

Aus der Klinik für Geburtsmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effektivität und Sicherheit der Geburtseinleitung mit dem  
Misoprostol Vaginalinsert

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Moritz Döbert

aus Sprockhövel

Datum der Promotion: 04.06.2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Zusammenfassung .....	3
Abstract .....	4
Manteltext .....	5
1. Einführung in den aktuellen Stand der Forschung .....	5
1.1 Einleitung der Geburt.....	5
1.2 Ziele, Vor- und Nachteile der Geburtseinleitung .....	6
1.3 Einleitungsmethoden .....	6
1.4 Misoprostol allgemein.....	7
1.5 Misoprostol zur Geburtseinleitung .....	7
1.6 Fragestellung und Hypothese der Dissertation.....	9
2. Methodik .....	10
2.1 Studienrahmen .....	10
2.2 Studienkollektiv .....	10
2.3 Geburtseinleitung mit oralem Misoprostol .....	11
2.4 Geburtseinleitung mit dem Misoprostol Vaginalinsert.....	11
2.5 Management bei frustraner Einleitung.....	12
2.6 Management von Komplikationen .....	13
2.7 Ergebnisparameter .....	13
2.8 Statistik.....	14
3. Relevante Ergebnisse .....	15
3.1 Misoprostol Vaginalinsert 24 Stunden vs. orales Misoprostol.....	15
3.2 Misoprostol Vaginalinsert 24 Stunden vs. 10 Stunden .....	17
4. Diskussion.....	19
4.1 Analyse der Ergebnisse und Diskussion .....	19
4.2 Klinische Relevanz und Limitationen .....	21
4.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	22
5. Literaturverzeichnis .....	23
Eidesstattliche Versicherung .....	27
Publikationen .....	29
Lebenslauf .....	51
Publikationsliste.....	51
Danksagung .....	53

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Geburten werden weltweit in 9,6% und in Deutschland in 20% eingeleitet. Eine etablierte Methode stellt dabei Misoprostol im off-label use dar. Die Zulassung des Misoprostol Vaginalinserts zur Geburtsinduktion veränderte jedoch die medikolegale Situation, wobei klinische Studien zum direkten Vergleich der beiden Applikationsformen fehlten. Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit, die beiden Applikationsformen hinsichtlich der Effektivität, sowie maternalen und fetoneonatalen Sicherheit zu vergleichen.

**Methoden:** In einer ersten retrospektiven Matched-Pair-Kohortenstudie wurde die Geburtseinleitung von insgesamt 138 Frauen  $\geq 37+0$  Schwangerschaftswochen mittels oralem Misoprostol (n=69) im off-label use und dem Misoprostol Vaginalinsert (n=69) verglichen. Die Gruppen wurden unter Berücksichtigung der Parität, des Gestationsalters, des maternalen Alters und der Einleitungsindikation gepaart. Nach Auswertung dieser ersten Studie wurden die Anwendungskriterien des Misoprostol Vaginalinserts hin zu einem frühzeitigeren Entfernen verändert. In einer folgenden zweiten retrospektiven Kohortenstudie wurden die Effektivität und die Sicherheit des Misoprostol Vaginalinserts nach Einleitung entsprechend des veränderten Protokolls (n=69) und der Herstellerangaben (n=69) verglichen.

Primäre Ergebnisparameter waren das Einleitungs-Geburts-Intervall und die Sectiorate. Sekundäre Ergebnisparameter beinhalteten maternale und fetoneonatale Faktoren der Effektivität und Sicherheit.

**Ergebnisse:** Das Misoprostol Vaginalinsert wies im Vergleich zur oralen Misoprostolgabe ein signifikant kürzeres Einleitungs-Geburts-Intervall ( $p < 0,001$ ) auf. Gleichzeitig zeigten sich ein signifikanter Anstieg der Sectiorate ( $p = 0,041$ ) und eine Reduktion des durchschnittlichen 5-Minuten Apgar-Scores ( $p = 0,021$ ). Der Vergleich der Anwendung des Misoprostol Vaginalinserts nach regulärem und frühzeitigerem Entfernen zeigte keinen signifikanten Unterschied des Einleitungs-Geburts-Intervalls ( $p = 0,679$ ). Das frühzeitigere Entfernen führte zu einer Reduktion der Sectio-, uterinen Tachysystolie- und fetoneonatalen Stressrate.

