pathologischer CTG-Veränderungen und der Häufigkeit uteriner Überstimulationen mit erforderlicher Akuttokolyse.

Bei beiden Prostaglandin-Gelen wurden die mütterlichen Nebenwirkungen, bei Abbruch des Primings sowohl die Abbruchgründe als auch die alternativen Maßnahmen bei frustranem Priming (maximal 6 Prostaglandin-Applikationen an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen) dokumentiert.

Weiterhin wurden der Entbindungsmodus und der Zustand des Neugeborenen protokolliert.

3. Material und Methoden

3.1. *Patientenkollektiv*

3.1.1. *Einschlusskriterien*

In die Studie aufgenommen wurden Einlingsschwangerschaften in Schädellage mit einem Bishop- Score < 8 sowie einem Gestationsalter ≥ 34 . SSW mit der Indikation zur Geburtseinleitung.

3.1.2. *Ausschlusskriterien*

Ausschlusskriterien waren neben den o.g. Kontraindikationen für Prostaglandine Kontraindikationen für eine Geburtseinleitung (z.B. Placenta praevia, fetopelvine Disproportion, drohende kindliche Asphyxie, vorzeitige Plazentalösung, Querlage, Zustand nach Uteruslängsschnitt). Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit endogenen Wehen und erhöhten Entzündungszeichen.

3.2. *Vorgehensweise*

3.2.1. *Aufklärung*

Alle Schwangeren, die in der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster (UKM) stationär aufgenommen wurden und die Einschlusskriterien (s.o.) erfüllten, hatten die Möglichkeit an dieser Studie teilzunehmen. Sie wurden in einem persönlichen Gespräch und mittels Informationsmaterial über die Durchführung und Zielsetzung dieser Ar-

beit informiert. Mit der Unterschrift des Aufklärungsbogens willigten Sie in die Studienteilnahme ein.

Alle Patientinnen wurden über den Ablauf sowie über Risiken und Nebenwirkungen der Geburtseinleitung aufgeklärt. Der Wirkungseintritt lokal applizierter Prostaglandine ist nicht vorhersehbar und kann von Minuten bis zu 10 Stunden betragen. Gelegentlich kommt es zu Polysystolien oder Dauerkontraktionen die eine eventuelle Wehenhemmung (Tokolyse) mit einem β -Sympathomimetikum (Fenoterol) erforderlich machen. Auch wurde auf die Möglichkeit einer Uterusruptur oder eines Not-Kaiserschnittes hingewiesen.

3.2.2. CTG

Unmittelbar vor der ersten Prostaglandin-Gel-Applikation wurde ein 30 minütiges antepartuales Kardiotokogramm (CTG) zur Überwachung der fetalen Herzfrequenz und der Wehentätigkeit abgeleitet. Bei eingangs pathologischem CTG-Muster wurde vor der Prostaglandin-Applikation ein Oxytocin-Belastungs-Test durchgeführt.

3.2.3. *Vaginale Untersuchung*

Durch eine vaginale Untersuchung wird die Länge, Konsistenz und Stellung der Portio sowie die Leitstellen und eine etwaige Muttermunddilatation beurteilt und der so genannte Bishop-Score (Zervix-Score) errechnet. Es wurden nur Patientinnen in die Studie aufgenommen, deren Bishop-Score < 8 war. Die vaginale Untersuchung wurde vor der ersten Prostaglandin-Gel-Applikation zur Erhebung des Ausgangsbefundes (sowie des Einschlusskriteriums) und vor jedem weiteren Prostaglandin-Priming zur Verlaufsbeobachtung erhoben. Dabei wurde

der Stand der Portio, die Zervixlänge, die Konsistenz und die Weite des Muttermundes sowie die Höhe des kindlichen Köpfchens in cm zur Interspinalebene einzeln erfasst und dokumentiert.

3.2.4. Geburtseinleitung intrazervikal mit 0,5 mg Prepidil®-Gel oder 1 mg / 2 mg Minprostin® E2-Vaginalgel

Nach blinder Randomisierung und 30 minütiger Kardiotokographie erfolgte bei einem Bishop-Score < 8 entweder die intrazervikale Applikation von 0,5 mg Prepidil®-Gel oder die Applikation von 1 mg / 2 mg Minprostin® E₂-Vaginalgel in das hintere Scheidengewölbe. Nach der Applikation wurde die Patientin angehalten, mindestens 30 Minuten Bettruhe einzuhalten, um ein Auslaufen des Gels zu verhindern. Unmittelbar nach Applikation eines der beiden PGE₂-Gele war eine 60 minütige Überwachung mittels CTG vorgesehen, darüber hinaus die Beurteilung des Zervixstatus in unterschiedlichen Abständen.

Es wurden maximal 2 Applikationen pro die im Abstand von 6-8 h an bis zu 3 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.

Bei unzureichender oder ausbleibender Zervixreifung wurde ab Tag 4 alternativ Oxytocin i.v. und / oder PGE₂ i.v. zur weiteren Geburtseinleitung verwendet.

3.2.5. Studiendesign:

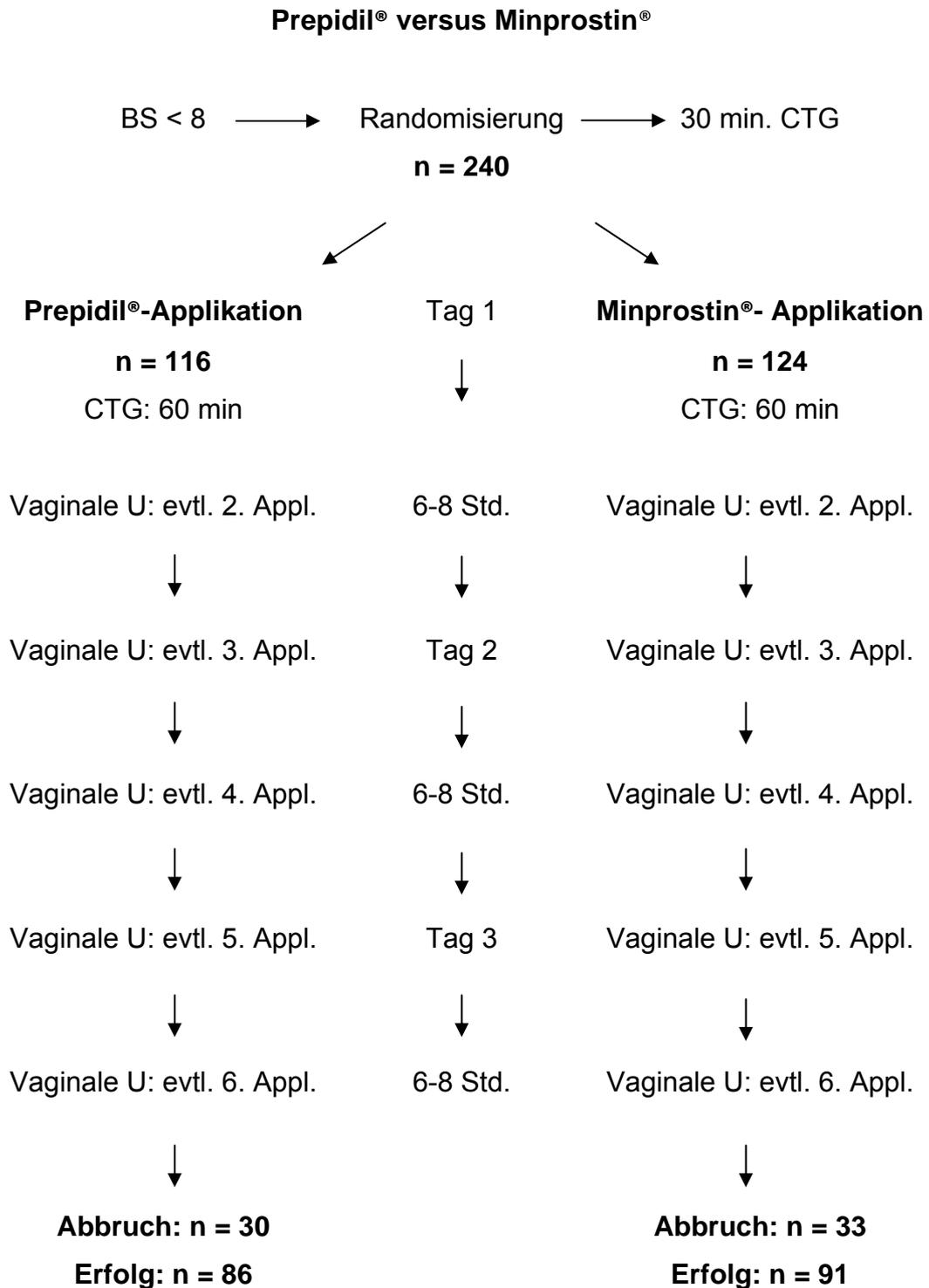


Abbildung 6: Design der Primingstudie

3.3. *Untersuchungsparameter*

3.3.1. *Datenerfassung*

Zu Beginn der Geburtseinleitung wurden folgende Ausgangsparameter notiert:

- Anamnestische Daten der Patientin: Alter in Jahren, Größe in cm, Gewicht in kg, Body Maß Index (BMI), Gravidität, Parität, Z.n. Kaiserschnitt und Schwangerschaftsalter in kompletten Schwangerschaftswochen (SSW) (Abgeschlossene 34. SSW).
- Indikation der Geburtseinleitung: vorzeitiger Blasensprung, Terminüberschreitung, HES, pathologisches CTG oder pathologischer Doppler, Placentainsuffizienz, fetale Retardierung, Gestationsdiabetes u.v.m.
- Bishop-Score vor und bei Einleitungsbeginn
- Fetale Sonographie zur Sicherstellung der Lage des Kindes (Einschlusskriterium: Schädellage)

Im Verlauf des Prostaglandin-Primings wurden folgende Parameter untersucht:

3.3.2. Prostaglandin-Gel-Applikation

6-8 Stunden nach der ersten Prostaglandin-Gel-Applikation wurde erneut eine vaginale Untersuchung durchgeführt, der Bishop-Score bestimmt und dieser im Verlauf notiert. Bei ungenügender Zervixreifung und Ausbleiben von Wehentätigkeiten bzw. bei nicht Zervix- und Muttermundswirksamen Wehen wurde die Prostaglandin-Gel-Applikation wiederholt. In der Minprostin-Gruppe erhielten die Patientinnen je nach Wehentätigkeit bei Wiederholung des Primings entweder 1 mg Minprostin bei 3-5 Wehen in 30 Minuten oder 2 mg, wenn keine bzw. 2 Wehen pro 30 Minuten von der Patientin gespürt bzw. im CTG zu verzeichnen waren. Die Anzahl der benötigten Prostaglandin-Gel-Applikationen bis zur Geburt wurden notiert.

3.3.3. CTG

Nach Applikation des Prostaglandin-Gels wurden die fetale Herzfrequenz (FHF) und die Wehentätigkeit (WTK) 60 Minuten lang mittels Kardiotokographie (CTG) überwacht und dokumentiert.

Hierbei wurden die Baseline (Basalfrequenz), die Oszillation (Bandbreite), die Nulldurchgänge, Akzeleratoren sowie Degenerationen erfasst und durch den FIGO Score beurteilt. Der FIGO-Score ist bisher der einzige Score mit breitem Konsens. Er ist antepartual und subpartual einsetzbar. Die Einteilung erfolgt analog des FIGO Scores in die Klassen „normal“, „suspekt“ und „pathologisch“. Veränderungen der Richtlinien liegen zum einen in der Bandbreite für die suspekten und pathologischen CTG-Klassifizierung, zum anderen im Auftreten von Dezelerationen aller drei Gruppen. Dezelerationen kommen bei einem normalen CTG nicht vor. Als „suspekt“ ist das Muster beim Vorkommen früher, variab-

ler und verlängerter Dezelerationen (bis zu drei Minuten) zu werten. „Pathologisch“ ist das Vorkommen atypischer variabler Dezelerationen, später Dezelerationen, und einzelner verlängerter Dezelerationen.

Die FHF-Klassifikation in „normal“, „suspekt“ und „pathologisch“, einschließlich des sich daraus ableitendem Handlungsbedarfs, wird von der DGGG folgendermaßen empfohlen (basierend auf den FIGO Leitlinien):

Als normal und ohne Behandlungsbedarf wird ein CTG bezeichnet, wenn alle vier Behandlungskriterien im Normbereich liegen. Konservativer und invasiver Handlungsbedarf liegt vor, wenn mindestens ein Kriterium pathologisch bzw. zwei oder mehr suspekt ausfallen (DGGG 2004)

Eine CTG-Kontrolle nach Prostaglandin-Gabe und in regelmäßigen Abständen ist essentiell. Prostaglandin E₂ führt zu Zervixreifung und Myometriumkontraktionen, die mittels CTG in ihrer Intensität und Häufigkeit überwacht werden müssen, da das Prostaglandin-Priming zu hyperfrequenter Wehentätigkeit bis hin zum Wehensturm führen kann. Gleichzeitig zeigt das CTG die kindlichen Reaktionen auf die Wehentätigkeit an.

3.3.4. Blasensprung

Der Zeitpunkt des Blasensprunges wurde dokumentiert. Der vorzeitige Blasensprung wird als Ruptur der fetalen Membranen vor dem Einsetzen regelmäßiger Wehen unabhängig von der Schwangerschaftsdauer definiert.

Die Diagnose eines vorzeitigen Blasensprungs kann in Einzelfällen äußerst schwierig sein. Ein vorzeitiger Blasensprung stellt eine Indikation zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen dar. Ziel der Geburtseinleitung bei vorzeitigem Blasensprung ist die Prävention eines Amnioninfektionssyndroms, dessen Auftreten wesentlich vom Intervall zwischen Blasensprung und Geburt abhängt. Die Rate infektionsassoziierter maternaler und fetaler Komplikationen verdop-

pelt sich bei Weheneintritt 7 bis 12 Stunden nach vorzeitigem Blasensprung im Vergleich zum Einsetzen muttermundwirksamer Wehen innerhalb von 6 Stunden. Zwölf Stunden nach Blasensprung steigt die Komplikationsrate sogar um das 3 bis 5-fache an.

Beim frühzeitigen Blasensprung reißt die Fruchtblase während der Eröffnungsperiode. Der rechtzeitige Blasensprung ist definiert als Ruptur der Fruchtblase bei vollständig eröffnetem Muttermund.

3.3.5. Oxytocingabe und Amniotomie im Geburtsverlauf

Unterstützende Maßnahmen in der Eröffnungs- und Austreibungsperiode wie die Amniotomie oder die Oxytocin-Gabe erfolgte nach klinischen Belangen und wurden dokumentiert.

3.3.6. Schmerzbehandlung

Zur Schmerzbehandlung unter der Geburt wurde ein Opioid (Meptid), ein Spasmolytikum (Buscopan) oder die Periduralanästhesie angeboten.

3.3.7. Uterine Überstimulation

Polysystolie (> 5 Wehen in 10 Minuten) und Dauerkontraktionen (Wehendauer > 2 Minuten) wurden anhand der CTG-Auswertung ermittelt.

3.3.8. *Wehenhemmende Medikamente*

β -Sympathomimetika (Fenoterol) wurden zur Wehenhemmung intravenös als Bolusinjektion (Notfalltokolyse) oder Dauerinfusion nach klinischen Belangen eingesetzt, z.B. beim Legen des Periduralkatheters, bei hyperfrequenter Wehentätigkeit oder bei pathologischem CTG.

3.3.9. *Geburtsmodus*

Entwickelt sich unter der Geburt eine Gefährdung des Kindes oder der Mutter, kann dies eine Geburtsbeschleunigung oder eine rasche Geburtsbeendigung erforderlich machen. Je nach Geburtsphase stehen den operativen Geburtshelfern unterschiedliche Methoden zur Verfügung, die vaginaloperativen Verfahren (Vakuumextraktion und Forzepsentbindung) oder die abdominelle Entbindung (Sectio caesarea).

Es wurde der Geburtsmodus und bei operativ beendeten Geburten die Indikation hierfür dokumentiert.

3.3.10. *Induktions-Entbindungsintervall*

Die Zeitabstände von der ersten PG-Applikation bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes und bis zur Geburt wurden notiert.

3.3.11. *Kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden*

Die medikamentöse Geburtseinleitung galt als erfolgreich, wenn die Patientin innerhalb von 24 Stunden nach der ersten PG-Gel-Applikation entbunden wurde.

3.3.12. *Fetal outcome: APGAR Schema und Säurebasenstatus*

Der kindliche Zustand wurde postpartal nach dem APGAR-Schema beurteilt. Dieser, von Frau Prof. Dr. Virginia Apgar 1953 ins Leben gerufene Score ist eine Vitalitätsbeurteilung des Neugeborenen nach der Geburt, die das Aussehen, die Pulsfrequenz, den Grundtonus, die Atmung und die Reflexe durch einen Punkte Score bewertet. Es können maximal 10 Punkte erreicht werden. Die Zustandsdiagnose wird nach 1, 5 und 10 Minuten post partum gemacht [2].

Anhand des arteriellen Nabelschnur-pH-Wertes (pH_{art.}) und dem Basenüberschuss wurde die Azidosehäufigkeit bestimmt. Eine Azidose liegt vor bei einem arteriellen Nabelschnur-pH-Wert von $< 7,20$. Die Azidämie des Fetus kann in verschiedene Schweregrade unterteilt werden [25]:

- pH-Wert 7,19 – 7,15: leichte Azidämie
- pH-Wert 7,14 – 7,10: mittelgradige Azidämie
- pH-Wert 7,09 – 7,00: fortgeschrittene Azidämie
- pH-Wert $< 7,00$: schwere Azidämie

Eine Geburtsasphyxie besteht bei einem pH-Wert von 7,00 einem BE ≤ -12 mmol/l und einem 5-Minuten-APGAR von ≤ 5 . Es ist ein deutlicher Anstieg der neonatalen Akutmorbidity sowie der zerebralen Spätschäden ab einem pH von 7,10 zu verzeichnen.

3.3.13. *Postpartale Komplikationen*

Es wurden postpartale Komplikationen wie verstärkte Nachblutung über 500 ml und die Notwendigkeit einer manuellen Plazentalösung oder Kürettage erfasst.

3.3.14. *Akzeptanz / Patientinnenkomfort*

Auf einem Evaluationsbogen wurde post partal die Bewertung der Geburtseinleitung mit den PGE₂-Gelen festgehalten. Gefragt wurde nach der Akzeptanz des PG-Primings und nach der Wiederholbarkeit des PGE₂-Priming bei einer erneuten Schwangerschaft mit der Indikation zur Geburtseinleitung.

3.4. *Statistische Auswertung*

3.4.1. *Dateneingabe*

Die in dem Zeitraum 2001 bis 2003 erhobenen Daten wurden in eine Datenbank eingegeben. Als Software für die statistische Auswertung wurde SPSS für Windows, Version 17.0 unter Windows XP verwendet. Eine statistische Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$. Aussagen über statistische Signifikanzen für nominal und ordinal skalierte Werte erfolgten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests und des Exakten Test nach Fischer. Intervall und rational skalierte Werte wurden mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney auf statistische Signifikanzen überprüft.

4. Ergebnisse

4.1. Studienkollektiv

In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden an der Universitäts-Frauenklinik Münster insgesamt 240 Schwangere mit unreifer Zervix rekrutiert.

124 Patientinnen wurden in die Minprostin[®]-Gruppe gelost und 116 Patientinnen in die Prepidil[®]-Gruppe (Tabelle 3).

In diesem Studienkollektiv befinden sich 33 Patientinnen mit Gestationsdiabetes (GDM), 18 in der Minprostin[®]-Gruppe, 15 in der Prepidil[®]-Gruppe (Tabelle 3).

Gruppen Kollektiv	Minprostin[®] (n)	Prepidil[®] (n)
Gesamtkollektiv	124	116
Kollektiv ohne GD	106	101
Kollektiv mit GD	18	15

Tabelle 3: Verteilung Studienkollektiv

4.2. Studienverlauf

Von den ursprünglich 240 rekrutierten Schwangeren (Minprostin[®]-Gruppe: Studienkollektiv ohne GD n = 106, Studienkollektiv mit GD n = 18, Prepidil[®]-Gruppe: Studienkollektiv ohne GD n = 101, Studienkollektiv mit GD n = 15) mussten 33 aus der Minprostin[®]-Gruppe, davon 5 Patientinnen mit GD und 30 aus Prepidil[®]-Gruppe, davon 2 GD-Patientinnen von der Studie ausgeschlossen werden (Abbildung 7).

In dem Kollektiv ohne GD lehnten 5 Studienteilnehmerinnen die weitere Geburtseinleitung mit den PGE₂-Gelen ab (Minprostin[®]-Gruppe n = 2, Prepidil[®]-Gruppe n = 3), bei jeweils 2 Teilnehmerinnen in beiden Behandlungsgruppen musste das Gelpriming aufgrund von pathologischen CTG-Veränderungen abgebrochen werden. In der Minprostin[®]-Gruppe führte die Applikation des Gels bei 10 Schwangeren, in der Prepidil[®]-Gruppe bei 9 Schwangeren zu so gravierenden uterinen Überstimulationen, sodass auch hier eine Weiterführung kontraindiziert erschien.

Bei insgesamt 28 Studienteilnehmerinnen (Prepidil[®]-Gruppe: n = 14, Minprostin[®]-Gruppe: n = 14) wurde nach 72 Stunden (6 Gel-Applikationen) keine ausreichende Zervixreifung erreicht, es kamen hier alternative Maßnahmen der Geburtseinleitung zum Einsatz (Abbildung 9, 10).

In dem Kollektiv mit GD lehnte eine Studienteilnehmerin (Prepidil[®]-Gruppe) die weitere Geburtseinleitung mit dem intrazervikal-Gel ab. Aufgrund von pathologischen CTG-Veränderungen musste bei keiner GD-Patientin in beiden Gruppen die Geburtseinleitung mit den PG-Gelen abgebrochen werden. Bei 2 Patientinnen in der Minprostin[®]-Gruppe musste aufgrund von uterinen Überstimulationen das PG-Priming abgebrochen werden. Bei 3 Minprostin[®]-Priming-Patientinnen und bei einer Prepidil[®]-Patientin wurde nach 72 Stunden (6 Gel-Applikationen) keine ausreichende Zervixreifung erreicht. Es kamen alternative Maßnahmen der Geburtseinleitung zum Einsatz.

177 Patientinnen, Minprostin®-Gruppe: Studienkollektiv ohne GD n = 78, Studienkollektiv mit GD n = 13, Prepidil®-Gruppe: Studienkollektiv ohne GD n = 73, Studienkollektiv mit GD n = 13 erfüllten die Einschlusskriterien und verblieben bis zum Partus in dem Studienkollektiv (Tabelle 4).

Gruppen Kollektiv	Minprostin® (n)	Prepidil® (n)
Gesamtkollektiv	91	86
Kollektiv ohne GD	78	73
Kollektiv mit GD	13	13

Tabelle 4: Studienkollektiv nach Abbrüchen

Studienkollektiv (n= 240)

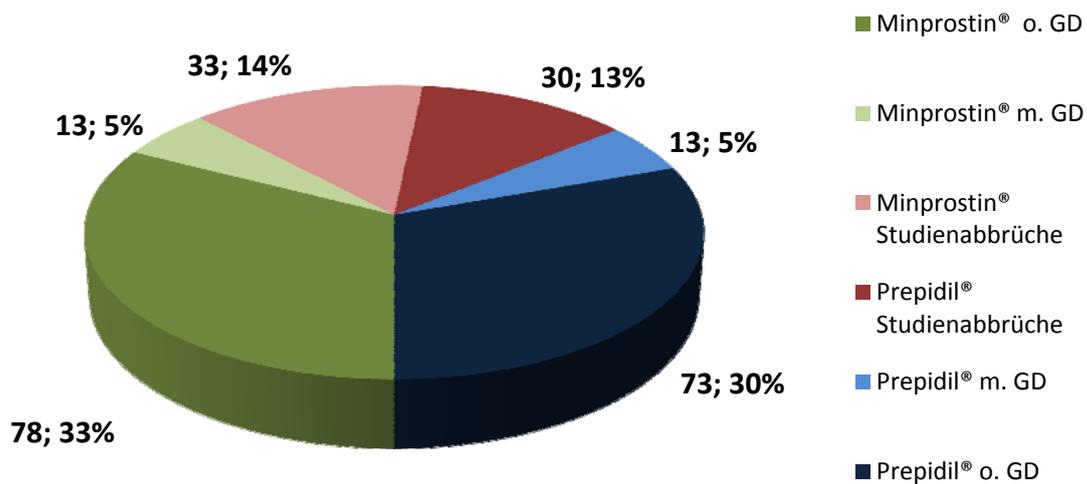


Abbildung 7: Studienkollektiv

Gründe für den Studienabbruch (n = 63)

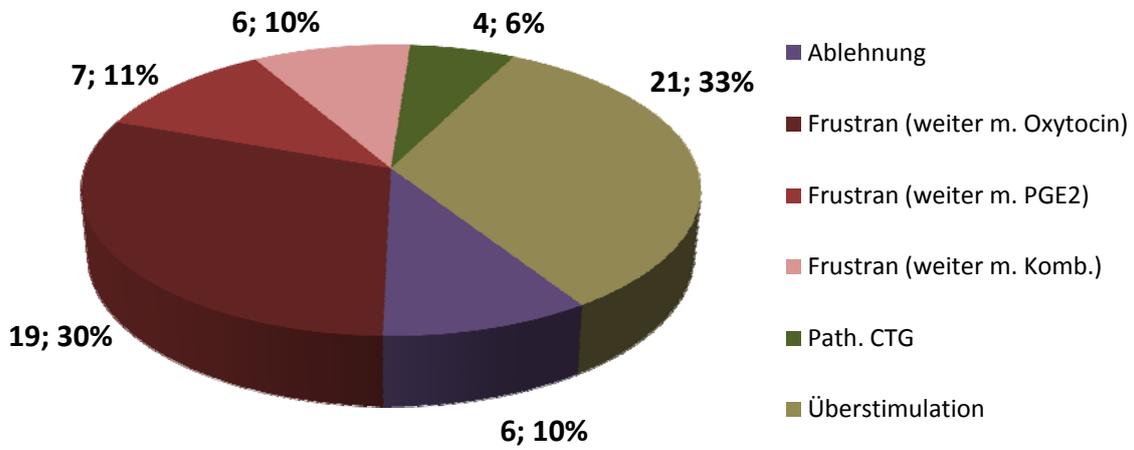


Abbildung 8: Gründe für den Studienabbruch insgesamt

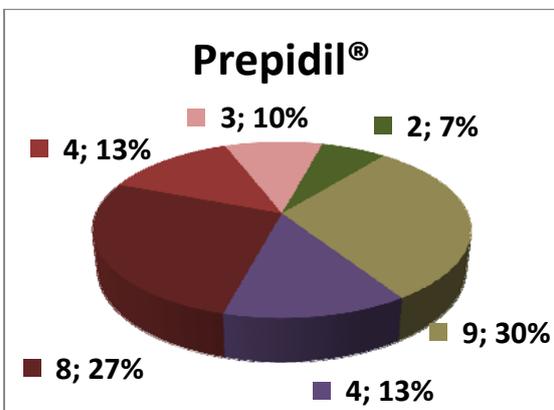


Abbildung 9: Gründe für den Studienabbruch Minprostin®-Gruppe

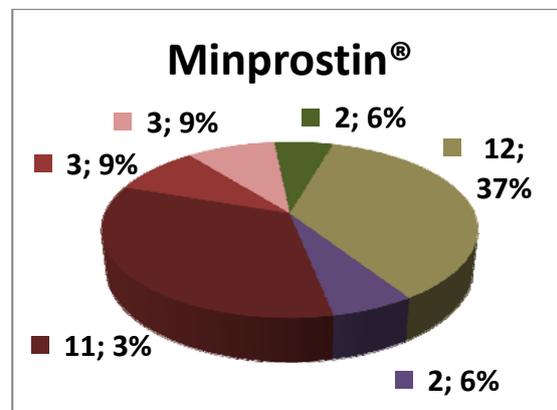


Abbildung 10: Gründe für den Studienabbruch Prepidil®-Gruppe

4.3. Studienkollektiv (ohne Gestationsdiabetes)

4.3.1. Demographische Daten

Die demographischen Daten der Schwangeren ohne Gestationsdiabetes ergaben in beiden Gruppen hinsichtlich der Gruppengröße, des Alters, der Parität, des Gestationsalters und des initialen Bishop-Scores vor Applikationsbeginn keine signifikanten Unterschiede.

In der Minprostin[®]-Gruppe (n =78) lag das mittlere Alter bei 29,2 +/- 5,9 Jahren (MW +/- Standardabweichung), in der Prepidil[®]-Gruppe (n = 73) bei 30,6 +/- 5,1 (MW +/- Standardabweichung).

Die Anzahl der Paritäten in beiden Priming-Gruppen sind gleichverteilt (Abbildung 11). Der Anteil der Nullipara betrug in der Minprostin[®]-Gruppe 51,3% (n = 40), in der Prepidil[®]-Gruppe 43,8 % (n = 32) (Abbildung 12).

Das Gestationsalter in der Minprostin[®]-Gruppe lag bei 39,2 +/- 2,2 (MW +/- Standardabweichung) und in der Prepidil[®]-Gruppe bei 39,6 +/- 4,8 (MW +/- Standardabweichung).

Der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn betrug in der Minprostin[®]-Gruppe 3,1 +/- 1,7 (MW +/- Standardabweichung) und in der Prepidil[®]-Gruppe 3,4 +/- 1,9 (MW +/- Standardabweichung). Die Nulliparae hatten in beiden Gruppen einen initialen Bishop-Score von 2,8 +/- 1,8 (MW +/- Standardabweichung). Bei den Mehrgebärenden betrug der Bishop-Score bei Einleitungsbeginn in der Minprostin[®]-Gruppe 3,4 +/- 1,7 (MW +/- Standardabweichung) und in der Prepidil[®]-Gruppe 3,9 +/- 1,8 (MW +/- Standardabweichung) (Abbildung 13).

Paritäten

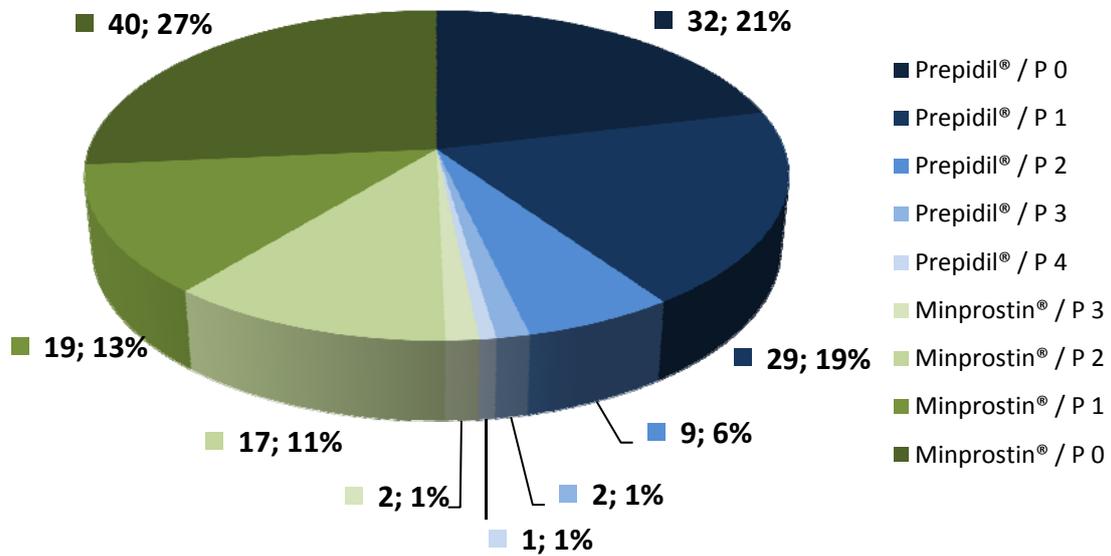


Abbildung 11: Verteilung der Paritäten Minprostin®-Gruppe vs. Prepidil®-Gruppe

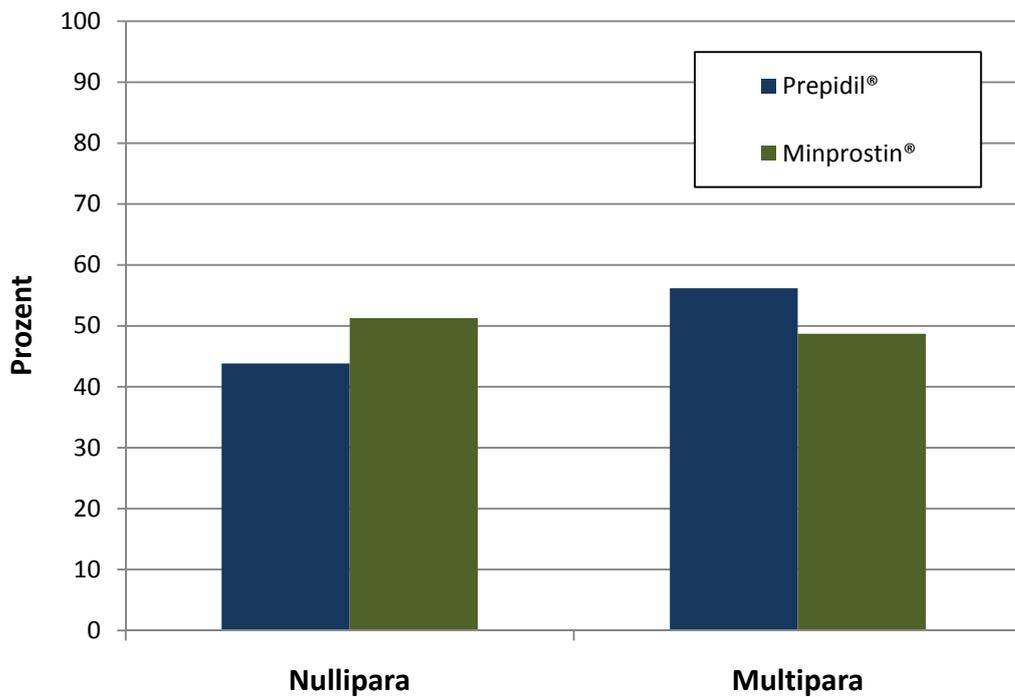


Abbildung 12: Anteil Nulli- und Multiparae in der Minprostin®- und Prepidil®-Gruppe

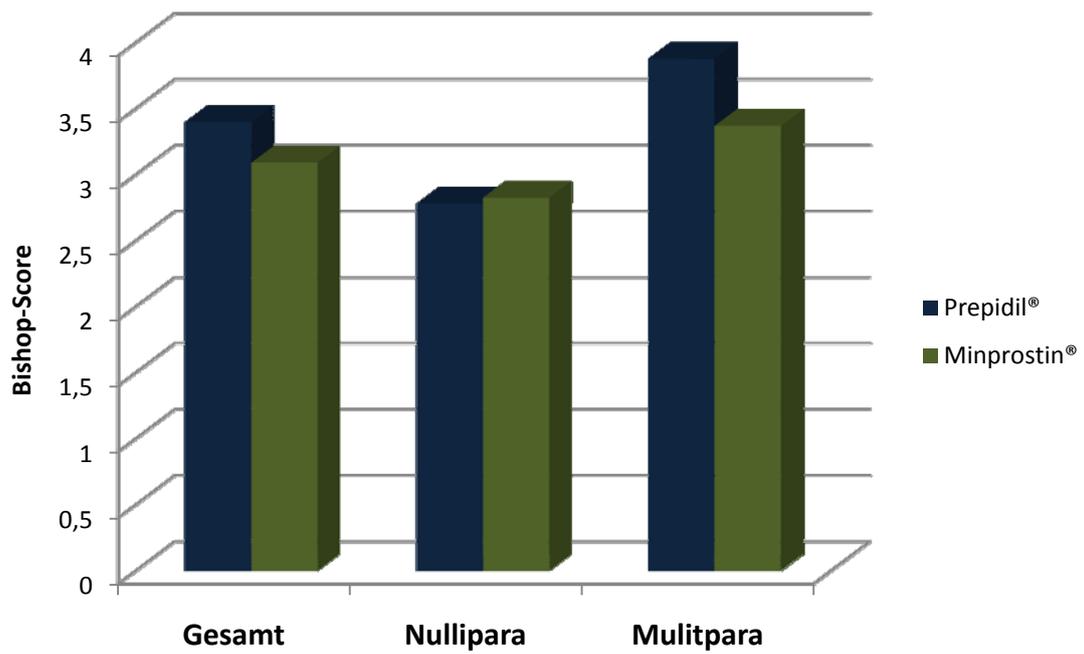


Abbildung 13: Initialer Bishop-Score

4.3.2. Indikationen Geburtseinleitung

Hauptindikationen der Geburtseinleitung waren Terminüberschreitung / Übertragung, vorzeitiger Blasensprung, Plazentainsuffizienz, Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, Präeklampsie und HELLP-Syndrom. Im Vergleich beider Priming-Gruppen gab es bezüglich der Indikationen zur Geburtseinleitung keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,652$).

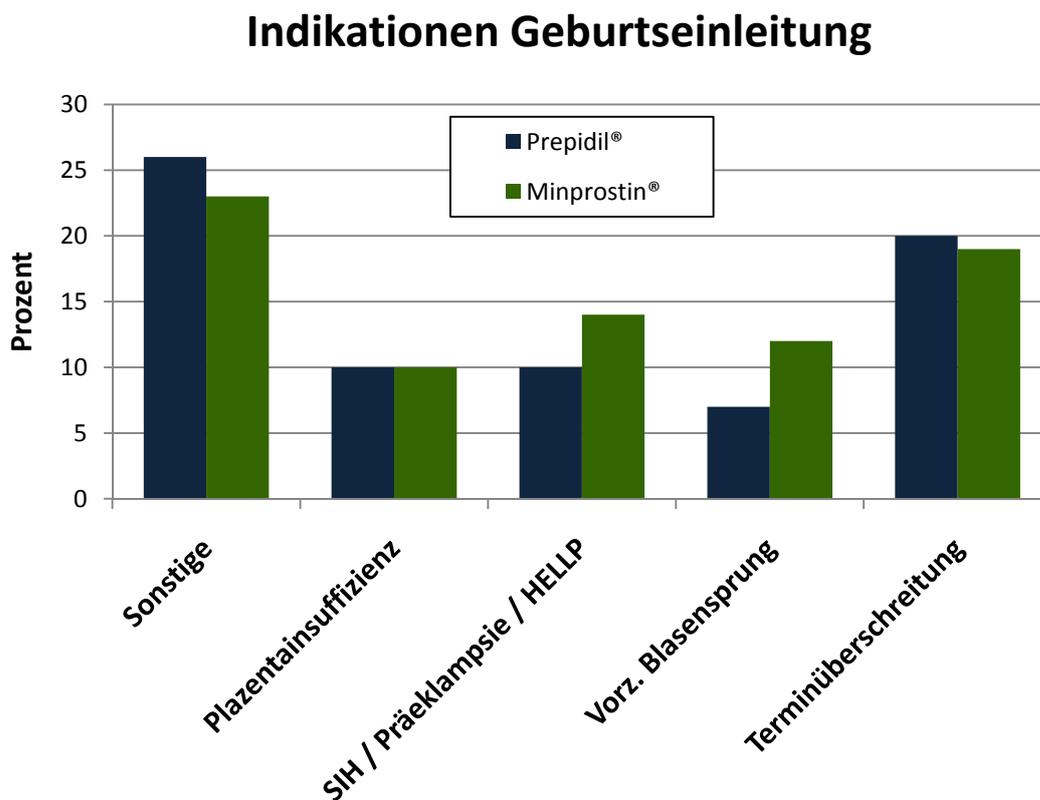


Abbildung 14: Indikationen für die Geburtseinleitung Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

Die in der Abbildung 14 unter „Sonstige“ aufgeführten Gründe für die Geburtseinleitung beziehen sich auf fetale Erkrankungen wie fet. Herz- und Nierenerkrankungen, fet. Mikrocephalus sowie maternale Erkrankungen wie Rh-Inkompatibilität, Herz-, Leber-, Nieren-Erkrankungen und Thrombophilien.

4.3.3. Prostaglandin-Gel-Applikation

Die Abbildung 15 zeigt die Anzahl der PG-Applikationen bis zum Partus in absoluten Zahlen. Es zeigten sich keine Signifikanzen bezüglich der Anzahl des PG-Primings in beiden Studiengruppen ($p = 0,132$).

32,1% der Studienteilnehmerinnen in der Minprostin[®]-Gruppe und 39,7% in der Prepidil[®]-Gruppe haben nach der ersten PG-Applikation entbunden. Nach 2 PG-Applikationen hatten 71,8% der Studienteilnehmerinnen in der Minprostin[®]-Gruppe und 65,8% der Studienteilnehmerinnen in der Prepidil[®]-Gruppe entbunden (Abbildung 16).

32,5% ($n = 13$) der Nullipara in der Minprostin[®]-Gruppe versus 31,3% ($n = 10$) in der Prepidil[®]-Gruppe haben nach einer PG-Applikation entbunden ($p = 0,505$). Bei den Mehrgebärenden lag die Entbindungsrate nach einer PG-Applikation mit Prepidil[®] ($n = 19$) mit 46,3% statistisch nicht signifikant höher als nach Minprostin[®] mit 31,6% ($n = 12$) ($p = 0,217$).