**Diskussion:** Das frühzeitigere Entfernen des Misoprostol Vaginalinserts führte zu einer Verringerung unerwünschter Effekte bei gleichbleibender Effektivität. Aufgrund dieser Daten erscheint die Änderung der Anwendungskriterien des Vaginalinserts oder die Zulassung des Misoprostols in Tablettenform zur Erhöhung der maternalen und fetoneonatalen Sicherheit sinnvoll.

## **Abstract**

**Introduction:** The rate of induction of labour is increasing globally. Despite its off-label use, oral misoprostol is one of the most commonly used induction agents. In 2014 a misoprostol vaginal insert was licensed for induction of labour which changed the medicolegal situation as now a comparable on-label product was available. However, no studies comparing the newly introduced insert to the well-established oral misoprostol had been performed. Therefore, in view of additional safety concerns regarding adverse effects of the Misoprostol vaginal insert, a study seemed inevitable.

**Methods:** Efficacy and safety of induction of labour with off-label oral misoprostol and the misoprostol vaginal insert in 138 women  $\geq 37$  gestational weeks were compared in a pair-matched cohort study. Both groups were pair-matched regarding parity, gestational age, maternal age and induction indication. Due to the potent effect and safety concerns regarding the misoprostol vaginal insert, the retrieval criteria were adapted towards earlier removal. Consecutively, a retrospective study comparing induction of labour in 69 women who had been induced following the manufacturer's instruction and 69 women who had received the misoprostol vaginal insert following the adapted regime was performed.

The primary outcome were the induction-delivery-interval and the caesarean section rate. Secondary outcomes included maternal and feto-neonatal parameters of efficacy and safety.

**Results:** The induction-delivery-time was significantly shorter for the misoprostol vaginal insert compared to oral misoprostol ( $p < 0,001$ ). However, caesarean sections ( $p = 0,041$ ) and lower 5-minute Apgar scores ( $p = 0,021$ ) were significantly more common. The time from induction until delivery was similar for the misoprostol vaginal insert either when applying the manufacturer's instructions or the adapted protocol ( $p = 0,679$ ), but the caesarean section and tachysystole rate, as well as the feto-neonatal stress levels were reduced.

**Discussion:** Earlier retrieval of the misoprostol vaginal insert following an adapted regime improves safety while maintaining efficacy. In view of these results, an amendment of the manufacturer's instructions or the authorization of oral misoprostol for induction of labour should be considered.

## **Manteltext**

Die Resultate dieser Arbeit wurden im Journal of Perinatal Medicine unter den Titeln „The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study“[1], „Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study“[2] und „Safety of misoprostol vaginal insert for labor induction using standard versus adjusted retrieval criteria: a comparative cohort study“[3] publiziert. Dieser Manteltext dient zur Einordnung, Darstellung der Methodik und Diskussion der sich aus diesen Publikationen ergebenden wissenschaftlichen Fragestellungen.

## **1. Einführung in den aktuellen Stand der Forschung**

### **1.1 Einleitung der Geburt**

Die Einleitung der Geburt zielt auf das iatrogene Auslösen von Uteruskontraktionen vor Einsetzen spontaner Wehentätigkeit mit dem Anstreben der vaginalen Geburt ab. Die Geburtsinduktion kann dabei aus maternaler und/oder fetaler Indikation gestellt werden. Maternale Indikationen stellen insbesondere das maternale Alter, In-vitro-Fertilisation (IVF), Gesundheitszustände in der Schwangerschaft wie Diabetes mellitus und hypertensive Erkrankungen, vorzeitige Blasensprünge und Terminüberschreitungen dar. Fetale Indikationen beinhalten Kardiotokographie(CTG)-Veränderungen, intrauterine Wachstumsretardierung, fetale Makrosomie und abnehmende Kindsbewegungen [4–8]. Weltweit werden laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchschnittlich 9,6% der Schwangerschaften eingeleitet [9]. In Ländern mit gut entwickelten Gesundheitssystemen liegt die Zahl im Vergleich deutlich höher und ist im letzten Jahrzehnt bis auf etwa 20,0% in Deutschland, 25,7% in den USA und 33,0% in Großbritannien angestiegen [10–12].