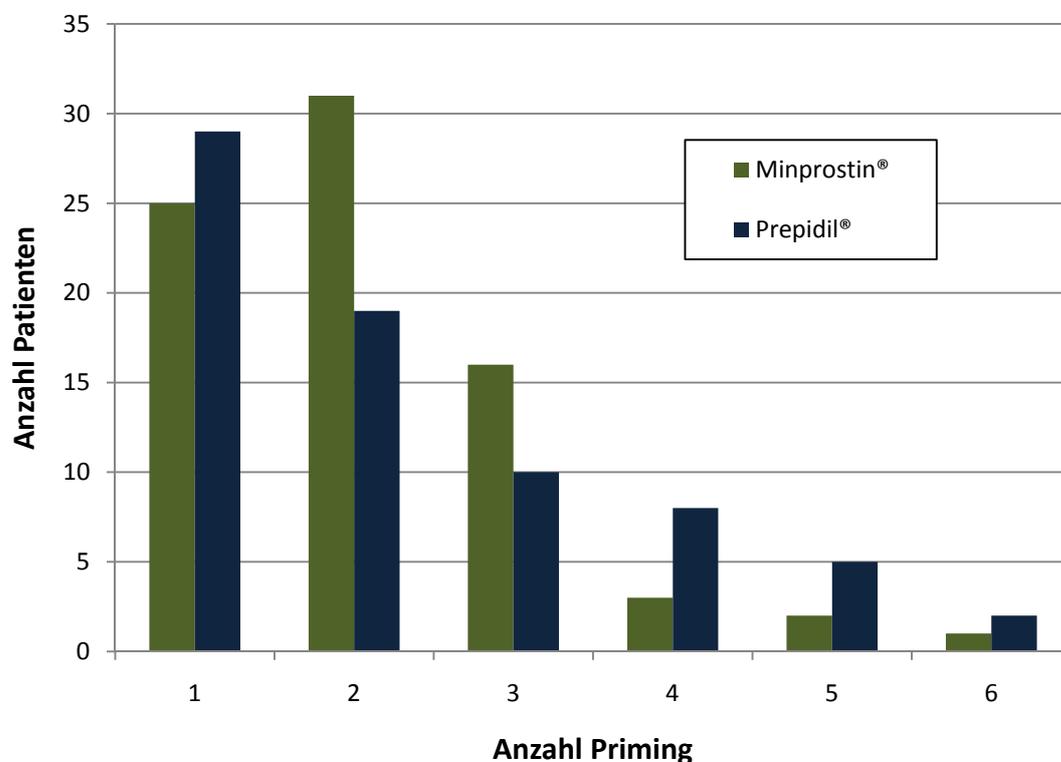


Abbildung 15: Anzahl Priming Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe

Erfolgsrate in Prozent nach Anzahl Priming

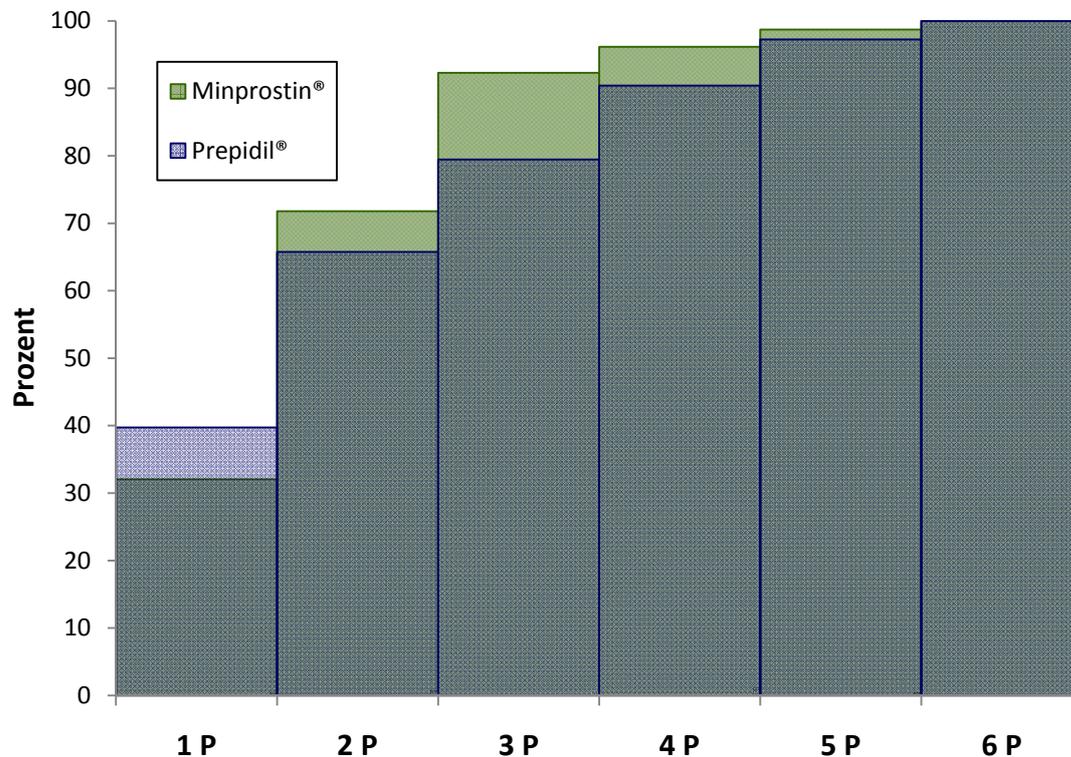


Abbildung 16: Erfolgsrate in Prozent nach Anzahl der PG-Applikationen

4.3.4. CTG während der Prostaglandin-Gel-Applikation

Bei 2 Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe (n = 106) und bei 2 Patientinnen in der Prepidil®-Gruppe (n = 101) musste aufgrund von pathologischen CTG-Veränderungen das Priming abgebrochen werden. Diese Patientinnen wurden von der Studie ausgeschlossen. (Abbildung 9 und 10): bei jeweils einer Patientin aus jeder Gruppe waren bereits eingangs pathologische CTG-Muster vor der ersten Prostaglandin-Applikation aufgefallen, die Oxytocin-Belastungs-Teste waren jedoch unauffällig. Das Prepidil®-intrazervikal-Gel zeigte in dieser Abbruch-Gruppe nach jeweils 4 Applikationen, das Minprostin®-Vaginalgel nach jeweils einer Applikation diese pathologischen CTG-Muster.

In beiden Studiengruppen (Minprostin[®]-Gruppe: n = 78, Prepidil[®]-Gruppe n = 73) waren die CTG-Beurteilungen vor Beginn des PG-Priming überwiegend FIGO normal: in der Minprostin[®]-Gruppe waren bei 76 Patientinnen, in der Prepidil[®]-Gruppe bei 67 Patientinnen die initialen CTG Muster FIGO normal.

In der Minprostin[®]-Gruppe waren bei 2 Patientinnen, in der Prepidil[®]-Gruppe bei 4 Patientinnen vorab suspekta CTG-Veränderungen aufgefallen, 2 Studienteilnehmerinnen in der Prepidil[®]-Gruppe zeigten pathologische CTG-Muster. (Tabelle 5). Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,208$) zwischen beiden Priming-Gruppen in den CTG-Mustern vor Beginn des PG-Primings.

Während des Primings (ausgewertet und dokumentiert wurde jeweils das schlechteste Priming-CTG) waren bei 21 (26,9%) Patientinnen aus der Minprostin[®]-Gruppe suspekta und bei 7 (9,0%) Patientinnen pathologische CTG-Muster aufgetreten. In der Prepidil[®]-Gruppe wurden bei 14 (19,2%) Patientinnen suspekta, bei 11 (15,1%) Patientinnen pathologische CTG-Auffälligkeiten dokumentiert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,358$) der CTG-Muster im Verlauf des PG-Primings im Vergleich der beiden PGE₂-Gruppen.

Die Anzahl des PG-Primings stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit den suspekten bzw. pathologischen CTG-Mustern ($p = 0,444$).

Gruppen FIGO	Minprostin® n (%)	Prepidil® n (%)
normal	76 (97,4%)	67 (91,8%)
suspekt	2 (2,6%)	4 (5,5%)
pathologisch	0 (0%)	2 (2,7%)

Tabelle 5: FHF-Klassifikation nach FIGO vor PG-Priming

Gruppen FIGO	Minprostin® n (%)	Prepidil® n (%)
normal	50 (64,1%)	48 (65,8%)
suspekt	21 (26,9%)	14 (19,2%)
pathologisch	7 (9,0%)	11 (15,1%)

Tabelle 6: FHF-Klassifikation nach FIGO während PG-Priming

4.3.5. Blasensprung

Eine Hauptindikation der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ist der vorzeitige Blasensprung (BS). Bei 12 (15,4%) Graviden in der Minprostin®-Gruppe und bei 10 (13,7%) in der Prepidil®-Gruppe war dieser die Hauptindikation zur medikamentösen Geburtseinleitung (Abbildung 14).

Während des Prostaglandin-Primings sprang bei 6 (7,7%) Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe und bei 2 (2,7%) in der Prepidil®-Gruppe die Fruchtblase vorzeitig. Einen frühzeitigen BS hatten 35 (44,9%) Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe und 33 (45,2%) in der Prepidil®-Gruppe. Rechtzeitig sprang die Fruchtblase bei 17 (21,8%) Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe versus 18 (24,7%) in der Prepidil®-Gruppe (Abbildung 17).

Es zeigten sich keine Signifikanzen bezüglich des vorzeitigen, frühzeitigen und rechtzeitigen BS im Vergleich beider Gruppen ($p = 0,566$).

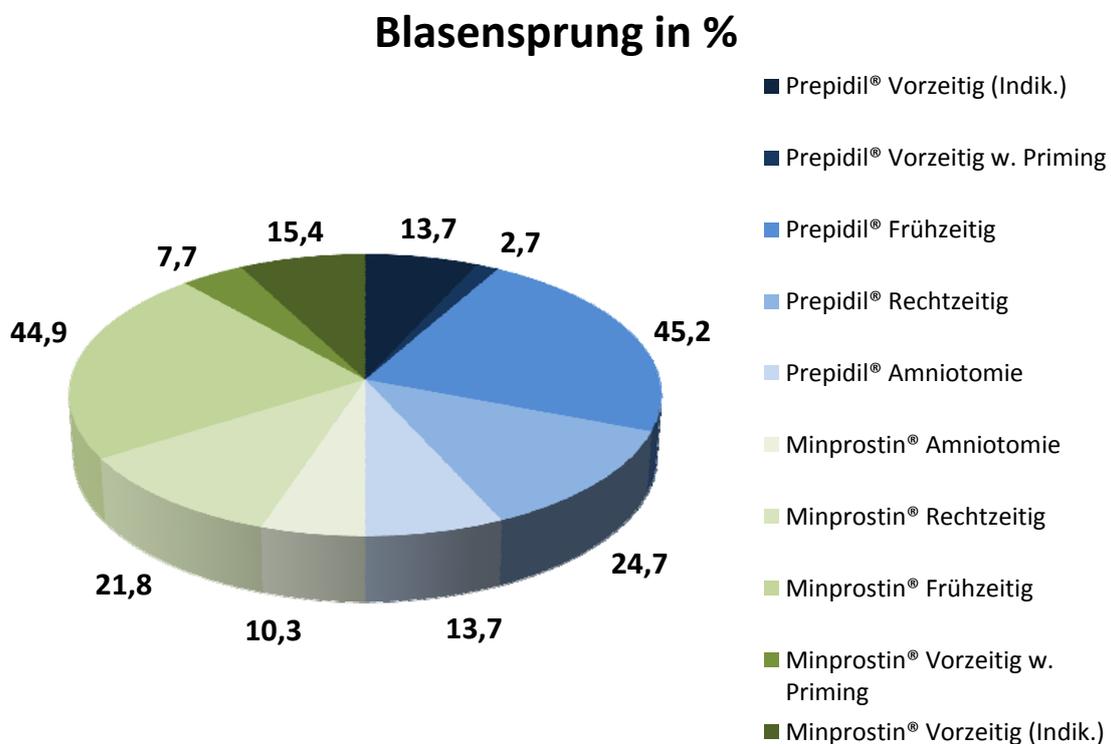


Abbildung 17: Blasensprung Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

4.3.6. Oxytocingabe und Amniotomie

Die Rate einer zur Wehenunterstützung erforderlichen Oxytocingabe betrug in der Minprostin®-Gruppe 47,4% (n = 37) und in der Prepidil®-Gruppe 58,9% (n = 43) (Abbildung 18).

Eine Amniotomie wurde in der Minprostin®-Gruppe bei 10,3% (n = 8) und in der Prepidil®-Gruppe bei 13,7% (n = 10) durchgeführt (Abbildung 17).

Bezüglich der zur Wehenunterstützung benötigten Oxytocin-Gaben ($p = 0,192$) und der durchgeführten Amniotomien ($p = 0,566$) ergaben sich keine Signifikanzen im Vergleich beider Gruppen.

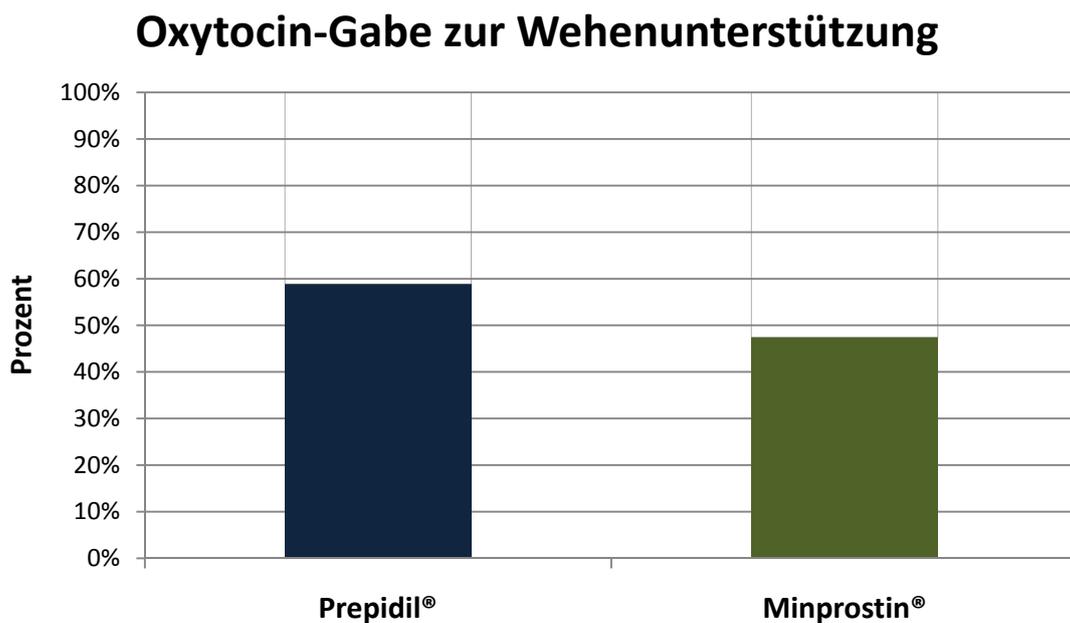


Abbildung 18: Oxytocin-Gabe Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

4.3.7. Schmerzbehandlung

Zur Schmerzbehandlung peripartal wurde in der Prepidil[®]-Gruppe mit 61,6% (n = 45) häufiger eine PDA gelegt als in der Minprostin[®]-Gruppe mit 43,6% (n = 34). Das Schmerzmedikament Meptid[®] und das Spasmolytikum Buscopan[®] in Kombination (iv./ im.) wurde in der Minprostin[®]-Gruppe mit 41,0% (n = 32) häufiger verwendet als in der Prepidil[®]-Gruppe mit 21,9% (n = 16). Keine Schmerzmedikation brauchten in der Minprostin[®]-Gruppe 15,4% (n = 12) versus 16,4% (n = 12) in der Prepidil[®]-Gruppe. (Tabelle 7).

Es ergeben sich statistisch keine Signifikanzen in Bezug auf die Schmerzmedikation im Vergleich beider PGE₂-Gruppen (p = 0,062).

Erstgebärende benötigten mit 40% (n = 16) in der Minprostin[®]-Gruppe statistisch signifikant (p = 0,009) mehr Meptid/ Buscopan als in der Prepidil[®]-Gruppe mit 9,4% (n = 3). Bei den Nulliparae haben die Studienteilnehmerinnen mit 68,8% (n = 22) in der Prepidil[®]-Gruppe versus 55% (n = 22) in der Minprostin[®]-Gruppe statistisch nicht signifikant häufiger eine PDA erhalten. In der Prepidil[®]-Gruppe benötigten 21,9% (n = 7) und in der Minprostin[®]-Gruppe 5% (n = 2) keine Schmerzmedikation.

Mehrgebärende benötigen mit 36,6% (n = 15) in der Prepidil[®]-Gruppe statistisch nicht signifikant häufiger eine PDA als in der Minprostin[®]-Gruppe mit 21,1% (n = 8). Bei den Multiparae haben in der Minprostin[®]-Gruppe 26,3% (n = 10) versus 12,2% (n = 5) in der Prepidil[®]-Gruppe keine Schmerzmedikation gebraucht.

Gruppen Schmerz- medikation	Minprostin® n (%)	Prepidil® n (%)
Keine	12 (15,4%)	12 (16,4%)
PDA	16 (20,5%)	25 (34,2%)
PDA + Meptid®/ Buscopan®	18 (23,1%)	20 (27,4%)
Meptid® / Buscopan®	32 (41,0%)	16 (21,9%)

Tabelle 7: Schmerzmedikation Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

Gruppen Schmerz- medikation	Minprostin® Nullipara n (%)	Minprostin® Multipara (n) %	Prepidil® Nullipara (n) %	Prepidil® Multipara n (%)
Keine	2 (5%)	10 (26,3%)	7 (21,9%)	5 (12,2%)
PDA	8 (20,0%)	8 (21,1%)	10 (31,3%)	15 (36,6%)
PDA + Meptid® / Buscopan®	14 (35%)	4 (10,5%)	12 (37,5)	8 (19,5%)
Meptid®/ Buscopan®	16 (40,0%)*	16 (42,1%)	3 (9,4%)*	13 (31,7%)

* p = 0,009

Tabelle 8: Schmerzmedikation Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe unterteilt in Nulli - und Multiparae

4.3.8. Uterine Überstimulation

Uterine Überstimulationen (polyfrequente Wehentätigkeit) führten zum Abbruch des PG-Primings. Diese wurden in der Minprostin[®]-Gruppe bei 9,4 % (n = 10/106) und in der Prepidil[®]-Gruppe bei 8,9% (n = 9/101) beobachtet und erschienen so gravierend, dass eine Weiterführung des Gel-Primings kontraindiziert war (Abbildung 9 und 10).

Dabei zeigten sich keine statistischen Signifikanzen bezüglich der Anzahl des Auftretens von uterinen Überstimulationen zwischen beiden Gruppen ($p = 1,000$). Auch zwischen der Anzahl der PG-Applikationen und der uterinen Überstimulationen zeigten keine Signifikanzen ($p = 0,436$).

4.3.9. i.v.-Tokolyse

19 (9,2%) Patientinnen mussten aufgrund von uterinen Überstimulationen die Studie abbrechen: Minprostin[®] 9,4% (n = 10/106) versus Prepidil[®] 8,9% (n = 9/101). Bei 6 (60%) Patientinnen in dieser Minprostin[®]-Gruppe und bei 6 (66,7%) Patientinnen in dieser Prepidil[®]-Gruppe waren die Wehen so polyfrequent, dass sie eine Akuttokolyse benötigten.

In der Studiengruppe war eine Tokolyse nach Minprostin[®] in 16,7% (n = 13) und nach Prepidil[®] in 16,4% (n = 12) der Fälle erforderlich (Abbildung 19). Es ergeben sich statistisch keine Signifikanzen für den Anteil der i.v.-Tokolyse im Vergleich beider Priming-Gruppen ($p = 1,000$). Allerdings war eine Tokolyse häufig Voraussetzung für das Legen einer PDA.

i.v. - Tokolyse

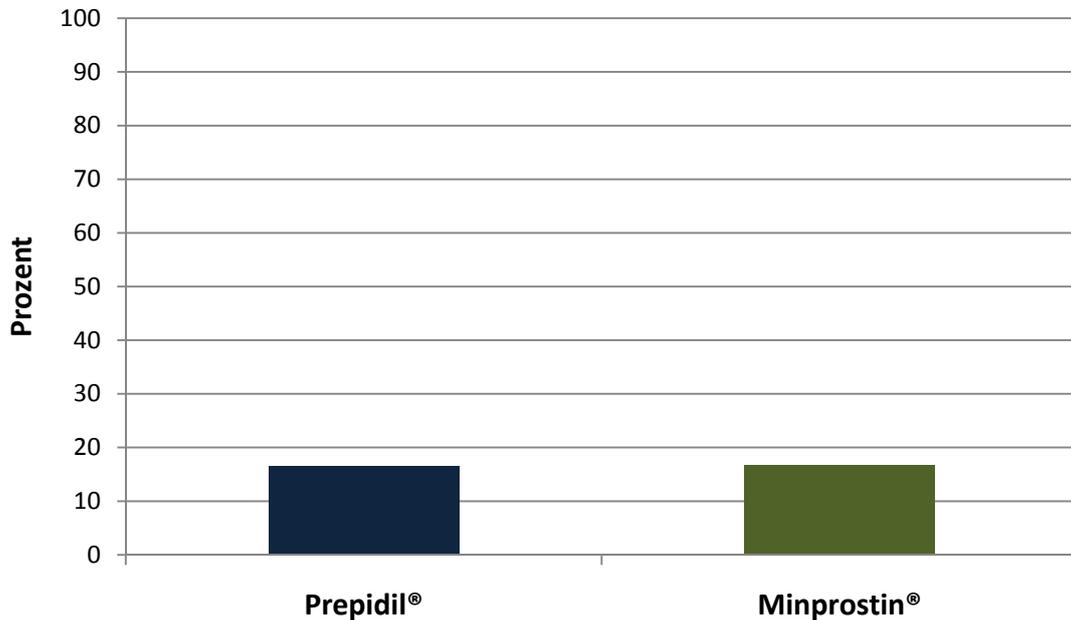


Abbildung 19: Anteil i.v.-Tokolyse Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe.

4.3.10. Geburtsmodus

Insgesamt 73,5% (n = 111) der Neugeborenen wurden spontan geboren, wobei die Rate an Spontangeburt nach Minprostin® -Gabe mit 78,2 % (n = 61) höher lag als nach Prepidil® -Applikation mit 68,5% (n = 50). Die vaginal-operative Entbindungsrate lag insgesamt bei 9,3% (n = 14), 9,0% (n = 7) in der Minprostin®-Gruppe versus 9,6% (n = 7) in der Prepidil®-Gruppe. Die Sectorate betrug insgesamt 17,2% (n = 26), wobei die Rate an Kaiserschnitten nach Prepidil®-Applikation mit 21,9% (n = 16) höher lag als nach Minprostin® -Gabe mit 12,8% (n = 10). (Abbildung 20 und 21). Es zeigten sich bezüglich der Geburtsmodi im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,342$).

Geburtsmodus Minprostin®-Gruppe in %

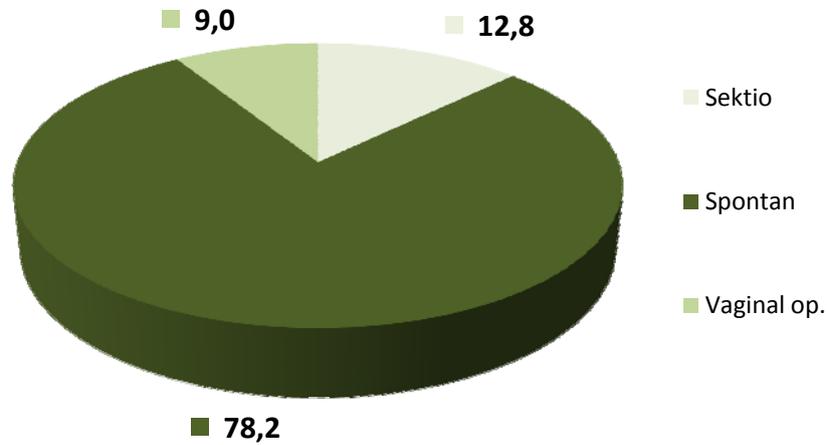


Abbildung 20: Geburtsmodus Minprostin®-Gruppe

Geburtsmodus Prepidil®-Gruppe in %

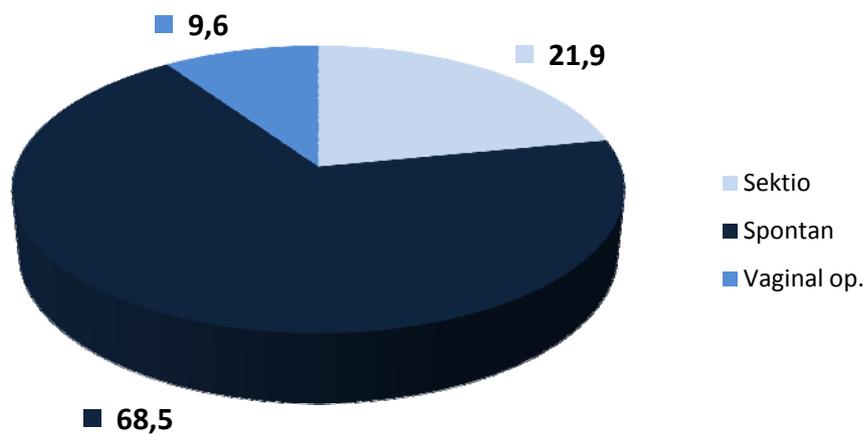


Abbildung 21: Geburtsmodus Prepidil®-Gruppe

4.3.11. *Induktions-Entbindungsintervall in Stunden*

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Induktions-Entbindungsintervall ($p = 0,647$). Das mediane Induktions-Geburtsintervall nach Minprostin® betrug 29,9 Stunden +/- 20,8 (MW +/- Standardabweichung) und nach Prepidil® 33,0 Stunden +/- 24,1 (MW +/- Standardabweichung). Die Nullipara haben nach Minprostin® mit 33,5 Stunden +/- 22,4 (MW +/- Standardabweichung) statistisch nicht signifikant schneller entbunden als nach Prepidil® mit 42,0 Stunden +/- 28,0 (MW +/- Standardabweichung) ($p = 0,208$). Das mediane Induktions-Geburtsintervall bei den Multiparae betrug nach Minprostin® 26,0 Stunden +/- 18,3 (MW +/- Standardabweichung), nach Prepidil® 25,9 Stunden +/- 17,8 (MW +/- Standardabweichung) und zeigte im Vergleich keine statistische Signifikanz ($p = 0,949$).

4.3.12. *kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden*

Die kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,513$): In der Minprostin®-Gruppe hatten nach 24 Stunden 47,4% ($n = 37$) der Studienteilnehmerinnen entbunden, in der Prepidil®-Gruppe 41,1% ($n = 30$) (Abbildung 22).

Die kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden liegt in der Minprostin® -Gruppe mit 48,5% ($n = 33$) statistisch nicht signifikant höher als in der Prepidil® -Gruppe mit 43,9% ($n = 25$) ($p = 0,719$).

Unterteilt in Nulli- und Multipara zeigen sich bei den Nulliparae für die kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden ein statistisch nicht signifikanter Vorteil für die Minprostin®-Gruppe mit 39,4% ($n = 13$) versus die Prepidil® -Gruppe mit 28,0% ($n = 7$) ($p = 0,414$). Bei den Multiparae lag kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden in der Prepidil® -Gruppe mit 72,0% ($n =$

18) statistisch nicht signifikant höher als Minprostin®-Gruppe mit 60,6% (n = 20) ($p = 0,414$).

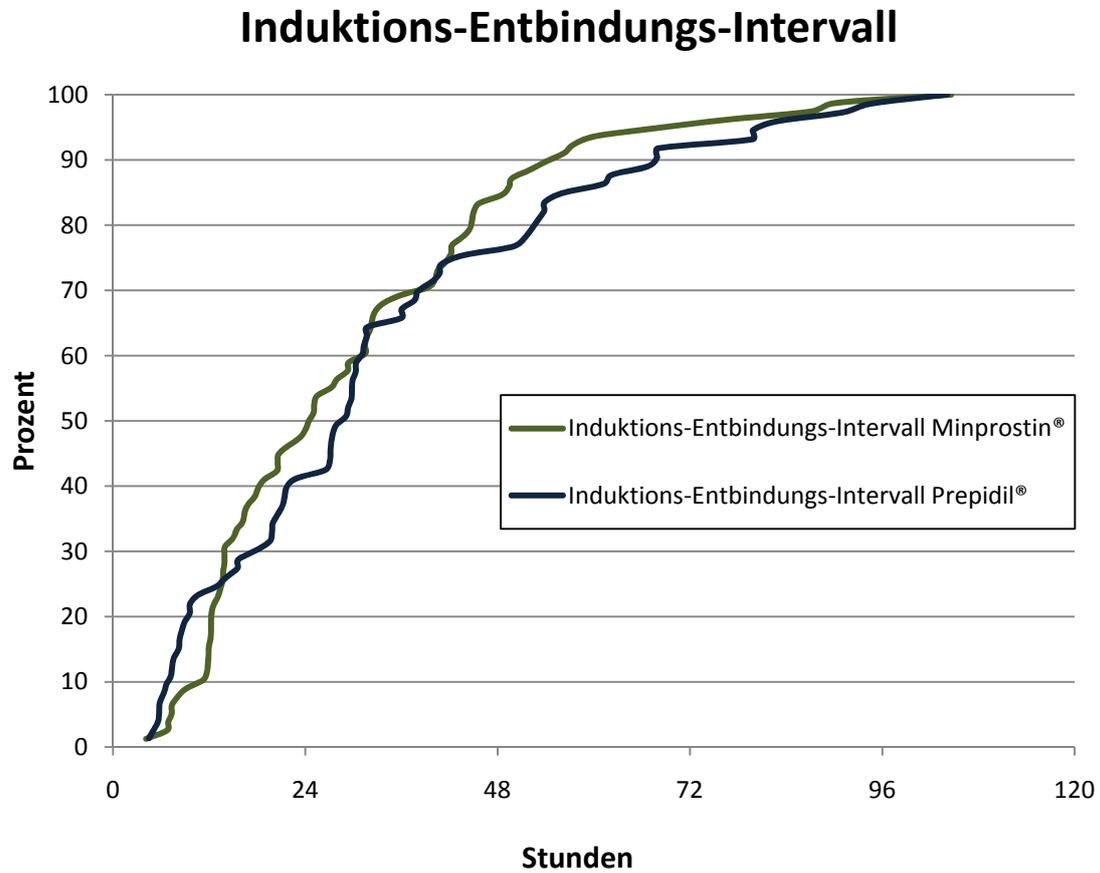


Abbildung 22: Induktions-Geburtsintervall Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

4.3.13. fetal Outcome

Der mittlere arterielle pH betrug in der Minprostin[®]-Gruppe 7,28 +/- 0,10 (MW +/- Standardabweichung), in der Prepidil[®]-Gruppe 7,27 +/- 0,09 (MW +/- Standardabweichung). 17,9% der Kinder in der Minprostin[®]-Gruppe versus 16,7% der Kinder in der Prepidil[®]-Gruppe hatten einen arteriellen pH unter 7,20, wobei 1 Neugeborenes in der Minprostin[®]-Gruppe einen arteriellen pH unter 7,10 und jeweils 1 Neugeborenes in beiden Priming-Gruppen einen arteriellen pH unter 7,00 hatten. Es zeigte sich im Vergleich beider Priming-Gruppen keine statistische Signifikanz bezüglich der kindlichen arteriellen pH-Werte ($p = 0,381$) (Abbildung 23, Tabelle 9).

Die klinische Beurteilung der Neugeborenen in der Minprostin[®]-Gruppe ergab einen mittleren APGAR nach 1er Minute von 8,10 +/- 1,4 (MW +/- Standardabweichung) und nach 5 Minuten von 9,22 +/- 1,0 (MW +/- Standardabweichung). Die Prepidil[®]-Gruppe zeigte mit einem Mittelwert der APGAR- Indizes von 8,14 +/- 1,8 (MW +/- Standardabweichung) nach 1er Minute und 9,26 +/- 1,5 (MW +/- Standardabweichung) nach 5 Minuten keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,327, 0,205$) (Abbildung 24, Tabelle 9).

Das Gewicht des Neugeborenen betrug im Mittel in der Minprostin[®]-Gruppe 3122g +/- 637,1 (MW +/- Standardabweichung). Das leichteste Neugeborene in dieser Gruppe wog 1660g, das schwerste 4580g. In der Prepidil[®]-Gruppe brachten die Neugeborenen im Durchschnitt 3481g +/- 628,2 (MW +/- Standardabweichung) auf die Waage, 1965g wog das leichteste und 5210g das schwerste Neugeborene. Im Vergleich beider Gruppen sind die Neugeborenen in der Prepidil[®]-Gruppe signifikant schwerer als in der Minprostin[®]-Gruppe ($p = 0,001$) (Tabelle 9). Die Anzahl der PG-Applikationen hatte keinen Einfluss auf das Geburtsgewicht ($p = 0,315$ für Prepidil[®], $p = 0,367$ für Minprostin[®]).

Gruppen Fetal Outcome	Minprostin® n (%)	Prepidil® n (%)
pH art.	7,28+/- 0,10	7,27 +/- 0,09
pH art. < 7,20	12 (15,4%)	11 (15,3%)
pH art. < 7,10	1 (1,3%)	0 (0%)
pH art. < 7,00	1 (1,3%)	1 (1,4%)
APGAR 1`	8,10 +/- 1,4	8,14 +/- 1,8
APGAR 5`	9,22 +/-1,0	9,26 +/- 1,5
Gewicht [g]	3122 +/- 637*	3481+/- 628*

* p = 0,001

Tabelle 9: Fetal Outcome Minprostin® - vs. Prepidil®-Gruppe

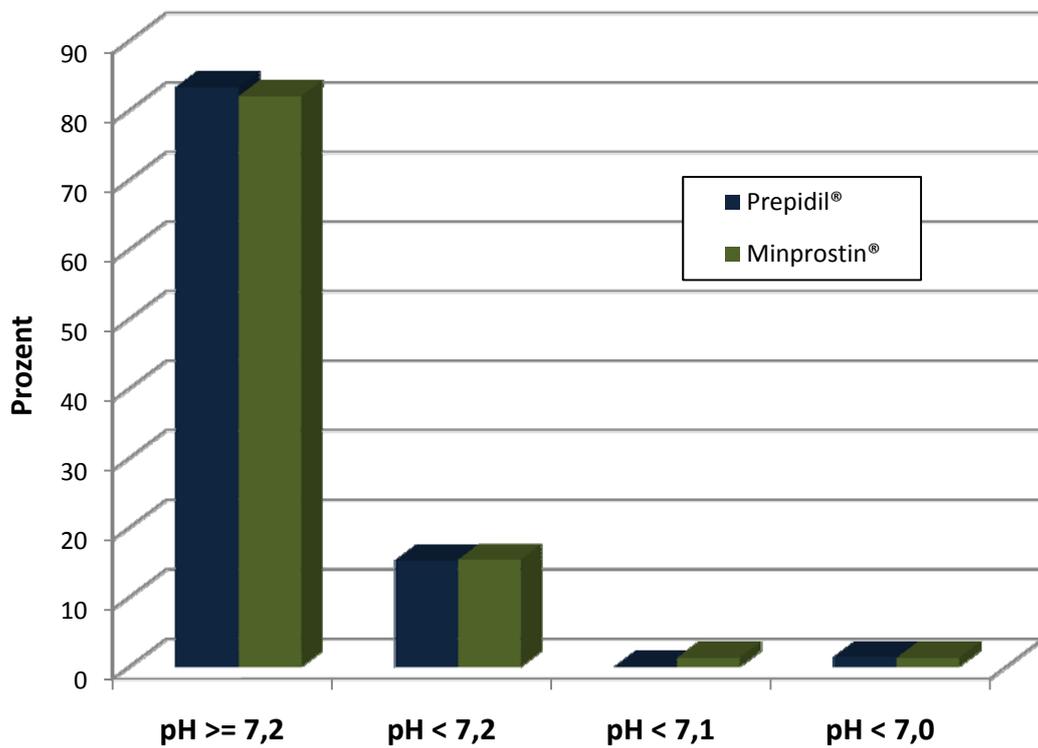


Abbildung 23: pH-Werte Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

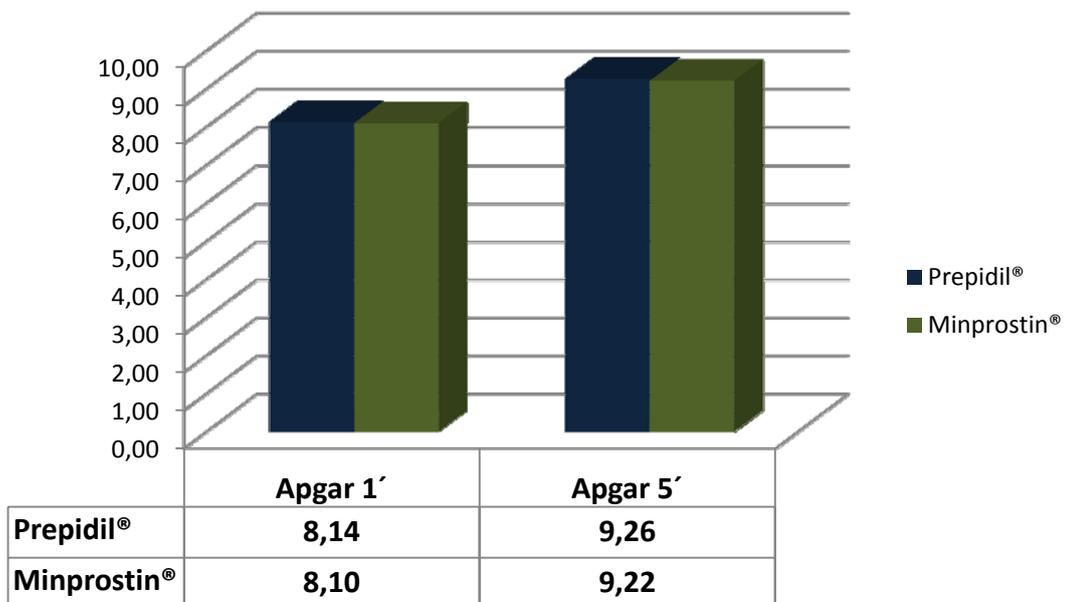


Abbildung 24: APGAR-Indizes Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

4.3.14. *postpartale Komplikationen*

Postpartale Komplikationen zeigten sich insgesamt bei 4 (5,1%) Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe und bei 5 (6,8%) Patientinnen in der Prepidil®-Gruppe.

Postpartale Nachblutungen über 500 ml traten bei jeweils 4 Patientinnen in beiden Studiengruppen auf, wobei eine Patientin in der Minprostin®-Gruppe eine Nachkürettage bekam. Bei einer Patientin in der Prepidil®-Gruppe kam es zu Plazentalösungsstörungen mit manueller Plazentalösung.

Es zeigten sich keine statistischen Signifikanzen bezüglich des Auftretens postpartaler Komplikationen im Vergleich beider PGE₂- Gruppen ($p = 0,707$).

4.3.15. *Akzeptanz / Patientinnenkomfort*

5 Studienteilnehmerinnen (2 Patientinnen aus der Minprostin®-Gruppe und 3 Patientinnen aus der Prepidil®-Gruppe lehnten die weitere Geburtseinleitung mit den PGE₂-Gelen ab, sie fanden die PG-Applikation als sehr unangenehm und würden bei der nächsten Schwangerschaft eine andere Art der Geburtseinleitung wählen.

In der Studiengruppe gaben nur 11 Patientinnen aus der Minprostin®-Gruppe und 13 Patientinnen aus der Prepidil®-Gruppe eine Evaluation zur Geburtseinleitung mit den PGE₂-Gelen ab. 9 Patientinnen aus der Minprostin®-Gruppe versus 9 Patientinnen aus der Prepidil®-Gruppe fanden die Geburtseinleitung mit dem PGE₂-Vaginalgel „gut akzeptabel“ und würden diese bei der nächsten Schwangerschaft mit einer Indikationsstellung zur Geburtseinleitung wiederholen. 4 Patientinnen aus der Prepidil®-Gruppe und eine Patientin aus der Minprostin®-Gruppe fanden die Applikationen des Gels „unangenehm“, würden aber bei einer erneuten Schwangerschaft mit der Indikation zur Geburtseinleitung diese wiederholen. In der Minprostin®-Gruppe empfand eine Patientin das PG-Priming als so unangenehm, dass diese Form der Geburtseinleitung nicht wiederholen würde. Es zeigte sich statistisch keine Signifikanz bezüglich der

Akzeptanz des PG-Primings im Vergleich der beiden PGE₂-Gruppen ($p = 0,437$).

4.4. Studienkollektiv mit Gestationsdiabetes

4.4.1. Demographische Daten

Die demographischen Daten der Schwangeren mit Gestationsdiabetes (GD) ergaben in beiden Gruppen hinsichtlich der Gruppengröße, des Alters, der Parität, des Gestationsalters und des initialen Bishop-Scores vor Applikationsbeginn keine signifikanten Unterschiede.

Das Alter im Median betrug in der Minprostin[®]-Gruppe ($n = 13$) bei $32,1 \pm 3,8$ (MW \pm Standardabweichung) und in der Prepidil[®]-Gruppe ($n = 13$) $31,2 \pm 5,4$ (MW \pm Standardabweichung).

Der Anteil der Nulliparae betrug in der Minprostin[®]-Gruppe $53,8\%$ ($n = 7$), in der Prepidil[®]-Gruppe $46,2\%$ ($n = 6$) (Abbildung 25)

Das Gestationsalter in der Minprostin[®]-Gruppe lag bei $39,9 \pm 0,9$ (MW \pm Standardabweichung) und in der Prepidil[®]-Gruppe bei $39,6 \pm 2,4$ (MW \pm Standardabweichung).

Der initiale Bishop-Score betrug $2,8 \pm 1,5$ (MW \pm Standardabweichung) in der Minprostin[®]-Gruppe versus $2,1 \pm 1,6$ (MW \pm Standardabweichung) in der Prepidil[®]-Gruppe (Abbildung 26). Unterteilt in Nulli- und Multiparae hatten die Erstgebärenden in der Minprostin[®]-Gruppe einen Bishop-Score bei Einleitungsbeginn von $2,4 \pm 1,7$ (MW \pm Standardabweichung) und die Mehrgebärenden von $3,3 \pm 1,0$ (MW \pm Standardabweichung). In der Prepidil[®]-Gruppe lag der initiale Bishop-Score bei $2,0 \pm 1,7$ (MW \pm Standardabweichung) für die Nulliparae und bei $2,1 \pm 1,6$ (MW \pm Standardabweichung) für die Multiparae (Abbildung 26).

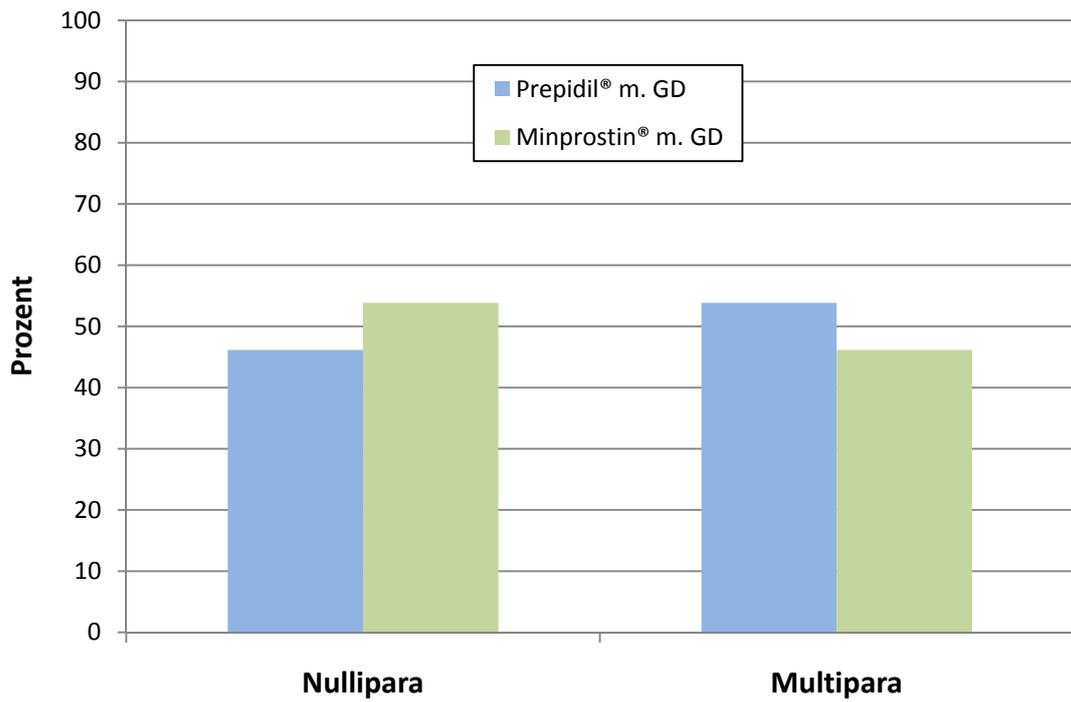


Abbildung 25: Anteil Nulli- und Multiparae mit GD in der Minprostin®- und Prepidil®-Gruppe

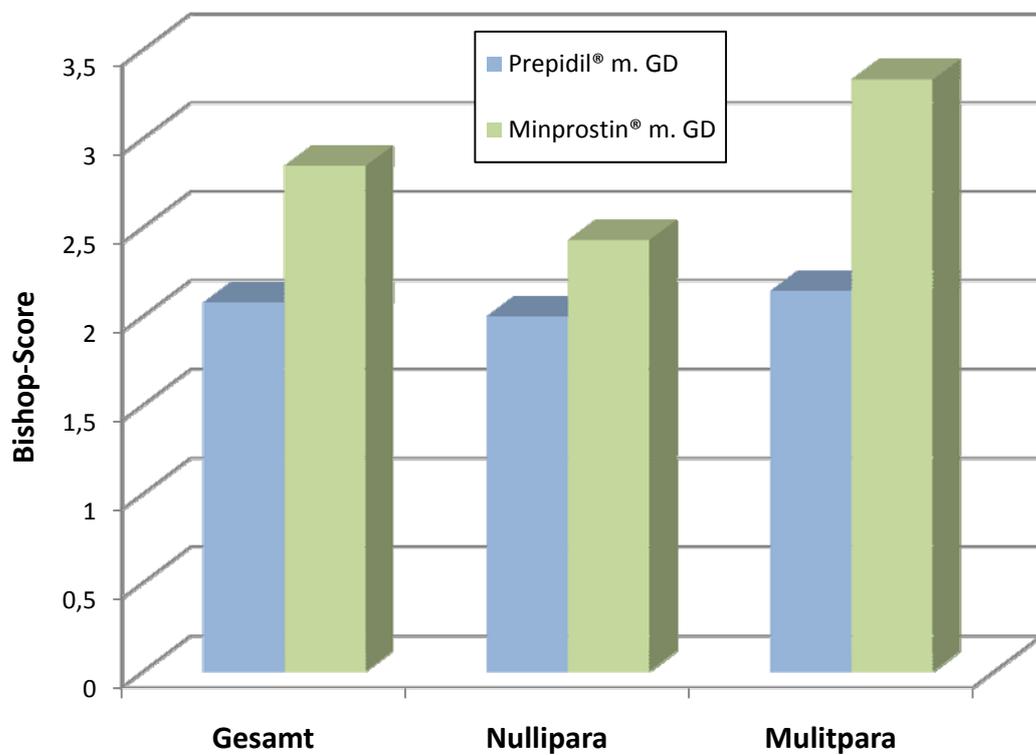


Abbildung 26: Initialer Bishop-Score Studienkollektiv mit GD

4.4.2. Indikationen der Geburtseinleitung

Die Hauptindikation der Gestationsdiabetes-Patientinnen war in der Minprostin[®]-Gruppe mit 92,3% (n = 12) und in der Prepidil[®]-Gruppe mit 61,5% (n = 8) der Gestationsdiabetes selber. In der Prepidil[®]-Gruppe waren der vorzeitige Blasensprung (BS), die Terminüberschreitung und fetale bzw. maternale Erkrankungen weitere Einleitungsindikationen. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Indikationen der Geburtseinleitung im Studienkollektiv mit GD im Vergleich der beiden PGE₂-Gruppen.