Die Gründe für diese Entwicklung sind vielzählig und sowohl medizinischer, demographischer als auch sozialer Natur. Im Vergleich zu Ländern mit geringem Einkommen können eine bessere Anbindung und eine häufigere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems als ursächlich gelten. Dadurch werden Pathologien, die eine Einleitung erforderlich machen, in zunehmendem Maße erkannt. Des Weiteren führt der demographische Wandel zu einem Anstieg des maternalen Alters zum Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft [1970: 24 (BRD) / 22 (DDR) Jahre; 2018: 30 Jahre] [13,14], sowie einer Zunahme von IVF [15] und Krankheitszuständen, die Teil des metabolischen

Syndroms sind [16,17]. In Deutschland stiegen zudem die Zahl der Neugeborenen und die Geburtenrate zwischen 2010 und 2018 an (Neugeborene: +109576; Geburtenrate: +0,18) [18,19], was einen absoluten Anstieg an Einleitungen zur Folge hatte.

## **1.2 Ziele, Vor- und Nachteile der Geburtseinleitung**

Grundsätzlich müssen vor einer Geburtseinleitung die Risiken eines Fortsetzens der Schwangerschaft gegen die Risiken der Geburtseinleitung abgewogen werden.

Vorteile und Ziele der Geburtsinduktion:

- Reduktion maternaler, fetaler & neonataler Komplikationen [20]
- Erhöhung der vaginalen Geburtsrate [21]
- Planbarkeit aus medizinischen und/oder sozialen Aspekten

Nachteile der Geburtsinduktion:

- Intervention, die der maternalen Vorstellung von Geburt widerspricht [22]
- Nebenwirkungen der jeweiligen Einleitungswahl
- Abhängig von der Einleitungsvariante vaginalpalpatorische Interventionen
- Hospitalisierung und damit verbundene Kosten für das Gesundheitssystem

Unabhängig von der medizinischen Indikation, sollten die Vor- und Nachteile vor jeder Einleitung mit der Schwangeren besprochen und ihr Einverständnis eingeholt werden.

## **1.3 Einleitungsmethoden**

Zahlreiche Möglichkeiten zur Geburtsinduktion stehen im klinischen Alltag zur Verfügung. Eine optimale Methode sollte idealerweise effektiv, nebenwirkungsarm, sicher, kostengünstig, leicht applizierbar und ggf. wieder entfernbare sein. Trotz langjähriger Forschung hat sich kein Verfahren etabliert, das all diese Charakteristika vereint. Daher hängt die Wahl der Einleitungstechnik von der klinischen Situation, den möglichen Einleitungsverfahren, den Leitlinien und den Vorstellungen der Schwangeren ab [23].

Neben mechanischen Verfahren wie der hygroscopischen Zervixdilatation, Akupunktur, iatrogenen Amniotomie oder dem Ballon-Katheter stehen diverse medikamentöse Einleitungsvarianten zur Verfügung. Pharmakologisch ist die Applikation von Oxytocin als auch von Prostaglandinen (PG) möglich [23,24]. Grundsätzlich werden bei unreifem Zervixbefund primär PG eingesetzt. Dies erklärt sich durch den Synergismus aus Zervixreifung und Weheninduktion, ein Effekt der durch umfangreiche Studien belegt worden ist [25]. Initial waren PG intravenös verabreicht worden, was jedoch mit einer hohen Rate an Nebenwirkungen einherging [26]. Daher wurden andere

Applikationsformen mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil entwickelt. Heutzutage liegt PG E1 (Misoprostol) in Tablettenform und in Form eines Vaginalinserts vor [27]. PG E2 (Dinoproston) ist in Form einer Vaginaltablette, eines Vaginal- und Zervikalgels, sowie eines Vaginalinserts erhältlich [28].