4.4.3. Prostaglandin-Gel-Applikation

2 (15,4 %) Studienteilnehmerinnen in der Minprostin[®]-Gruppe und 3 (23,1%) Studienteilnehmerinnen in der Prepidil[®]-Gruppe haben nach der ersten PG-Applikation entbunden, 11 (84,6%) Studienteilnehmerinnen in der Minprostin[®]-Gruppe versus 10 (76,9%) Studienteilnehmerinnen in der Prepidil[®]-Gruppe brauchten 2 und mehr PG-Applikationen. Die benötigte Anzahl der PG-Applikationen bis zum Partus im Vergleich der beiden Priming-Gruppen ist in der Abbildung 27 dargestellt.

Es zeigen sich statistisch keine Signifikanzen bezüglich der Anzahl der PG-Applikationen in beiden Priming-Gruppen ($p = 0,344$).

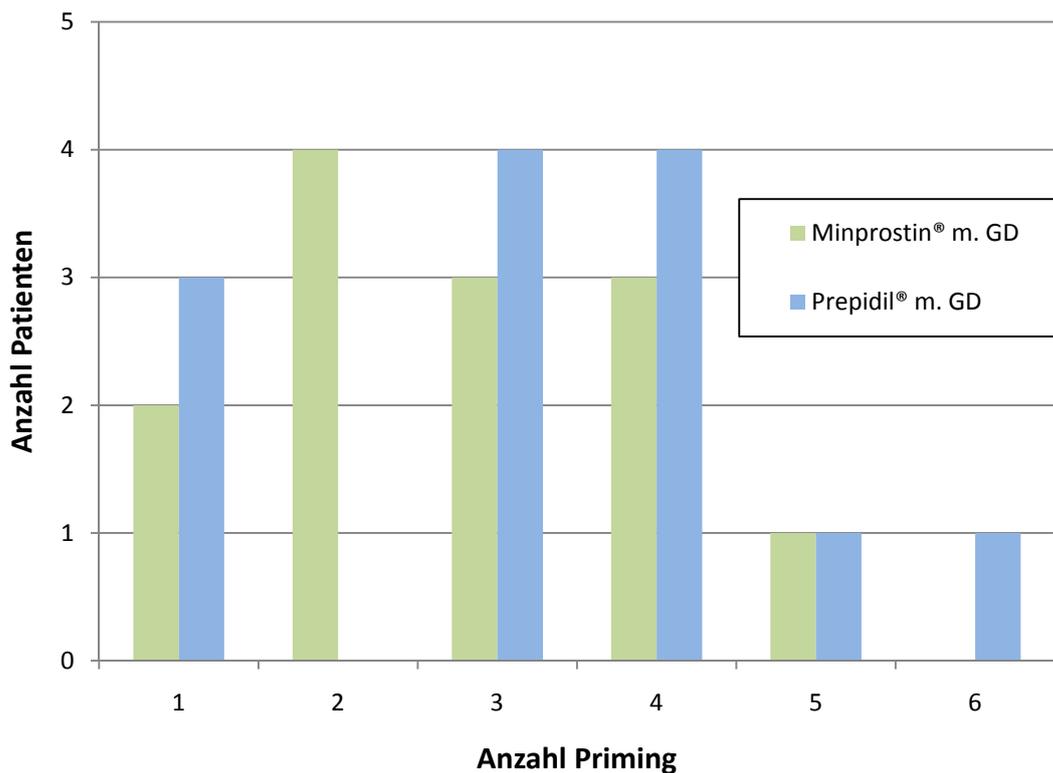


Abbildung 27: Anzahl Priming Minprostin® vs. Prepidil®-Gruppe mit GD

4.4.4. CTG während des Prostaglandin-Primings

In beiden Studiengruppen waren die CTG-Beurteilungen vor Beginn des PG-Priming ausschließlich FIGO normal: Minprostin®-Gruppe 100% (n = 13) und Prepidil®-Gruppe 100% (n = 13).

Während des Primings (ausgewertet und dokumentiert wurde jeweils das schlechteste Priming-CTG) waren bei 2 (15,4%) Patientinnen in der Prepidil®-Gruppe FIGO suspekta CTG-Muster aufgetreten. In der Minprostin®-Gruppe blieben bei allen Studienteilnehmerinnen die CTG-Muster FIGO normal.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,480$) der CTG-Muster im Verlauf des PG-Primings im Vergleich der beiden PGE₂-Gruppen.

4.4.5. Blasensprung

In dem GD-Kollektiv gab es nur bei einer Patientin in der Prepidil[®]-Gruppe als Hauptindikation der Geburtseinleitung den vorzeitigen Blasensprung.

Während des Prostaglandin-Primings sprang bei 3 (23,1%) Patientinnen in der Minprostin[®]-Gruppe und bei 2 (15,4%) in der Prepidil[®]-Gruppe die Fruchtblase vorzeitig. Einen frühzeitigen BS hatten in beiden Priming-Gruppen jeweils 8 (61,5%) Patientinnen.

Es zeigten sich statistisch keine Signifikanzen bezüglich des vorzeitigen, frühzeitigen und rechtzeitigen BS im Vergleich beider Priming-Gruppen ($p = 1,000$).

4.4.6. Oxytocin-Gabe

Die Rate einer zur Wehenunterstützung erforderlichen Oxytocingabe lag in der Minprostin[®]-Gruppe mit 69,2% ($n = 9$) statistisch nicht signifikant höher als in der Prepidil[®]-Gruppe mit 46,2% ($n = 6$) (Abbildung 28) ($p = 0,428$).

Oxytocin-Gabe zur Wehenunterstützung

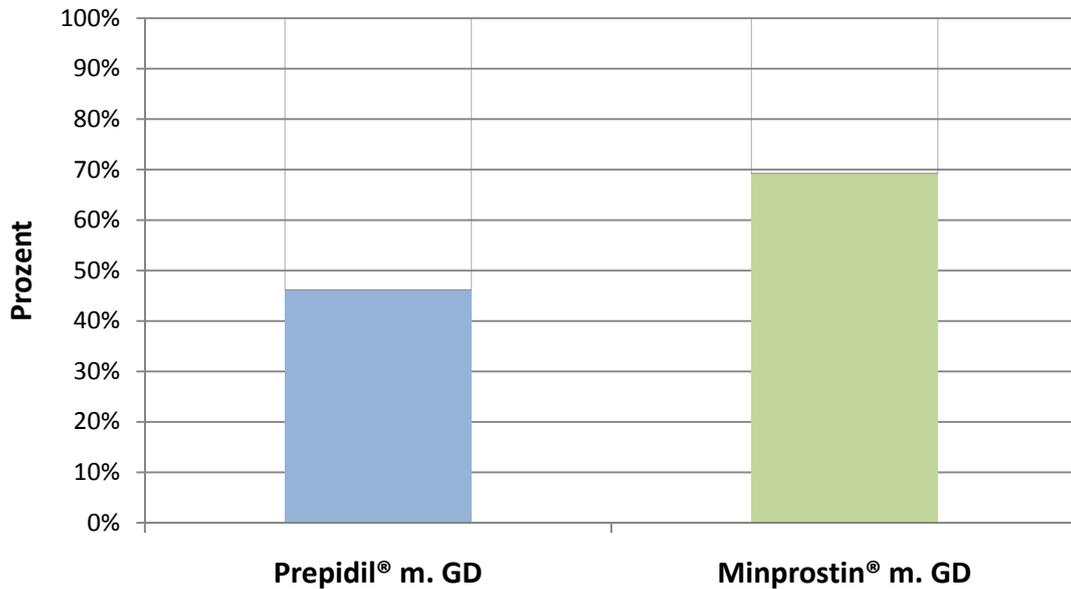


Abbildung 28: Oxytocin-Gabe Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe

4.4.7. Schmerzbehandlung

Der Wunsch einer PDA war in der Prepidil®-Gruppe mit 69,2% (n = 9) etwas höher als in der Minprostin®-Gruppe mit 53,8% (n = 7). Das Schmerzmedikament Meptid® und das Spasmolytikum Buscopan® in Kombination (iv./ im.) wurde in der Minprostin®-Gruppe mit 30,1% (n = 4) häufiger verwendet als in der Prepidil®-Gruppe mit 7,7% (n = 1).

Keine Schmerzmedikation brauchten in der Minprostin®-Gruppe 15,4% (n = 2) versus 23,1% (n = 3) in der Prepidil®-Gruppe. (Tabelle 10). Es ergeben sich statistisch keine Signifikanzen in Bezug auf die Schmerzmedikationen im Vergleich beider PGE₂-Gruppen (p = 0,548).

Gruppen Schmerz- medikation	Minprostin® n (%)	Prepidil® n (%)
Keine	2 (15,4%)	3 (23,1%)
PDA	5 (38,5%)	5 (38,5%)
PDA + Meptid® / Buscopan®	2 (15,4%)	4 (30,1%)
Meptid® / Buscopan®	4 (30,1%)	1 (7,7%)

Tabelle 10: Schmerzmedikation Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe mit GD

4.4.8. Uterine Überstimulationen

Uterine Überstimulationen (polyfrequente Wehentätigkeit) führten zum Abbruch des PG-Primings. Bei 2 (11,1%) Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe wurden diese beobachtet.

4.4.9. iv.-Tokolyse

2 (11,1%) Patientinnen in der Minprostin®-Gruppe mussten aufgrund von uterinen Überstimulationen die Studie abbrechen.

In der Studiengruppe wurde eine Tokolyse bei einer Patientin in der Prepidil®-Gruppe erforderlich.

4.4.10. Geburtsmodus

Insgesamt 69,2 % (n = 18) der Neugeborenen wurden spontan geboren, wobei die Rate an Spontangeburt nach Minprostin[®] mit 84,6% (n = 11) höher lag als nach Prepidil[®] mit 53,8% (n = 7). Die Sectiorate betrug insgesamt 26,9% (n = 7); nach Prepidil[®]-Applikation mit 38,5% (n = 5) war diese höher als nach Minprostin[®] mit 15,4% (n = 2) (Abbildungen 29 und 30).

Es zeigten sich bezüglich der Geburtsmodi im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,202$).

Geburtsmodus Minprostin[®]-Gruppe mit GD in %

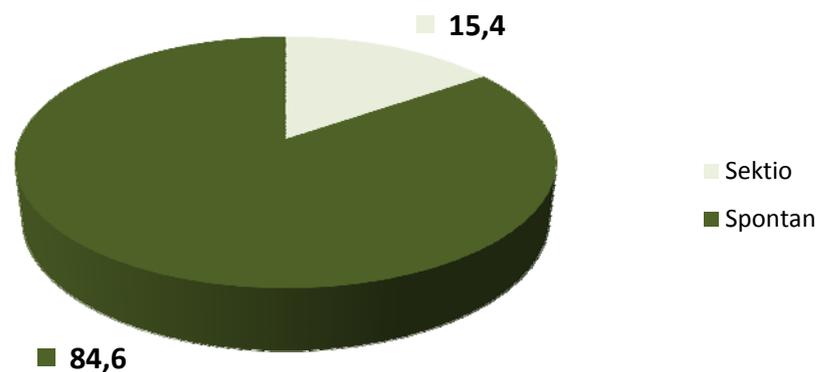


Abbildung 29: Geburtsmodus Minprostin[®]-Gruppe mit GD

Geburtsmodus Prepidil®-Gruppe mit GD in %

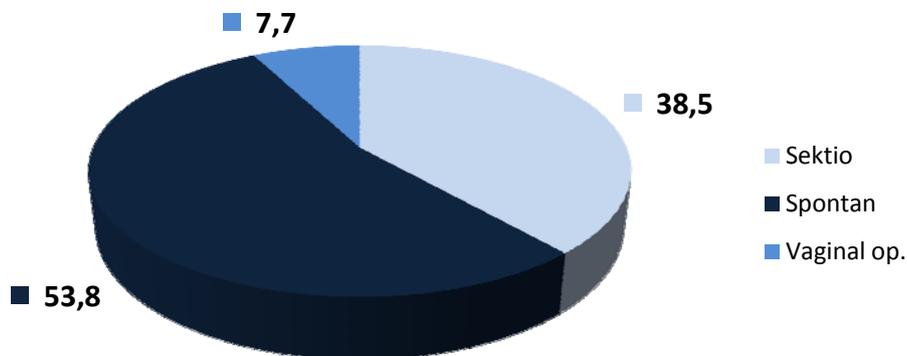


Abbildung 30: Geburtsmodus Prepidil®-Gruppe mit GD

4.4.11. Induktions-Entbindungsintervall in Stunden

Das mediane Induktions-Geburtsintervall nach Minprostin® betrug 40,5 Stunden +/- 20,9 (MW +/- Standardabweichung) versus nach Prepidil® 43,9 Stunden +/- 26,6 (MW +/- Standardabweichung). Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Induktions-Entbindungsintervall ($p = 0,880$).

Unterteilt in Nulli- und Multiparae, wurden die Nullipara im Mittel in der Minprostin®-Gruppe nach 48,5 Stunden +/- 15,1 (MW +/- Standardabweichung) und in der Prepidil®-Gruppe nach 48,6 Stunden +/- 24,0 (MW +/- Standardabweichung) entbunden ($p = 0,945$). Die Multiparae haben nach Minprostin® mit 31,3 Stunden +/- 24,2 (MW +/- Standardabweichung) statistisch nicht signifikant schneller entbunden als nach Prepidil® mit 39,9 Stunden +/- 29,9 (MW +/- Standardabweichung) ($p = 0,836$).

4.4.12. kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden

Die kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden lag in der Prepidil®-Gruppe mit 38,5% (n= 5) statistisch nicht signifikant höher als in der Minprostin®-Gruppe mit 23,1% (n = 3) (Abbildung 31) ($p = 0,673$).

Die kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden liegt in beiden Gruppen gleichverteilt bei 23,1% (n = 3) ($p = 1,00$).

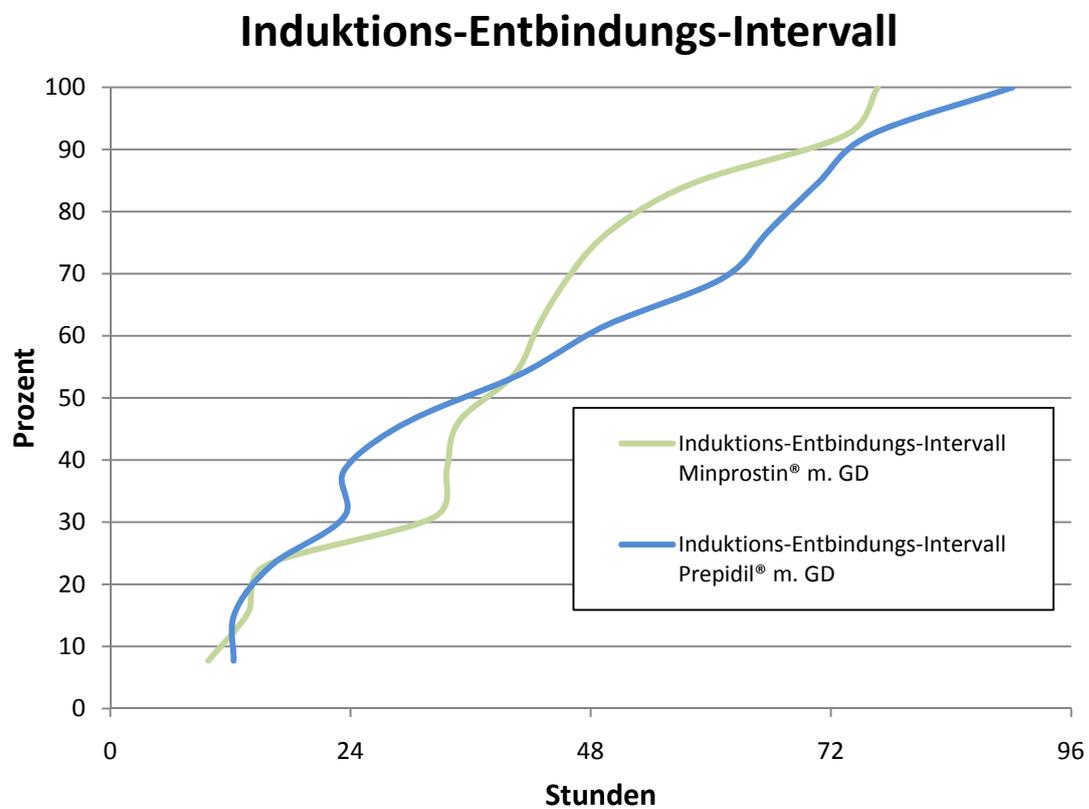


Abbildung 31: Induktions-Geburtsintervall Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe mit GD

4.4.13. *Fetal Outcome*

Der mittlere arterielle pH betrug in der Minprostin[®]-Gruppe 7,25 +/- 0,05 (MW +/- Standardabweichung), in der Prepidil[®]-Gruppe 7,27 +/- 0,08 (MW +/- Standardabweichung). 2 Neugeborene in der Minprostin[®]-Gruppe und 2 Neugeborene in der Prepidil[®]-Gruppe hatten einen arteriellen pH unter 7,20. Es gab keinen arteriellen pH unter 7,10 in beiden Priming-Gruppen. Es zeigten sich im Vergleich beider Priming-Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der kindlichen arteriellen pH-Werte ($p = 0,471$).

Die klinische Beurteilung der Neugeborenen in der Minprostin[®]-Gruppe ergab einen mittleren 1 Minuten APGAR von 8,69 +/- 0,5 (MW +/- Standardabweichung) und einen mittleren 5 Minuten APGAR von 9,69 +/- 0,5 (MW +/- Standardabweichung). In der Prepidil[®]-Gruppe lagen die mittleren APGAR-Indizes nach einer Minute bei 8,69 +/- 0,6 (MW +/- Standardabweichung) und nach 5 Minuten bei 9,46 +/- 0,7 (MW +/- Standardabweichung). Im Vergleich der beiden PGE₂-Gruppen zeigten sich bezüglich der APGAR-Indizes nach 1 Minute ($p = 1,000$) und nach 5 Minuten ($p = 0,503$) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das Geburtsgewicht des Neugeborenen betrug im Mittel in der Minprostin[®]-Gruppe 3515g +/- 510 (MW +/- Standardabweichung): das leichteste Neugeborene in dieser Gruppe wog 2710g, das schwerste 4460g. In der Prepidil[®]-Gruppe wogen die Kinder im Mittel 3446 g +/- 590 (MW +/- Standardabweichung), 2295g das leichteste, 4260g das schwerste. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Priming-Gruppen bezüglich des Geburtsgewichtes ($p = 0,909$).

4.5. *Studienkollektiv ohne GD versus Studienkollektiv mit GD (ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele)*

4.5.1. *Prostaglandin-Gel-Applikation*

Vergleicht man die beiden Studienkollektive ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele, führte in dem Studienkollektiv ohne GD (N) bei 35,8% (n = 54) der Studienteilnehmerinnen bereits die erste PG-Applikation zur Geburt; 68,9% (n = 104) der Studienteilnehmerinnen haben nach der 2. PG-Applikation entbunden (Abbildung 24). In dem Studienkollektiv mit GD (GD) haben 19,2% (n = 5) nach der Erstgabe und 34,6% (n = 9) nach der 2. PG-Gel-Applikation entbunden. (Abbildung 32)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Studienkollektiv ohne GD im Vergleich des Studienkollektivs ohne GD versus des Studienkollektivs mit GD in der Erfolgsrate (= Geburt) in Bezug auf die Anzahl der PG-Gel-Applikationen (p = 0,010).

Erfolgsrate in Prozent nach Anzahl Priming

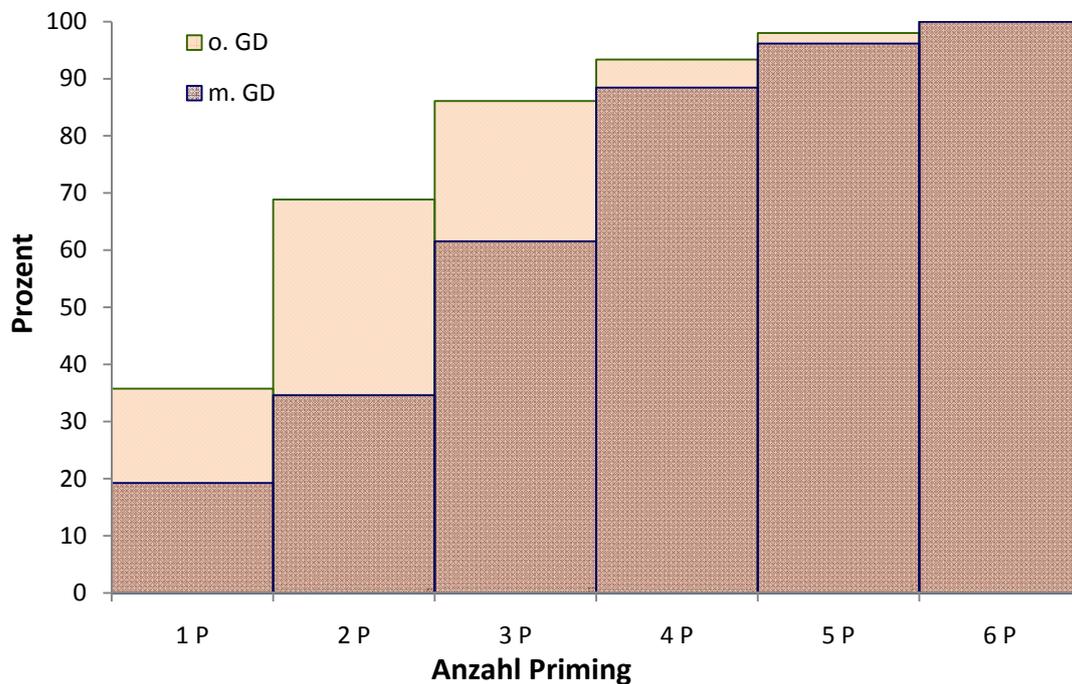


Abbildung 32: Erfolgsrate in Prozent nach Anzahl der PG-Applikationen Studienkollektiv ohne GD vs. mit GD

4.5.2. Geburtsmodus

Im Vergleich der beiden Studienkollektive ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele zeigt das Studienkollektiv mit GD eine insgesamt niedrigere Rate an Spontangeburt mit 69,2% (n = 18), sowie eine höhere Sectiorate von 26,9% (n = 7) im Vergleich zum Studienkollektiv ohne GD mit einer Rate an Spontangeburt von 73,5% (n = 111) und einer Sectiorate von 17,2% (n = 26) (Abbildungen 33 und 34). Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich der Geburtsmodi des Studienkollektivs ohne GD versus des Studienkollektivs mit GD gefunden werden (p = 0,368).

Geburtsmodus Studienkollektiv o. GD in %

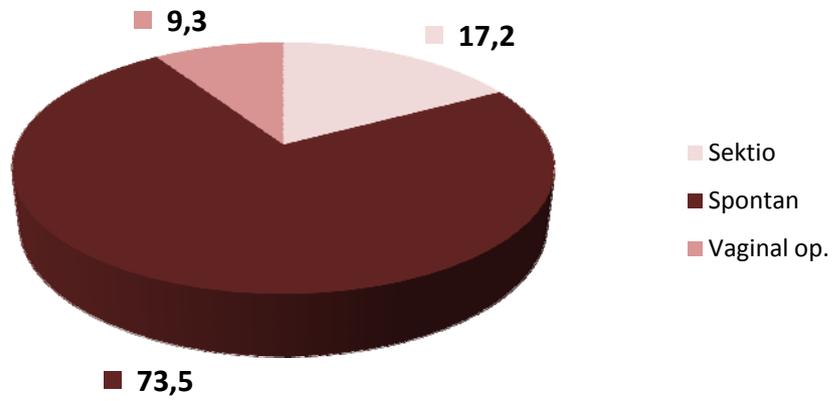


Abbildung 33: Geburtsmodus Studienkollektiv ohne GD

Geburtsmodus Studienkollektiv m. GD in %

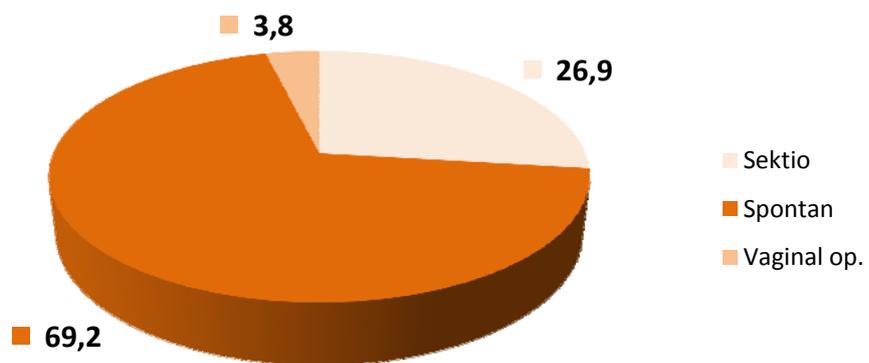


Abbildung 34: Geburtsmodus Studienkollektiv mit GD

4.5.3. Induktions-Entbindungsintervall

Im Vergleich der beiden Studienkollektive ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele entbindet das Studienkollektiv ohne GD mit einem medianen Induktions-Entbindungsintervall von 31,4 Stunden +/- 22,4 (MW +/- Standardabweichung) statistisch signifikant schneller als das Studienkollektiv mit GD mit 42,2 Stunden +/- 23,5 (MW +/- Standardabweichung) ($p = 0,015$).

4.5.4. kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden

Die kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden lag in dem Studienkollektiv ohne GD mit 44,4% ($n = 67$) höher als in dem Studienkollektiv mit GD mit 30,8% ($n = 8$). Es zeigte sich bezüglich der kumulativen Entbindungsrate nach 24 Stunden kein signifikanter Unterschied im Vergleich des Studienkollektivs ohne GD versus des Studienkollektivs mit GD ($p = 0,283$) (Abbildung 35).

Die kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden lag in dem Studienkollektiv ohne GD mit 45,9% ($n = 51$) statistisch nicht signifikant höher als in dem Studienkollektiv mit GD mit 33,3% ($n = 6$) ($p = 0,444$).

Induktions-Entbindungs-Intervall

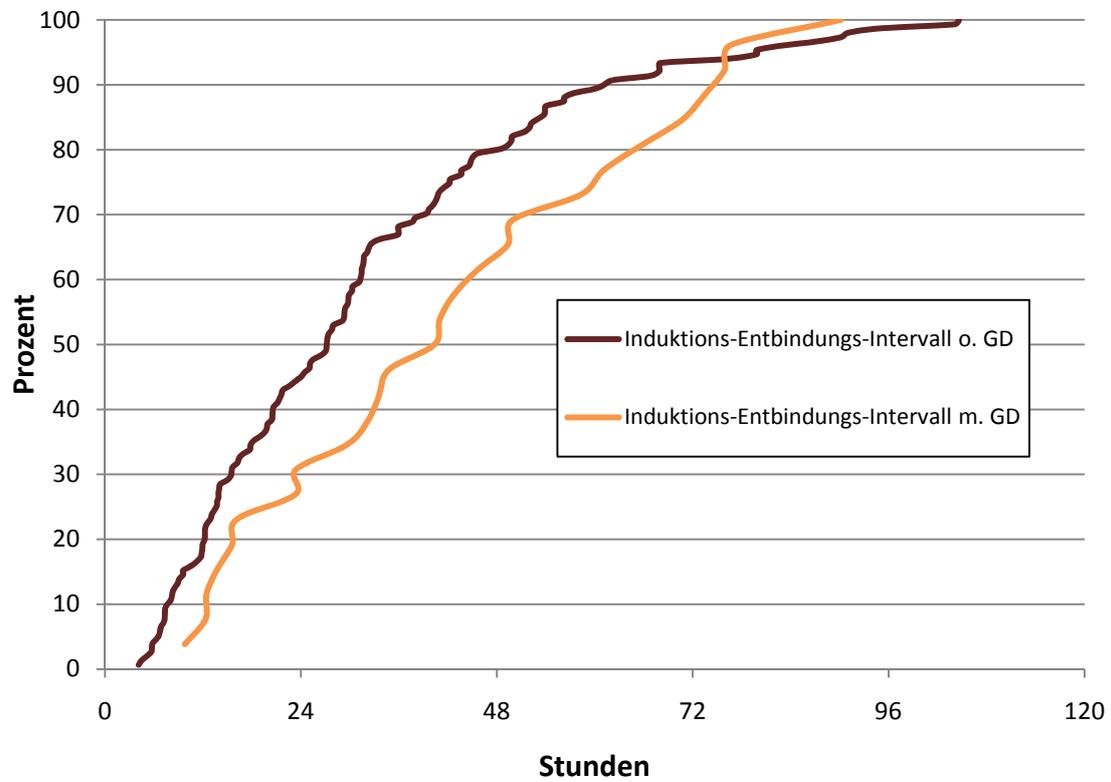


Abbildung 35: Induktions-Geburtsintervall Studienkollektiv ohne GD vs. Studienkollektiv mit GD

5. Diskussion

5.1. *Diskussion des Studiendesigns*

5.1.1. *Patientenkollektiv:*

Es wurden insgesamt 240 Patientinnen mit der Indikation zur Geburtseinleitung und unreifer Zervix rekrutiert. 124 Patientinnen wurden in die Minprostin[®]-Gruppe und 116 Patientinnen in die Prepidil[®]-Gruppe gelöst. Darunter befinden sich 33 Patientinnen mit Gestationsdiabetes; 18 in der Minprostin[®]-Gruppe, 15 in der Prepidil[®]-Gruppe. Der Größenumfang unserer Studie ist vergleichbar mit anderen publizierten Studien. Corrado et al. [11] konnte in einer Studie mit 233 Patientinnen bei einem Bishop-Score ≤ 5 keinen Unterschied zwischen dem 1 mg PGE₂-Vaginalgel und dem 0,5 mg PGE₂- Intra-zervikalgel nachweisen. Irion et al. [35] wiesen in einer Studie mit 247 Patientinnen eine höhere Effektivität des 2 mg PGE₂-Vaginalgels gegenüber dem 0,5 mg PGE₂- Intra-zervikalgel bei einem Bishop-Score ≤ 4 nach. Keine der Studien beschrieb den Umgang mit dem Risikokollektiv der Gestationsdiabetikerinnen. Da ein GDM in keiner der Studien ein „Ausschlussmerkmal“ darstellte und der GDM mit 0,15-15% die häufigste Stoffwechselerkrankung während der Schwangerschaft ist, ist davon auszugehen, dass sowohl bei Corrado et al. als auch bei Irion et al Gestationsdiabetikerinnen mit in die Studie aufgenommen wurden. In unserer Studie wurde das Risikokollektiv „Gestationsdiabetes“ ebenfalls mit in die Primingstudie aufgenommen, jedoch die Auswertungen differenziert. Von 240 rekrutierten Schwangeren waren bei 33 (13,8%) Patientinnen ein Gestationsdiabetes diagnostiziert worden.

Das Studienkollektiv mit GD hätte höhere Fallzahlen aufweisen können, um die Studienkollektive besser miteinander vergleichen zu können. So können die Auswertungen des Studienkollektivs mit Gestationsdiabetes immer nur einen Trend darstellen.

5.1.2. *Einschluss-/ Ausschlusskriterien*

In unsere Studie wurden Einlingsschwangerschaften in Schädellage mit einem Bishop-Score < 8 sowie einem Gestationsalter ≥ 34 . SSW mit der Indikation zur Geburtseinleitung aufgenommen. Die Aufnahmekriterien sind vergleichbar mit anderen Studien, einzig die Definition des Bishop-Score von < 8 ist diskutabel. So wählten Corrado et al [11] einen initialen Bishop-Score von ≤ 5 , beschreiben sogar einen initialen Bishop-Score bei 2/3 ihrer Studienteilnehmerinnen von ≤ 3 . Irion et al [35] schlossen in ihre Studie Schwangere mit einem initialen Bishop-Score ≤ 4 ein. Auch Kemp et al [40] wählten einen unreiferen Bishop-Score zwischen 3 und 4. Unsere Ausschlusskriterien sind vergleichbar mit den o.g. Studien.

5.1.3. *Dosierung*

In unserer Studie wurden maximal 2 Applikationen pro die im Abstand von 6-8 h an bis zu 3 aufeinander folgenden Tagen durchgeführt.

Das PGE₂-Vaginalgel gibt es in 1 mg und 2 mg Fertigspritzen. Wir verwendeten in Abhängigkeit von der Wehentätigkeit entweder die 1 mg Fertigspritze bei 3-5 Wehen in 30 Minuten oder die 2 mg Dosierung, wenn keine oder bis zu 2 Wehen im CTG aufgezeichnet wurden.

Graves et al [27] führte erste plazebokontrollierte Dosisfindungsstudien Mitte der 80er Jahre mit PGE₂-Gelen in Dosierungen zwischen 1 und 3 mg durch und fand heraus, dass bei unreifer Zervix die Wirkung des Vaginalgels auf den Muttermund dosisabhängig ist, mit steigender Dosierung allerdings auch die Rate an uterinen Überstimulationen zunimmt. Erstmals von Chin et al [9] wurde PGE₂-Vaginalgel in einer Initialdosis von 2 mg - wiederholt bis zu 3mal in 6 stündlichen Intervallen eingesetzt. Kemp et al [40] konnte in einer prospektiv randomisierten Studie bei einem Bishop-Score von 3 und 4 einen Wirkungsvor-

teil des 2 mg PGE₂ Vaginalgel gegenüber der intrazervikalen 0,5 mg PGE₂-Gelapplikation nachweisen, die Rate an uterinen Überstimulationen war nicht erhöht. Mit der 1 mg Dosierung des PGE₂- Vaginalgels wiesen Corrado et al keinen Unterschied zwischen der vaginalen und der intrazervikalen Applikationsform nach. Bei einer Erhöhung der vaginalen PG-Dosis auf 2,5 mg zeigten sich jedoch bei unreifer Zervix (Bishop-Score < 4) klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur intrazervikalen Gabe von 0,5 mg PGE₂-Gel [29]. Seeras [62] erreichte mit der repetitiven Applikation von 2 mg PGE₂-Vaginalgel (alle 6 Stunden bis zu 3 Applikationen) signifikant bessere Ergebnisse als mit wiederholten intrazervikalen Gaben von 0,5 mg PGE₂-Gel. Da aufgrund dieser Studien bei unreifem Bishop-Score die Applikation von 2 mg PGE₂-Vaginalgel zur Geburtseinleitung der Applikation von 1 mg PGE₂-Gel überlegen scheint, Egarter [21] allerdings nach Anwendung von 2,5 mg PGE₂-Vaginalgel mit annähernd 6 mal häufiger uterine Überstimulationen als nach Gabe von 0,5 mg PGE₂-Intrazervikalgel aufweisen konnte, haben wir uns für die Möglichkeit der Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Wehentätigkeit entschieden.

5.2. *Diskussion der Ergebnisse*

5.2.1. *Demographische Daten*

Die demographischen Daten wie die Gruppengröße, das Alter der Studienteilnehmerinnen, die Parität, das Gestationsalter und der initiale Bishop-Score zeigen keinerlei Signifikanzen zwischen der intravaginalen und intrazervikalen Applikationsform der PGE₂-Gele und sind mit anderen Studien vergleichbar. Der Bishop-Score < 8 als Einschlusskriterium unserer Studie, -gemittelt lag er in der Minprostin[®]-Gruppe bei 3,1 versus der Prepidil[®]-Gruppe bei 3,4-, schließt viele Reifezustände der Zervix ein und erklärt die hohe Standardabweichung von +/- 1,7 versus +/- 1,9 im Vergleich beider Gruppen. Der initiale Bishop-Score in dem Studienkollektiv mit GD scheint aufgrund der Tendenz einer Geburtseinleitung schon vor dem errechneten Entbindungstermin mit 2,8 in der Minprostin[®]-Gruppe versus 2,1 in der der Prepidil[®]-Gruppe unreifer auszufallen. Dem gegenüber steht jedoch der Vergleich der Gestationsalter, welches in dem Studienkollektiv ohne GD bei 39,2 vs. 39,6 (Minprostin[®]-Gruppe vs. Prepidil[®]-Gruppe) und in dem Studienkollektiv mit GD bei 39,9 vs. 39,6 lag. Eine gute Einstellung des Diabetes, ein normales intrauterines Wachstum sowie eine unauffällige Plazentafunktion rechtfertigen ein abwartendes Verhalten mit dem Ziel die Entbindung nah an den errechneten Termin heranzuführen, um bei einleitungsreifem Zervixbefund die Patientin auf vaginalem Wege zu entbinden. Das Ziel einer Geburtseinleitung bei Gestationsdiabetes / Diabetes mellitus ist eine Senkung der perinatalen Morbidität und Mortalität, sowie eine Verminderung der Sectiorate, die gerade bei diabetischen Schwangeren nicht selten durch Wundinfektionen und Sekundärheilungen belastet sind [57].

5.2.2. Indikationen der Geburtseinleitung

In Studien wie die von Irion et al [35] oder Kemp et al [40] werden vergleichend zu unserer Studie nahezu identische Indikationen der Geburtseinleitung aufgeführt. Der Gestationsdiabetes jedoch als einer der Haupteinleitungsgründe für Prostaglandine wird nicht benannt. Lediglich Zanini et al [79] beschreibt mit einer Häufigkeit von 8,3% in der Intravaginal-Gruppe und mit 5,8% in der Intrazervikalgruppe den Gestationsdiabetes als eine Hauptindikation der Geburtseinleitung. Mit einer Inzidenzrate von 0,15-15% stellt der GDM die häufigste Stoffwechselerkrankung während der Schwangerschaft dar. In unserem Gesamtstudienkollektiv eines Universitätsklinikums mit hoher Risikozuweisung beträgt der Anteil an Schwangeren mit diabetogener Stoffwechsellage insgesamt 14,7%. Aus diesem Grund haben wir im Unterschied zu vielen anderen Studien die Auswertungen der Schwangeren mit GD gesondert aufgeführt.

5.2.3. Prostaglandin-Gel-Applikation

Irion et al [35] untersuchte die Erfolgsrate (= Partus) nach Anzahl der PG-Gel-Applikationen. Bei 32,0% der Studienteilnehmerinnen in der „Vaginal-Gel-Gruppe“ und bei 22,1% in der „Intrazervikal-Gel-Gruppe“ reichte eine PG-Gel-Applikation bis zur Geburt aus. 85,6% in der „Vaginal-Gel-Gruppe“ und 75,4% in der „Intrazervikal-Gel-Gruppe“ benötigten zwei PG-Gel-Applikationen. Hiermit zeigte Irion einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des PGE₂-Vaginal-Gels bezüglich der Anzahl der PG-Gel-Applikationen. In unserer vergleichbaren Studie konnten wir diesen signifikanten Unterschied nicht nachweisen. Gegenteilig zeigte sogar die Prepidil[®]-Gruppe mit 39,7% versus der Minprostin[®]-Gruppe mit 32,1% einen statistisch nicht signifikanten Vorteil der Entbindungsrate nach einer PG-Gel-Applikation. Vergleicht man die Nulliparae, die nach einer PG-Gel-Applikation entbunden haben, so zeigte sich mit 32,5% in der Minprostin[®]-Gruppe versus 31,3% in der Prepidil[®]-Gruppe ein ausgewogenes

Verhältnis. Die Entbindungsrate nach einer PG-Gel-Applikation bei den Multiparae nach Prepidil[®] liegt mit 46,3% statistisch nicht signifikant höher als nach Minprostin[®] mit 31,6%. Daraus resultierend bleibt zu diskutieren, ob die intrazervikale Applikationsform bei Multiparae tendenziell zu besseren Ergebnissen führen könnte.

In dem Studienkollektiv mit Gestationsdiabetes zeigte ebenfalls die Prepidil[®]-Gruppe mit 23,1% versus der Minprostin[®]-Gruppe mit 15,4% einen statistisch nicht signifikanten Vorteil in Bezug auf die Entbindungsrate nach einer PG-Applikation. Aufgrund der kleinen Fallzahlen in dem Studienkollektiv kann dies nur als ein Trend angesehen werden.

Vergleicht man nun die beiden Studienkollektive (Studienkollektiv mit vs. ohne GD) ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil ($p = 0,010$) im Vergleich der beiden Studienkollektive in Bezug auf die Anzahl der PG-Gel-Applikationen. In dem Studienkollektiv ohne GD führte bei 35,8% der Studienteilnehmerinnen bereits die erste PG-Applikation zur Geburt, 68,9% haben nach der zweiten PG-Applikation entbunden. In dem Studienkollektiv mit GD kam es nach Erstgabe nur bei 19,2%, nach der zweiten PG-Applikation bei 34,6% zum Partus (Abbildung 25). Schwangere mit diabetogener Stoffwechsellage sind häufig refraktär auf die lokale Applikation von Prostaglandinen und bedürfen daher wiederholte Applikationen. Die Ursache dafür ist bisher noch ungeklärt; Rath macht möglicherweise die exzessive Bildung an Prostaglandin-Dehydrogenase dafür verantwortlich [57].