#### **1.4 Misoprostol allgemein**

Misoprostol ist ein synthetisch erzeugtes PG E1 Analogon und weist als solches eine magenschützende Wirkung auf. Dabei wird es zur Prävention und Therapie gastroduodener Schleimhautschädigungen eingesetzt, die durch nicht-steroidale Antirheumatika verursacht werden [29]. Zusätzlich wirkt Misoprostol auch auf den Uterus, indem Zervixreifung und Kontraktilität der Uterusmuskulatur stimuliert werden [30,31]. Aufgrund dieser Charakteristika wird Misoprostol in der Geburtsmedizin und Gynäkologie genutzt. Geburtshilfliche Indikationen stellen die Geburtsinduktion und postpartale Blutungen dar. Gynäkologische Indikationen sind pharmakologische Abruptiones, medikamentöse Therapien bei Aborten und die Erweichung der Zervix vor perzervikalen Interventionen [31].

#### **1.5 Misoprostol zur Geburtseinleitung**

Mittlerweile wird Misoprostol seit Jahrzehnten aufgrund der potenten Wirkung und guten Evidenz in der Geburtsmedizin zur Geburtseinleitung eingesetzt. Vorteile der Tablette sind die weltweite Verfügbarkeit, Temperaturstabilität und geringe Kosten [32]. Die WHO führt es zu diesem Zweck ebenfalls auf ihrer Liste für „Essentielle Medikamente“ [33]. Grundsätzlich ist jedoch trotz der langjährigen Erfahrungswerte kein standardisiertes Therapieregime festgelegt worden. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Applikationsmöglichkeiten (oral, vaginal, bukkal, rektal, sublingual) als auch an der Nicht-Zulassung zur Geburtseinleitung und folglich fehlender Informationen im Beipackzettel. Daraus resultiert eine Bandbreite an Studien, die sowohl unterschiedliche Dosierungen und/oder Applikationswege als auch unterschiedliche Einleitungstechniken miteinander untersucht haben. Die variablen Studiendesigns erschweren dabei die Vergleichbarkeit. Insgesamt ist jedoch durch zahlreiche Studien belegt, dass die Misoprostolgabe gegenüber Placebo zu einer Verkürzung der Zeit bis zur Geburt führt [23].

### **1.5.1 Orales Misoprostol zur Geburtseinleitung**

Misoprostol kann in Tablettenform oral (OM) eingenommen werden. In dieser Form bezieht sich die Zulassung in Deutschland jedoch nicht auf geburtshilfliche Indikationen, so dass der Einsatz nur im Sinne eines off-label use erfolgen kann. Der off-label use wurde damit begründet, dass kein vergleichbares Präparat mit dem Wirkstoff Misoprostol vorhanden war und dass Misoprostol ein tendenziell besseres Nebenwirkungsprofil als andere Einleitungspräparate aufwies, dabei jedoch deutlich günstiger war [34]. Trotz der fehlenden Zulassung zur Einleitung, gaben 66% der Kliniken in einer deutschlandweiten Befragung im Jahr 2013 an, OM zur Geburtseinleitung zu verwenden [10]. In der Schweiz lag die Zahl des off-label use, wobei die meisten Ärzte eine vaginale Anwendung vornahmen, im Jahr 2007 mit 78% sogar höher [35].

Vorteile des OM sind eine hohe Patientinnenzufriedenheit durch Minimieren vaginaler Interventionen und das Beibehalten uneingeschränkter Bewegungsfreiheit [22]. Nachteile können nach einer Hyperstimulation entstehen, da das Präparat nach Einnahme nicht mehr entfernt werden kann. Die Effekte des OM wurden von vielen Studiengruppen untersucht. Die Therapieregime variieren allerdings bezüglich der Form der Einnahme (Tablette ganz/zerteilt/aufgelöst) und der Dosierung (je Einzel- als auch Maximaldosis) [36].

Alfirevic et al. untersuchten den Effekt des OM im Vergleich zu Placebo, vaginalem Misoprostol, vaginalem Dinoproston, intrazervikalem Dinoproston und Oxytocin in einer Metaanalyse. Insgesamt waren die vaginale Geburtenrate innerhalb von 24 Stunden nach Einleitungsbeginn sowie die sekundäre Sectiorate nach OM nicht unterschiedlich oder sogar verbessert. Alleinig intrazervikales Dinoproston wies eine niedrigere Hyperstimulationsrate mit fetalen Herzmusterveränderungen auf [36]. Andere Studien berichteten über eine hohe Uterusrupturnrate bei Einleitung nach vorangegangener Sectio [37,38]. Daher ist die Anwendung nach vorangegangenen uteruseröffnenden Operationen streng kontraindiziert [34].

### **1.5.2 Misoprostol Vaginalinsert zur Geburtseinleitung**

Das Misoprostol Vaginalinsert (MVI, Misodel®, Ferring Pharmaceuticals, Saint-Prex, Schweiz) wurde 2014 in Europa zur Geburtseinleitung bei Schwangeren >37 Schwangerschaftswochen (SSW) mit unreifer Zervix zugelassen [39]. 2019 wurde es laut Hersteller aufgrund wirtschaftlicher Überlegungen wieder vom Markt genommen.

Ausgelieferte Präparate können jedoch noch bis zum Ablaufdatum der Haltbarkeit weiterverwendet werden [40].

Das Insert ist aus zwei Teilen zusammengesetzt: zum einen aus einem Netz, in dem sich ein Hydrogelpolymer mit 200µg Misoprostol befindet, und zum anderen aus einem Rückholband, dessen freies Ende während der gesamten Einleitungsphase außerhalb der Vagina verbleibt [41]. Dadurch sind die Retraktion und die damit verbundene Unterbrechung der Wirkstofffreisetzung jederzeit möglich. Intravaginal kommt es durch die Feuchtigkeit des vaginalen Milieus zum Aufquellen des Reservoirs und es werden durchschnittlich 7µg Misoprostol pro Stunde freigesetzt. Laut Herstellerangaben darf es nur einmalig angewandt werden und nach Einlage max. 24 Stunden intravaginal verbleiben [42].

## **1.6 Fragestellung und Hypothese der Dissertation**

Die Einleitung der Geburt ist eine der häufigsten Interventionen in der Geburtsmedizin mit insgesamt ansteigender Tendenz. OM wurde aufgrund der guten Wirksamkeit bei geringer Nebenwirkungsrate weltweit off-label zur Geburtseinleitung angewandt und wird ebenfalls von der WHO zur Geburtsinduktion empfohlen. Im Jahr 2014 wurde jedoch das MVI neu zugelassen, so dass ein on-label Präparat zur Verfügung stand. Die medikolegale Situation bei Fortführung des off-label OM war unklar. Daher wurde es von vielen geburtshilflichen Abteilungen durch das on-label Produkt ersetzt, ohne dass eine Vergleichsstudie der beiden Präparate vorgelegen hätte, die eine Umstellung von dem gut bekannten OM auf das neu zugelassene MVI aus medizinischer Sicht gerechtfertigt hätten. Außerdem wurde bei der klinischen Anwendung des MVI eine Zunahme von raschen Geburten, uterinen Tachysystolien und sekundären Sectiones beobachtet. Dies veranlasste unter anderem das schweizerische Heilmittelinstitut (SWISSMEDIC) zu einer Warnung [43]. Daher war das Ziel der vorliegenden retrospektiven Datenanalyse zu untersuchen, ob es nach MVI-Anwendung (MVI-24) zu einer Verkürzung des Einleitungs-Geburts-Intervalls (EGI) und zu einem Anstieg unerwünschter Effekte (z.B. Sectiones und Tachysystolien) im Vergleich zu OM kommt (MVI-24 vs. OM).