5.2.4. CTG

Untersucht wurden in unserer Studie auch die Veränderungen der CTG-Muster während des PG-Primings. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Priming-Gruppen in den CTG-Mustern vor Beginn der PG-Applikationen. Während des Primings traten in der Minprostin[®]-Gruppe in 26,9% der Fälle suspekte und in 9,0% pathologische CTG-Muster auf, in der Prepidil[®]-Gruppe zeigten sich bei 19,2% suspekte und bei 15,1% pathologische CTG-Muster, was damit statistisch nicht signifikant war. Die Unterscheidung zwischen „normal“, „suspekt“ und „pathologisch“ erfolgte analog des FIGO-Scores. Lukoschus et al [46] verglich an 191 Schwangeren 50 µg / 100 µg Misoprostol oral versus 0,4 mg Prostaglandin Intrazervikalgel zur Geburts-einleitung und konnte bei 17% in der Prostaglandin-Gruppe suspekte oder pathologische CTG-Muster nachweisen. Nach Misoprostolgabe traten bei 23% suspekte oder pathologische CTG-Muster auf. Lukoschus et al unterschied wahrscheinlich aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht zwischen suspekt und pathologisch. Zur besseren Vergleichbarkeit mit unserer Studie unterlassen wir auch einmal die Unterscheidung der CTG-Muster in suspekt und pathologisch und erhalten mit 35,9% (Minprostin[®]-Gruppe) versus 34,2% (Prepidil[®]-Gruppe) einen weitaus höheren Anteil an suspekten und pathologischen CTG-Mustern. Die genaue Beurteilung jedes CTG's nach dem FIGO-Score und der Einbezug des CTG's mit dem niedrigsten FIGO-Score in die Studie, kann eine Erklärung für den relativ hohen Anteil an suspekten und pathologischen CTG-Mustern sein. Lukoschus erläutert in seiner Studie nicht die Kriterien für den Einschluss eines CTG's in seine Studie. Auch über den Anteil an suspekten und pathologischen CTG-Mustern vor Beginn der Geburtseinleitung sagt Lukoschus in seiner Studie nichts aus. In unserer Studie zeigten immerhin initial 2,6% in der Minprostin[®]-Gruppe und 8,2% in der Prepidil[®]-Gruppe suspekte oder pathologische CTG-Muster. Die Oxytocin-Belastungsteste fielen jedoch unauffällig aus.

5.2.5. Blasensprung

Eine der Hauptindikationen der Geburtseinleitung bei unreifer Zervix ist der vorzeitige Blasensprung, einhergehend mit einem erhöhten Risiko für eine fetale und maternale Infektion. Ein weiterer Untersuchungsansatz in unserer Studie war bei Schwangeren mit intakter Fruchtblase den Zeitraum des Blasensprunges im Vergleich beider Priming-Gele zu vergleichen. Vermutet man bei der intrazervikalen Applikationsform vermehrt vorzeitige bzw. frühzeitige Blasensprünge, so konnten wir beweisen, dass es zwischen beiden Applikationsformen bezüglich des vorzeitigen, frühzeitigen und rechtzeitigen Blasensprunges keine statistischen Signifikanzen gibt. Während des PG-Primings sprang bei 7,7% (Minprostin[®]-Gruppe) versus 2,7% (Prepidil[®]-Gruppe) die Fruchtblase vorzeitig, einen frühzeitigen Blasensprung hatten 44,9% der Patientinnen in der Minprostin[®]-Gruppe und 45,2% in der Prepidil[®]-Gruppe. Auch zeigte das Studienkollektiv mit GD im Vergleich beider Gruppen bezüglich des Zeitpunktes des Blasensprunges keine signifikanten Unterschiede; auch das Verhältnis „frühzeitig“ zu „vorzeitig“ im Vergleich beider Studienkollektive war vergleichbar.

5.2.6. Oxytocingabe und Amniotomie

Die Rate zur Wehenunterstützung benötigten Oxytocin-Gaben zeigten in unserer Studie mit 47,4% in der Minprostin[®]-Gruppe versus 58,9% in der Prepidil[®]-Gruppe im Vergleich zu anderen Studien eine erhöhte Rate an Oxytocin-Infusionen, jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich beider Priminggruppen. Hierzu im Vergleich die Studie von Kemp et al [40], die ebenfalls keine statistische Signifikanz zwischen beiden Priminggruppen fand, jedoch die Gesamtrate an Oxytocin-Infusionen mit 33,6% (Vaginal-Gel) und 32,8% (Intrazervikal-Gel) erheblich niedriger ist. Auch die Multizenterstudie von Rath et al [53] zeigte zwischen den Untergruppen Vaginal-Gel (32,8%) versus Intrazervikal-Gel (33,6%) bei unreifer Zervix und Vaginalgel (27,2%) versus

Vaginaltablette (29,9%) bei reifer Zervix keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer zusätzlichen Oxytocin-Gabe; die Rate an Oxytocin-Infusionen ist vergleichbar mit der Studie von Kemp et al. Über die hohe Rate an zusätzlichen Oxytocin-Infusionen in unserer Studie lässt sich nur spekulieren: Die Möglichkeit der Dosisanpassung des PGE₂-Vaginalgels (1 mg oder 2 mg) in Abhängigkeit von der Wehentätigkeit und die Tendenz des Untersuchers aufgrund der schlechten Steuerbarkeit von Priming-Gelen die niedrigere Dosis zu wählen, wäre eine mögliche Erklärung.

Ungeachtet der kleinen Fallzahl (n= 68) wurde in der Studie von Seeras [62] mit der wiederholten Applikation von 2 mg PGE₂-Vaginalgel alle 6 h bis zu 3 Applikationen signifikant weniger Oxytocin gebraucht als bei der intrazervikalen Gabe von 0,5 mg PGE₂-Gel (3% vs. 17%). Die extrem niedrigen Raten an zusätzlichen Oxytocin-Infusionen bei Seeras unterstreichen unseren obigen Erklärungsansatz.

5.2.7. Schmerzbehandlung

Eine PDA erhielten in der Prepidil[®]-Gruppe mit 61,6% mehr Studienteilnehmerinnen als in der Minprostin[®]-Gruppe mit 43,6%. Es zeigten sich statistisch mit $p = 0,062$ jedoch keine Signifikanzen in Bezug auf die Schmerzmedikation im Vergleich der beiden Gruppen. Irion et al [35] konnte ebenfalls mit einer PDA-Rate von 70% vs. 74% (Vaginal- vs. Zervikal-Gel) keinen Unterschied bezüglich der Schmerzmedikation zwischen beiden Gruppen feststellen. Damit liegt unser Anteil an PDA etwas unter der von Irion; über alternative Schmerzmedikationen gibt seine Studie keine Auskunft. Einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,009$) zeigten im Vergleich Nulliparae ohne PDA-Wunsch, die zur Schmerzmedikation Meptid/ Buscopan erhalten haben: Erstgebärende benötigen mit 40% in der Minprostin[®]-Gruppe mehr Meptid/ Buscopan als Erstgebärende der Prepidil[®]-Gruppe mit 9,4%. Der Wunsch einer PDA bei den Nulliparae mit 55% vs. 68,8% blieb ohne statistische Signifikanz.

In dem Studienkollektiv mit GD war der Wunsch einer Schmerzreduktion durch eine PDA in der Prepidil[®]-Gruppe mit 69,2% statistisch nicht signifikant höher als in der Minprostin[®]-Gruppe mit 53,8%. Die Tendenz unter Prepidil[®] einen etwas höheren Anteil an PDA zu haben zeigte sich in beiden Studienkollektiven.

5.2.8. Uterine Überstimulation

Uterine Überstimulationen und Dauerkontraktionen nach intrazervikaler oder vaginaler PG-Applikation treten in 0,6-6% der Fälle auf [59]. In unserer Studie führten uterine Überstimulationen und Dauerkontraktionen zum Abbruch des PG-Primings. Es wurden alternative Maßnahmen zur Geburtseinleitung wie Oxytocin-i.v. oder PGE₂-i.v.-Einleitung, die besser steuerbar sind, angewendet. Wir fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen dem 1 mg/ 2mg PGE₂-Vaginalgel und dem 0,5 mg Intrazervikalgel hinsichtlich des Auftretens an uterinen Überstimulationen (9,4% vs. 8,9%). Im Vergleich mit Kemp et al [40], welcher uterine Überstimulationen nach dem Vaginalgel in 14,5% und nach Applikation des Intrazervikalgels in 13,0% der Fälle beobachtete, sowie Dauerkontraktionen in 2,6% und 4,2% aufzeichnete, scheint unser Auftreten dieser Arzneimittelrisiken eher gering zu sein. Die Möglichkeit der Dosisanpassung beim PGE₂-Vaginalgel (1 mg / 2 mg) nach Intensität der vorhandenen Wehentätigkeit scheint in unserer Studie das Auftreten von Überstimulationen geringer zu halten. Dies unterstreicht die Studie von Egarter et al [21], der nach Anwendung von 2,5 mg PGE₂-Vaginalgel signifikant häufiger Überstimulationen verzeichnete als nach Applikation des 0,5 mg Intrazervikalgels (2,9% vs. 0,5%).

5.2.9. i.v.-Tokolyse

19 Patientinnen (Minprostin[®]-Gruppe 10/106 vs. Prepidil[®]-Gruppe 9/101) mussten aufgrund von uterinen Überstimulationen mit polyfrequenter Wehentätigkeit oder Dauerkontraktionen die Studie abbrechen, wobei jeweils 6 Patientinnen eine Notfalltokolyse benötigten (60% vs. 66,7%).

In der Studiengruppe war eine Tokolyse nach Minprostin[®] in 16,7% und nach Prepidil[®] in 16,4% der Fälle gegeben worden. Kemp et al [40] beschrieb in seiner Studie eine niedrigere Tokolyserate von 11,3% beim Vaginal-Gel und 8,3% beim Intrazervikal-Gel. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen auch Rat et al [53] in seiner Multizenterstudie, die abhängig vom Bishop-Score entweder das 2 mg Vaginalgel oder das 0,5 mg Intrazervikal-Gel (reifer Zervixbefund) (Gruppe A) oder das 2 mg Vaginalgel oder die 3 mg PGE₂-Vaginaltablette (unreifer Zervixbefund) (Gruppe B) bekamen. Der Anteil der Notfalltokolyse lag zwischen 8,4 und 11,0% und zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungsgruppen in A und B.

Bei der Bewertung unserer, im Vergleich zu den o.g. Studien, höheren Tokolyserate ist zu berücksichtigen, dass eine Tokolyse häufig Voraussetzung für das Legen einer PDA gewesen ist. Immerhin wünschten 20,5% in der Minprostin[®]-Gruppe und 34,2% in der Prepidil[®]-Gruppe zur Schmerzerleichterung eine PDA. Als einen Kritikpunkt an unserer Studie wäre die fehlende Differenzierung zwischen der Fenoterol-Applikationen, welche zur Beseitigung von Überstimulationen, zur intrauterinen Reanimation oder zur Wehenhemmung bei PDA-Wunsch gegeben wurde.

5.2.10. Geburtsmodus

Die Rate an Spontangeburt lag in unserer Studie insgesamt bei 73,5%, wobei die Rate an Spontangeburt nach Minprostin[®]-Gabe mit 78,2% höher lag als nach Prepidil[®]-Applikation mit 68,5%. Zanini [79] verglich an 100 Schwangeren die intravaginale und intrazervikale Applikationsform von PGE₂ und erreichte mit einer Gesamtrate an Spontangeburt von 83% ein besseres Ergebnis. Zwischen der Intravaginalen-Gruppe mit einer Rate an Spontangeburt von 87,5% und der Intrazervikalen-Gruppe mit 78,8% zeigte sich bei Zanini ebenfalls keine statistische Signifikanz.

Mit einer Gesamtrate an Spontanparti von nur 56,9% und einer hohen Rate an vaginal-operativen Entbindungen von 35,4% zeigen sich auch bei Seeras [62] keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Die vaginal-operative Entbindungsrate in unserer Studie lag bei 9,0% in der Minprostin[®]-Gabe und bei 9,6% in der Prepidil[®]-Gruppe und damit weit unter der von Seeras. Rath [53] berichtet über eine Gesamt-Sektionsrate von 19,1% für alle Untersuchungsgruppen. Mit 26,7% fiel der höchste Anteil auf die Intrazervikal-Gruppe im Vergleich zu 22,3% der Intravaginal-Gruppe. Mit einer Gesamtrate an Sektionen von 17,2% liegen wir knapp unter der von Rath. Eine statistisch nicht signifikante höhere Rate an Kaiserschnitten nach Prepidil[®]-Applikation mit 21,9% versus 12,8% nach Minprostin[®]-Gabe konnten wir noch eindeutiger nachweisen. Über eine höhere Rate an Sektionen mit 25% in der Vaginal-Gel-Gruppe und 32% in der Zervikal-Gel-Gruppe, jedoch ebenfalls ohne statische Relevanz berichtet Irion [35].

In dem Studienkollektiv mit GD kamen insgesamt 69,2% der Neugeborenen spontan auf die Welt. Auch hier lag die Rate an Spontangeburt in der Minprostin[®]-Gruppe mit 84,6% deutlich, jedoch aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht signifikant über der Rate an Spontangeburt von 53,8% in der Prepidil[®]-Gruppe. Die Sektiorate liegt mit insgesamt 26,9% bei den Schwangeren mit diabetogener Stoffwechsellage höher als in dem Studienkollektiv ohne GD mit 17,2%. So konnten wir die Aussage von Goeschen [26], dass eine effektive Einleitung die Häufigkeit an Sektionen von 40 auf 10% bei Schwangeren mit GD

sinken lässt, nicht bestätigen. Der geringe Anteil an vaginal-operativen Entbindungen in diesem Studienkollektiv (Prepidil[®]-Gruppe 7,7%, Minprostin[®]-Gruppe 0%) kann eine Erklärung für den höheren Anteil an Sektionen sein.

5.2.11. *Induktions-Entbindungsintervall*

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Induktions-Entbindungsintervall. Nach Minprostin[®]-Applikation war das mediane Induktions-Entbindungsintervall mit 29,9 Stunden tendenziell kürzer als nach Prepidil[®]-Gabe mit 33,0 Stunden. Konnte in unserer Studie kein Vorteil für eines der beiden PGE₂-Gele im medianen Induktions-Entbindungsintervall festgestellt werden, so zeigten Seeras [62] Ergebnisse mit einem medianen Induktions-Entbindungsintervall von 29,8 +/- 29,1 Stunden (Intrazervikal-Gel) vs. 12,4 +/- 6,3 Stunden (Intravaginal-Gel) einen statistisch signifikanten Vorteil für das Vaginal-Gel. Corrado [11] präsentiert mit 9,0 +/- 4,2 Stunden und 9,2 +/- 4,5 Stunden (Vaginal-versus Intrazervikal-Gel) zwar eine sehr kurze aber fast gleiche Induktions-Entbindungszeit.

In dem Studienkollektiv mit GD lag das mediane Induktions-Entbindungsintervall nach Minprostin[®] 40,5 Stunden und nach Prepidil[®] 43,9 Stunden. Vergleicht man die beiden Studienkollektive (Studienkollektiv mit vs. ohne GD), zum Erreichen höherer Fallzahlen ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele, entbindet das Studienkollektiv ohne GD signifikant ($p = 0,015$) schneller als das Studienkollektiv mit GD mit 42,2 Stunden. Schwangere mit diabetogener Stoffwechsellage sind häufig refraktär auf die lokale Gabe von Prostaglandin, bedürfen daher wiederholte Applikationen [57] und haben dadurch ein signifikant verlängertes Induktions-Entbindungsintervall.

5.2.12. Kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden

Vollebregt [68] verglich in einer Studie an 100 Schwangeren das 10 mg Vaginalinsert Propess[®] mit dem Intrazervikalgel Prepidil[®] und beobachtete eine statistisch signifikant bessere kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden für das Vaginalinsert mit 62% vs. 26% für Intrazervikalgel. In der Studie von Kemp [40] haben in der Vaginalgel-Gruppe nach 24 Stunden 81,6%, in der Intrazervikalgel-Gruppe 67,8% und damit statistisch signifikant weniger entbunden.

In unserer Studie zeigte die kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden im Vergleich beider PGE₂-Gele keine signifikanten Unterschiede: In der Minprostin[®]-Gruppe haben nach 24 Stunden 47,4%, in der Prepidil[®]-Gruppe 41,1% der Studienteilnehmerinnen entbunden.

In dem Studienkollektiv mit GD lag die kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden in der Prepidil[®]-Gruppe mit 38,5% etwas höher als in der Minprostin[®]-Gruppe mit 23,1%. Erwartungsgemäß liegt die kumulative Entbindungsrate im Vergleich der beiden Studienkollektive ohne Unterscheidung der PGE₂-Gele in dem Studienkollektiv ohne GD mit 44,4% höher als in dem Studienkollektiv mit GD mit 30,8%, sie hat aber keine statistische Relevanz.

Während bei Rath et al [53] nach Gabe des Vaginalgels mit 80,2% signifikant mehr Schwangere innerhalb von 24 Stunden vaginal entbunden worden als nach intrazervikaler Gelapplikation mit 66,1%, liegt die kumulative vaginale Entbindungsrate nach 24 Stunden in unserer Studie in der Minprostin[®]-Gruppe mit 48,5% statistisch nicht signifikant höher als in der Prepidil[®]-Gruppe mit 43,9%. Rath applizierte die Priming-Gele bis zu dreimal in 6-8stündigen Abständen bis zum Erreichen des Bishop-Scores > 7, anschließend erfolgte bei unzureichender Wehentätigkeit die intravenöse Oxytocin-Gabe in standardisierter Dosierung. Die häufigere Applikationsfrequenz (bis zu dreimal /24 Std vs. zweimal /24 Std. in unserer Studie) sowohl in der Studie von Kemp als auch in der Studie von Rath erklärt die hohen kumulativen Entbindungsraten im Vergleich zu unserer Studie.

5.2.13. *Fetal outcome*

Der mittlere arterielle pH betrug in der Minprostin[®]-Gruppe 7,28 +/- 0,10 und in der Prepidil[®]-Gruppe 7,27 +/- 0,09. Ein arterieller pH < 7,20 lag in der Minprostin[®]-Gruppe bei 15,4% vs. der Prepidil[®]-Gruppe bei 15,3%, eine Azidoserate < 7,10 fanden wir im Vergleich der beiden Gruppen in 1,3% vs. 0% und einen arteriellen pH < 7,00 in 1,3% vs. 1,4% der Fälle.

In dem Studienkollektiv mit GD betrug der mittlere arterielle pH in der Minprostin[®]-Gruppe 7,25 +/- 0,05 und in der Prepidil[®]-Gruppe 7,27 +/- 0,08. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Priminggruppen einerseits und im Vergleich der Studienkollektive (Studienkollektiv ohne GD vs. Studienkollektiv mit GD) andererseits.

Irion [35] berichtet in seiner Studie von einem mittleren arterielle pH von 7,18 in der Vaginalgelgruppe und 7,19 in der Intrazervikalgelgruppe und liegt damit weit unter unseren mittleren arterielle pH-Werten. Aufgeschlüsselt fand er eine Azidoserate von < 7,10 in 12% vs. 6% und einen arteriellen pH < 7,00 in 2% vs. 1% der Fälle.

Auch der Vergleich der APGAR-Indizes nach 5 Minuten zeigte keine signifikanten Unterschiede: Minprostin[®]-Gruppe 9,22 +/- 1,0 vs. Prepidil[®]-Gruppe 9,26 +/- 1,5. In dem Studienkollektiv mit GD ergab die klinische Beurteilung der Neugeborenen mit einem 5 Minuten-APGAR von 9,69 +/- 0,5 vs. 9,46 +/- 0,7 (Minprostin[®] vs. Prepidil[®]) ebenfalls keine statistische Signifikanz zwischen beiden Gruppen.

Die klinische Beurteilung der Neugeborenen bei James et al [36] fiel mit einem Mittelwert der APGAR-Indizes nach 5 Minuten von 8,82 +/- 0,6 in der Vaginalgel-Gruppe und 8,97 +/- 0,48 in der Intrazervikalgelgruppe im Vergleich zu unserer Studie etwas schlechter aus. Der mittlere arterielle pH-Wert mit 7,24 +/- 0,079 vs. 7,27 +/- 0,058 ist vergleichbar mit unseren.

Einen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,001$) erhielten wir beim Vergleich der Gewichte der Neugeborenen: Minprostin[®]-Gruppe 3122 +/- 637 g vs.

Prepidil®-Gruppe 3481 +/- 628 g. Bei statistisch nicht signifikantem Unterschied in Bezug auf das Alter (mögliche statistische Abhängigkeit zwischen dem Alter der Mutter und dem Gewicht eines Neugeborenen), das Gestationsalter, die Parität sowie auch auf die Indikationen zur Geburtseinleitung (Chronische Plazentainsuffizienz mit intrauteriner Wachstumsrestriktion) im Vergleich beider Gruppen, bleibt die Frage der ungleichen Gewichtsverteilung wohl offen. Vergleicht man unsere Geburtsgewichte mit James et al: Vaginal-Gel-Gruppe 3504 +/- 562 g vs. Intrazervikal-Gel-Gruppe 3336 +/- 778 g müsste man den Focus der Überlegungen wohl auf die verhältnismäßig zu kleinen Geburtsgewichte in der Minprostin®-Gruppe legen.

In dem Studienkollektiv mit GD zeigten sich zwischen den Geburtsgewichten keine statistischen Signifikanzen; mit 3515 +/- 510 g (Minprostin®-Gruppe) vs. 3446 +/- 590 g (Prepidil®-Gruppe) im Mittelwert scheint die Makrosomiehäufigkeit bei unseren Kindern eher im unteren Bereich zu liegen.

5.2.14. *Postpartale Komplikationen*

Postpartale Komplikationen, wie postpartale Nachblutungen aufgrund von Uterusatonien oder Plazentalösungsstörungen traten insgesamt nur in 5,1% (Minprostin®-Gruppe) vs. 6,8% (Prepidil®-Gruppe) auf, wobei der Anteil an postpartalen Nachblutungen > 500 ml bei 5,1% vs. 5,5% lag. Literaturangaben zu folgen treten atonische Nachblutungen zwischen 2-8% auf [38]. Es konnte somit keine statistische Signifikanz im Auftreten postpartaler Komplikationen, insbesondere atonische Nachblutungen, zwischen beiden PGE₂-Gelen nachgewiesen werden. Auch ein höheres Auftreten von Uterusatonien nach Geburtseinleitungen mit Dinoproston-Gelen war nicht verifizierbar.