Da die Auswertung dieser ersten Vergleichsstudie unsere Hypothese bestätigte und eine signifikant erhöhte Tachysystolie- und Sectorate [1] bei MVI-24 Anwendung zeigte, schlossen wir eine weitere Untersuchung an. Unter der Hypothese, dass sich bei Änderung der Nutzungskriterien für das Vaginalinsert eine Reduktion der Tachysystolie- und Sectorate, so wie eine Verbesserung der neonatalen peripartalen Anpassung

erreichen lässt, führten wir diese Studie mit einer verkürzten Einlagedauer (MVI-10) durch. Retrospektiv wurden dann die Ergebnisse zwischen MVI-24 und MVI-10 verglichen, um die Effekte der Maßnahmen zu beurteilen.

## **2. Methodik**

### **2.1 Studienrahmen**

Die retrospektive Kohortenstudie war nach positiver Bewertung durch die lokale Ethikkommission (PV4803-2, August 4, 2015) an der Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, durchgeführt worden.

### **2.2 Studienkollektiv**

Die Studiengruppe setzte sich aus Schwangeren zusammen, bei denen eine fachärztliche Indikation zur Geburtseinleitung aufgrund klinischer Parameter bestand. Alle Frauen erfüllten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

#### Einschlusskriterien

- Einlingsschwangerschaft  $\geq 37+0$  Gestationswochen
- Fet in Schädellage
- Cervikaler modifizierter Bishop-Score  $\leq 5$
- Mündliches und schriftliches Einverständnis

#### Ausschlusskriterien

- Vorangegangene Sectio caesarea
- Minderjährigkeit
- Multiparität  $> 5$  Geburten
- Chorioamnionitis
- Antepartale Blutungen
- Kontraindikationen für eine vaginale Geburt, z.B. Placenta praevia.
- Maternale kardiopulmonale, hepatische und renale Erkrankungen

Vor Beginn jeglicher Intervention wurden die Schwangeren über das Procedere, Risiken, sowie Vor- und Nachteile der Geburtseinleitung aufgeklärt und gaben anschließend ihr schriftliches Einverständnis.

In der ersten Studie (MVI-24 vs. OM) wurden insgesamt 138 Frauen, die eine Geburtseinleitung zwischen April 2014 und März 2015 erhalten hatten, eingeschlossen. Das Studienkollektiv bestand aus 69 Frauen, die konsekutiv mit dem Misoprostol

Vaginalinsert entsprechend der Herstellerangaben (MVI-24), und 69 Frauen, die in den 4 Monaten vor der Einführung des Misoprostol Vaginalinserts mit OM nach klinikinternem Schema eingeleitet worden waren. Die OM-Gruppe wurde mittels Pair-Matching bestimmt, um eine möglichst hohe Vergleichbarkeit gewährleisten zu können. Ausgewählte Faktoren mit potentielltem Einfluss auf die Ergebnisparameter waren maternales Alter, Parität, Indikation zur Geburtseinleitung und Gestationsalter zum Zeitpunkt der Einleitung.

In die zweite Untersuchung (MVI-24 vs. MVI-10) wurden ebenfalls 138 Frauen eingeschlossen. Sie hatten eine Geburtsinduktion zwischen Oktober 2014 und Januar 2016 mit dem MVI erhalten. Es wurden 69 Frauen, die konsekutiv nach Umstellung der Entfernungskriterien des Misoprostol eingeleitet worden waren (MVI-10), mit den 69 Frauen der ersten Studie verglichen, die nach Herstellerangaben eingeleitet worden waren (MVI-24).