5.2.15. Akzeptanz

Im Vergleich der beiden PGE₂-Gele untersuchten wir nicht nur die Effizienz, sondern auch das Patientinnenkomfort. Während die intrazervikale Applikation des PG-Gels eine „invasiv-uterine“ Verabreichungsform mit dem Ziel der direkten Platzierung der Wirksubstanz an das Zielorgan Zervix darstellt, handelt es sich bei der vaginalen Applikationsform um ein „lokosystemisches“ Wirkungsprinzip mit zervixnaher Platzierung, aber auch mit einem systemischen Effekt, wobei 12-40% des Prostaglandins über die Vagina resorbiert in die Zirkulation gelangen [54]. Die Probleme der intrazervikalen PGE₂-Gel Applikation betreffen den im Vergleich zur vaginalen Anwendung für Patientinnen und Personal aufwendigeren und unkomfortableren Applikationsmodus, die technischen Schwierigkeiten der korrekten Gabe des gesamten Gelvolumens in den Zervixkanal bei sakral gelegener Zervix und tiefstehenden Köpfchen, das unbefriedigende Design kommerziell verfügbarer Kathetersysteme und die unsichere Platzierung der Wirksubstanz in Abhängigkeit von der Aufnahmekapazität der Zervix bei Erstgabe mit der Folge einer mangelhaften Effizienz bei Abfließen des Gels in die Vagina [53].

Nur insgesamt 5 Studienteilnehmerinnen (2 Patientinnen aus der Minprostin[®]-Gruppe und 3 Patientinnen aus der Prepidil[®]-Gruppe lehnten nach einmaliger PG-Applikation die weitere Einleitung mit den PGE₂-Gelen ab. Sie wählten eine andere Form der Geburtseinleitung. Im Vergleich beider PGE₂-Applikationsformen im Studienkollektiv zeigte sich statistisch keine Signifikanz bezüglich der Akzeptanz. Da die Rücklaufquote unserer Evaluationsbögen leider sehr gering ausfiel, kann dieses Ergebnis leider nur als einen anzweifelbaren Trend angesehen werden. Vergleichbare aussagekräftige Studien fehlen bislang.

Zukünftige, ähnliche Studiendesigns sollten auf die Erhebung dieser Daten Wert legen, denn eine eindeutig bessere Praktikabilität und eine höhere Akzeptanz einer Methode sind Faktoren, denen in der heutigen Geburtshilfe eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt.

5.3. *Fazit*

Das Ziel einer medikamentösen Geburtseinleitung ist das Erreichen eines besseren perinatalen Ergebnisses für Mutter und Kind als durch ein expektatives Vorgehen.

Limitierender Faktor jeder Geburtseinleitung ist in erster Linie der Reifezustand der Zervix. Bei annähernd 50% der Patientinnen, bei denen eine Geburtseinleitung indiziert ist, ist die Zervix nicht geburtsreif (Bishop-Score < 5). Diese ist die Domäne der Anwendung von Prostaglandinen, die über einen pharmakologischen Synergismus aus zervixreifender und myometriumstimulierender Wirkung verfügen.

Bei unreifer Zervix ist die intrazervikale Applikation von 0,5 mg PGE₂ in 2,5 ml Triacetingel (Prepidil®-Gel) zugelassen. Die Probleme der intrazervikalen PGE₂-Gelanwendungen liegen bekanntermaßen in dem aufwändigen Applikationsmodus, den technischen Schwierigkeiten der korrekten Gabe des gesamten Gelvolumens in den Zervixkanal bei oft sakral gelegener Zervix oder tiefstehendem Köpfchen, dem unbefriedigenden Design kommerziell verfügbarer Kathetersysteme und der unsicheren Platzierung der Wirksubstanz in Abhängigkeit von der Aufnahmekapazität des Zervixkanals mit den Folgen einer mangelhaften Effizienz bei Abfließen des Gels in die Vagina oder einer erhöhten Überstimulierung bei Übertritt des PGE₂-Gels in den Extraamnialraum [55]. Wir verglichen in unserer Studie die Effizienz, die Sicherheit, den Patientinnenkomfort und das fetal outcome zwischen der intrazervikalen und intravaginalen Applikationsform von Prostaglandin E₂.

Es ergeben sich statistisch nicht signifikante Vorteile zugunsten von Minprostin® E₂-Vaginalgel bezogen auf die vergleichsweise einfachere Anwendung, das tendenziell kürzere mediane Induktions-Entbindungsintervall, die höhere kumulative Entbindungsrate nach 24 Stunden sowie die niedrigere Sectorate.

Das Vaginalgel Minprostin® E₂ stellt eine sichere und effiziente Alternative zum Intrazervikalgel Prepidil® dar.

6. Literaturverzeichnis

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. 1995. ACOG technical bulletin: Diabetes and pregnancy. Number 200, December 1994. *Int J Gynaecol Obstet.* 48:331-339.
2. Apgar, V: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth. Analg.* 1953; 32:250-257.
3. Benbow U., Brinckerhoff C. E. The AP-1 site and MMP gene regulation: What is all the fuss about? *Matrix Biol* 1998;15:519-526.
4. Bishop, E. H. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol.* 1964;24: 266-268.
5. Bühling K.J., Dudenhausen J.W. Test strip analysis and urinary sediment. *Dtsch Med Wochenschr.* 2002 Aug 16;127(33):1718, author reply 1718.
6. Bygdeman M, Berger G.S, Keith L.G. Prostaglandin and their inhibitors in clinical obstetrics and gynaecology. Lancaster: MTP Press, 1986.
7. Carpenter M.W., Coustan D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(7):768-73.
8. Chamberlain P.F, Manning F.A et al: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volume to prenatal outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1984;150: 245-249.
9. Chin S.C.A., Murray M.J.A., Maresh S.M. Walton: The use of prostaglandin E2 gel for induction of labour in nulliparous patients with a Bishop score of 4 or less. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1989;10:103-105.

10. Chwalisz, K. Beier H.M., Garfield, R.E. Zellbiologische und funktionelle Aspekte der Dynamik des Bindegewebes der Cervix uteri. Reproduktionsmedizin 1998;14:205-214.
11. Corrado, F., Cannata M.L., Facciola, G., Carlo Stella, N. Intravaginal vs. intracervikal PGE₂ gel first application for labor induction. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2001;75:195-197.
12. Damm P. Gestational diabetes mellitus and subsequent development of overt diabetes mellitus. Dan Med Bull. 1998;45(5):495-509.
13. Damm P., Kuhl C., Hornnes P., Molsted-Pedersen L. A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. Diabetes Care. 1995;18(5):654-665.
14. Davies N.J, Martindale E, Haddad N.G. Cervikal ripening with oral prostaglandin E₂ tablets and the effect of the latent period in patients with premature rupture of the membranes at term. J Obstet Gynecol 1991;11:405-408.
15. Dennemark N, Rath W. Lokale Prostaglandintherapie zur Geburtseinleitung bei Risikoschwangerschaften. Gynäkol Prax 1985;9:657-667.
16. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Evidenzbasierte Leitlinie, 2008
17. Deutsche Diabetesgesellschaft: Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM), Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Diabetes und Schwangerschaft der DDG.
18. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.- Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes (GDM), Stand August 2008.
19. Dudenhausen J.W.: Diagnostik und Management der Mehrlingschwangerschaft. Frauenarzt, 1998;39:1265-1289.

20. Egarter C, Husslein P. Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* 1992;6:755-769.
21. Egarter, C.H., P. Husslein, W.F. Rayburn: Uterine hyperstimulation after low-dose prostaglandin E₂ therapy: Tocolytic treatment in 181 cases. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1990;163:794-796.
22. Ekblad, U, R. Erkkola, J. Pirhonen: Comparison of intravaginal and two intracervikal PGE₂ gels in preinduction of labour. *Ann. Chir. Gynaecol.* 1994;208:64-67.
23. Festa A, Schwarzmaier A, Bechter B, Grünberger B, Schernthaner G. 2001. Anwendung eines sensitiven Verfahrens zur Diagnostik des Gestationsdiabetes. Metabolische und klinische Ergebnisse. *Geburtsh Frauenheilk.* 61:79-84.
24. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of Pregnancy and progeny. *Diabetes.* 1980;29(12):1023-1035.
25. Gnirs, J. Intrapartale Asphyxie. In: Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K. T. *MGeburtshilfe.* 2000; 653-664.
26. Goeschen, K. Behandlung mit Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Praktische Anwendung.* Enke; Stuttgart 1989.
27. Graves G.R., T.F. Baskett, J.H. Gray, E.R. Luther: The effect of vaginal administration of various doses of prostaglandin E₂-gel on cervical ripening and induction of labour. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985;15:1178 -1181.
28. Gribble R.K., Meier P.R., Berg R.L. The value of urine screening for glukose at each prenatal visit. *Obstet Gynecol.* 1995;86(3):405-410.

29. Hales, K. A., W. F. Rayburn, G. L. Turnbull, H. D. Christensen, E. Patatanian : Double-blind comparison of intracervical and intravaginal prostaglandin E₂ for cervical ripening and Induction of labour, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994;171: 1087-1091.
30. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE: The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 78 (2002):69-77.
31. Hendricks C.H., Brenner W.E., Kraus G. Normal cervical dilatation pattern in late pregnancy and labor. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106:1065-1082.
32. Hewitt B.G., Newnham J.P. A review of the obstetric and medical complications leading to the delivery of infants of very low birth weight. *Med J Aust* 1988;149:234-240.
33. Husslein, P. Die Bedeutung von Oxytocin und Prostaglandinen für den Geburtsmechanismus beim Menschen. *klin. Wschr.* 1984;96:155-172.
34. Husslein, P., Egarter, C. Geburtseinleitung. In: Schneider, H., Husslein, P., Schneider, K.T.M. *Geburtshilfe.* 2000;665-676.
35. Irion, O., Pedrazzoli, J., Mermillod, B. A Randomized Trial Comparing Vaginal and Cervical Prostaglandin Gel for Cervical Ripening and Labor Induction. *Obstet. Gynecol.* 1998;91:65-71.
36. James E, Stempel M.D., Robert P., Prins M.D., Susan Dean, R.N. Preinduction cervical ripening: A randomized prospective comparison of the efficacy and safety of intravaginal and intracervical prostaglandin E₂ gel: *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1305-12.

37. Johnson, T.A., J.A. Greer, R.W. Kelly, A.A: Calder: The effect of ph on release of PGE₂ from vaginal and endocervikal preparations for induction of labour-an in-vitro study. Brit. J. Obstet. Gynaecol. 1992;99:877-880.
38. Joseph K.S., Rouleau J, Kramer M.S., Young D.C., Liston R.M., Baskett T.F. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. BJOG 2007;114:751–759.
39. Keirse, M.J. Therapeutic use of prostaglandins. Baillière's clinical obstetrics and gynecology. Prostaglandins 1992;6:787-807.
40. Kemp, B., Winkler, M., Rath, W. Induction of labor by prostaglandin E₂ in relation to the Bishop score. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2000;71:13-17.
41. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. N Engl J Med 1999;341(23):1749-56.
42. Lauenborg J, Hansen T, Jensen DM, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, Locht H, Pedersen O, Damm P. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. Diabetes Care. 2004;27(5):1194-1199.
43. Lengyel E., Pildner von Steinburg, E.S. Die Physiologie der Zervixreifung. Gynäkologe 2001;34:708–714.
44. Leppert P., Kokenyesi R., Klemenich C., Fisher J. Further evidence of a decorin -collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation Am J Obstet Gynecol 2000;182:805-812.
45. Leppert, P.C. Anatomy and physiology of cervical ripening. Clin. Obstet. Gynecol. 1995;38:267-279.
46. Lukoschus H, Nierhaus M, Vetter K. Misoprostol in Gynäkologie und Geburtshilfe. Gynäkol Prax 26 (2002) 9-21.

47. MacKenzie, I. Z., Bradley, S., Embrey, M. P. Vaginal prostaglandins and labour induction for patients previously delivered by caesarean section. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1984;91:7-10.
48. Metzger BE, Coustan DR. 1998. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 Suppl 2: B161-B167.
49. Mutterschaftsrichtlinien, 2008
50. O' Sullivan J.B, Mahan C.M. 1964. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13(3):278-285.
51. Ogawa, M., Hiramoto, H., Tsubaki, H., Kodama, H., Tanaka, T. The role of cytokines in cervical ripening: Correlations between the concentrations of cytokines and hyaluronic acid production by inflammatory cytokines by human cervical fibroblasts. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998;179:105-110.
52. O'Sullivan J. The Boston Gestational Diabetes Studies: Review and Perspectives. In: Sutherland H, Stowers J, Pearson D: *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn IV*. Springer, London. 1989:287-294.
53. Rath W, Kemp B, Heyl W: Prostaglandin-E2-Vaginalgel versus Intrazervikalgel und Vaginaltablette in Abhängigkeit vom Zervixstatus – Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Multizenterstudie zur Geburtseinleitung. *Geburtsh.und Frauenheilk.* 1999;59:323-329.
54. Rath W., Heyl W. Probleme der Prostaglandin-induzierten Geburtseinleitung – ist das PGE₂-Vaginalgel eine „neue“ Alternative? *Geburtsh. und Frauenheilk.* 1996;56:536-541.
55. Rath, W., Bartz, C., Winkler, M. Prostaglandine. Geburtseinleitung bei unreifer Zervix mit dem PGE₂-Vaginalinsert Propess®. In *Frauenarzt* 2000; 43 Nr. 10

56. Rath W., Winkler M., Medikamentöse Geburtseinleitung, UNI-MED Verlag AG. 2001;12-13.
57. Rath, W., Winkler M. Medikamentöse Geburtseinleitung, UNI-MED Verlag AG. 2001;36-37.
58. Salzberger M, Liban E. Diabetes and antenatal fetal death. *Isr J Med Sci.* 1975;1(6):623-628.
59. Sawai, S, W.F. O`Brian: Outpatient cervical ripening. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1995;38:301-309.
60. Schäfer-Graf U.M, Dupak J., Vogel M., Dudenhausen J.W., Kjos S.L., Buchanan T.A., Vetter K. Hyperinsulinism, neonatal obesity and placental immaturity in infants born to women with one abnormal glucose tolerance test value. *J. Perinat Med.* 1998;26(1):27-36.
61. Schneider, K.T.M., Luftner, D., Rath, W. Geburtseinleitung mit Prostaglandinen - Nutzen und Risiken. In: Rath, W. Fortschritte in der Medikamentösen Geburtseinleitung. 1996;2:63-83.
62. Seeras R.C. Induction of labor utilizing vaginal versus intracervikal prostaglandin E₂. *Int.J Gynecol Obstet* 1995; 48:163-167.
63. Selo-Ojeme, D.O., Ayida, G.A. Uterin rupture after a single vaginal 2 mg prostaglandin gel application in a primiparous woman. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002;101:87-88.
64. Tamas G, Kerényi Z. Gestational diabetes: current aspects on pathogenesis and treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 Suppl 2:400-11.
65. Tanaka, K., Nakamura, T., Takagaki, K., Funahashi, M., Saito, Y., Endo, M. Regulation of hyaluronate metabolism by progesterone in cultured fibroblasts from the human uterine cervix. *FEBS Lett.* 1997;402:223-226.

66. Thomson A.J. Telfer J.F., Young A. Elevated tissue levels of collagenase during Am J Obstet Gynecol 1999;166:1455-1460.
67. Van Asche F.A, Spitz B: Beziehung zwischen Präeklampsie und Diabetes in der Schwangerschaft. Der Gynäkologe 1998;31:162-164.
68. Vollebregt A., van't Hof D.B., Exalto N. Prepidil® compared to Propess® for cervical ripening. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2002;104:116-119.
69. Wang H., Stjernholm Y., Ekman G., Eriksson H.A., Sahlin L. Different regulation of oestrogen receptor alpha and beta in the human cervix at term pregnancy Mol Hum Reprod. 2001;7:293-300.
70. Wang Y., Storlien L.H., Jenkins A.B., Tapsell L.C., Jin Y., Pan J.F., Shao Y.F., Calvert G.D., Moses R.G., Shi H.L., Zhu X.X. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. Diabetes Care. 2000; 23(4):460-464.
71. Watson W.J. Screening for glycosuria during pregnancy. South Med J. 1990; 83(2):156-158.
72. Weiss P. Diabetes in pregnancy: Lessons from the fetus. In: Dornhorst A, Hadden D: Diabetes and Pregnancy: An international Approach to Diagnosis and Management, Wiley, Chichester. 1996:221-240.
73. Weiss P.A, Walcher W., Scholz H. Der vernachlässigte Gestationsdiabetes: Risiken und Folgen. Geburtsh.Frauenheilk. 1999;59:535-544.
74. Winkler M., Rath W. Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition. J Perinat Med. 1999;27: 45-61.
75. Winkler, M., Rath, W. Medikamentöse Geburtseinleitung - Indikationen und Methoden. Gynäkologe 1998;32:562-575.

76. Winkler, M., Rath, W. Zervixreifung und Muttermunderöffnung - Ein molekularer Vorgang. *Gynäkologe* 2001;34:510-520.
77. World Health Organization 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation; Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
78. Yu S.Y., Leppert P.C. The collagenous tissues of the cervix during pregnancy and delivery. In: Leppert PC, Woessner FJ (eds) *The extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes*. Perinatology Press, Ithaca, New York, 1991;68-76.
79. Zanini A, Ghidini A, Norchi S, Beretta E, Cortinovis I, Bottino S. Pre-induction cervical ripening with prostaglandin E₂ gel. Intracervikal versus intravaginal route. *Obstet Gynecol* 1990;76:681-683.

7. Abbildungen und Tabellen

- Abbildung 1: Komponenten der Zervixreifung [2]
- Abbildung 2: Wirkung der Prostaglandine auf Myometrium und Zervix [16]
- Abbildung 3: Fertigspritze Minprostin[®] E₂ Vaginalgel 2 mg Dinoproston
- Abbildung 4: Fertigspritze Prepidil[®] Intrazervikalgel 0,5 mg Dinoproston
- Abbildung 5: Standardisierte Diagnostik und Therapie des Gestationsdiabetes entsprechend den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft [44]
- Abbildung 6: Design der Primingstudie
- Abbildung 7: Studienkollektiv
- Abbildung 8: Gründe für den Studienabbruch insgesamt
- Abbildung 9: Gründe für den Studienabbruch Minprostin[®]-Gruppe
- Abbildung 10: Gründe für den Studienabbruch Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 11: Verteilung der Paritäten Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 12: Anteil Nulli- und Multiparae in der Minprostin[®]- und Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 13: initialer Bishop-Score
- Abbildung 14: Indikationen für die Geburtseinleitung Minprostin[®]-vs Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 15: Anzahl Priming Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 16: Erfolgsrate in Prozent nach Anzahl der PG-Applikationen
- Abbildung 17: Blasensprung Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe

- Abbildung 18: Oxytocin-Gabe Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 19: Anteil i.v.-Tokolyse Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 20: Geburtsmodus Minprostin[®]-Gruppe
- Abbildung 21: Geburtsmodus Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 22: Induktions-Geburtsintervall Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 23: pH-Werte Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 24: APGAR-Indizes Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 25: Anteil Nulli- und Multiparae mit GDM in der Minprostin[®]- und Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 26: initialer Bishop-Score Studienkollektiv mit GDM
- Abbildung 27: Anzahl Priming Minprostin[®] vs. Prepidil[®]-Gruppe mit GDM
- Abbildung 28: Oxytocin-Gabe Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe
- Abbildung 29: Geburtsmodus Minprostin[®]-Gruppe mit GD
- Abbildung 30: Geburtsmodus Prepidil[®]-Gruppe mit GD
- Abbildung 31: Induktions-Geburtsintervall Minprostin[®]- vs. Prepidil[®]-Gruppe mit GD
- Abbildung 32: Erfolgsrate in Prozent nach Anzahl der PG-Applikationen Studienkollektiv ohne GD vs. mit GD
- Abbildung 33: Geburtsmodus Studienkollektiv mit GD
- Abbildung 34: Geburtsmodus Studienkollektiv mit GD
- Abbildung 35: Induktions-Geburtsintervall Studienkollektiv ohne GD vs Studienkollektiv mit GD

Tabelle 1:	Bishop-Score
Tabelle 2:	oGTT Grenzwerte (DDG 2008) [44]
Tabelle 3:	Verteilung Studienkollektiv
Tabelle 4:	Studienkollektiv nach Abbrüchen
Tabelle 5:	FHF-Klassifikation nach FIGO vor PG-Priming
Tabelle 6:	FHF-Klassifikation nach FIGO während PG-Priming
Tabelle 7:	Schmerzmedikation Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe
Tabelle 8:	Schmerzmedikation Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe unterteilt in Nulli und Multiparae
Tabelle 9:	Fetal Outcome Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe
Tabelle 10:	Schmerzmedikation Minprostin®- vs. Prepidil®-Gruppe mit GDM

8. Abkürzungen

BE	Base Excess
BEL	Beckenendlage
BMI	Bodymaßindex
BS	Blasensprung
CTG	Kardiotokogramm
FHF	fetale Herzfrequenz
G	Gravidität
GD	Gestationsdiabetes
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets
HES	Hypertensive Erkrankungen in der Schwangerschaft
i.A.	im Allgemeinen
IGT	eingeschränkte Glukosetoleranz
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
MM	Muttermund
oGTT	oraler Glukosetoleranztest
P	Parität
pHart	arterieller Nabelschnur-pH
PDA	Periduralanästhesie
PG	Prostaglandin

PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGF _{2_{cs}}	Prostaglandin F _{2_{cs}}
SIH	Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie
SL	Schädellage
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
u.U.	unter Umständen
v.a.	vor allem
vag.	Vaginal
WTK	Wehentätigkeit
Z.n.	Zustand nach
z.Zt.	zur Zeit

9. Dank

Bedanken möchte ich mich zuerst bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Klockenbusch für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und die wissenschaftliche Unterstützung.

Mein ausserordentlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Johannes Steinhard, der sowohl mit grosser fachlicher Kompetenz, als auch mit viel persönlichem Engagement meine Promotion hervorragend betreut hat.

Mein persönlicher Dank richtet sich an meine Mutter Angelika Marx und an meinen Ehemann Dr. med. Bernhard Marschall für die liebevolle Begleitung, konstruktive Kritik und vor allem stetige Motivation während der Fertigstellung meiner Dissertation.