### **2.3 Geburtseinleitung mit oralem Misoprostol**

Alle Frauen mit geplanter Geburtsinduktion erhielten eine ausführliche Aufklärung sowohl über die potentiellen Risiken und Nebenwirkungen einer Einleitung, als auch über den off-label use und alternative Präparate, bzw. Einleitungsmodi. Nach schriftlichem Einverständnis wurde der modifizierte Bishop-Score zur Beurteilung des Zervixbefundes [44] angewandt. Außerdem wurde ein 20-minütiges CTG zur Erfassung des fetalen Zustandes sowie der Uterusaktivität durchgeführt und entsprechend der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Kriterien beurteilt [45]. Jede Schwangere verfügte peripartal über einen intravenösen Verweilkatheter. Bei normalem CTG-Befund und Bishop-Score < 6 erhielt die Schwangere eine Initialdosis von 25µg OM und verblieb weitere 45 Minuten unter CTG-Kontrolle. Falls nach 4 Stunden kein Geburtsbeginn eingetreten war und ein normales CTG vorlag, wurde eine zweite Dosis 50µg OM verabreicht. Die Überwachung erfolgte entsprechend des vorgenannten Schemas. Das Procedere der Induktion wurde im Verlauf alle 4 Stunden mit 100µg OM bis zu einer Maximaldosis von 875µg fortgeführt.

### **2.4 Geburtseinleitung mit dem Misoprostol Vaginalinsert**

Vor Nutzung des MVI in der Abteilung erhielt das geburtshilfliche Team Informationsmaterial, sowie ein Anwendungstraining. Bei Einverständnis zur

Geburtseinleitung mit dem MVI wurde initial für 20 Minuten ein CTG zur Kontrolle auf mögliche Wehentätigkeit und fetalen Stress durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte unter Nutzung des FIGO-Scores. Jede Schwangere verfügte peripartal über einen intravenösen Verweilkatheter.

Bei normalem CTG wurde die Zervix transvaginal palpiert und anhand des modifizierten Bishop-Scores beurteilt. Falls ein Bishop-Score < 6 vorlag, wurde das MVI digital in den Fornix posterior vaginae eingebracht und hinter der Zervix platziert. Im Anschluss verblieben die Schwangeren für 30 Minuten in einer liegenden Position und es wurde für weitere 45 Minuten eine CTG-Kontrolle durchgeführt.

## **2.4.1 Entfernungskriterien für das Misoprostol Vaginalinsert**

### **2.5.1.1 MVI-24-Gruppe**

Die Indikation zur Retraktion des MVI wurde für in folgende Situationen definiert:

- ≥ 3 Kontraktionen, die > 45 Sekunden dauern, über einen Zeitraum von 10 Minuten
- Muttermundseröffnung ≥ 4cm unabhängig von Wehentätigkeit
- Fetale oder maternale Komplikationen, die interventionsbedürftig sind, wie z.B. fetale Dezelerationen mit der Notwendigkeit der Tokolyse
- Erreichen der maximalen Einlagezeit von 24 Stunden

### **2.5.1.2 MVI-10-Gruppe**

Die Indikation zur Retraktion des MVI wurde für in folgende Situationen definiert:

- ≥ 1 Kontraktionen, die > 45 Sekunden dauern, über einen Zeitraum von 5 Minuten
- Muttermundseröffnung ≥ 1cm unabhängig von Wehentätigkeit oder verstrichene Zervix
- Fetale oder maternale Komplikationen, die interventionsbedürftig sind, wie z.B. fetale Dezelerationen mit der Notwendigkeit der Tokolyse
- Erreichen der maximalen Einlagezeit von 10 Stunden

## **2.5 Management bei frustraner Einleitung**

Das MVI wurde höchstens einmalig für maximal 24 Stunden (MVI-24), bzw. 10 Stunden (MVI-10), und OM bis zu maximal 875µg pro Einleitungszyklus appliziert. Hierbei wurde die Tagesmaximaldosis von 200µg nicht überschritten. Im Falle eines ausbleibenden Geburtsbeginns erfolgte die weitere Einleitung unter Beachtung nationaler Leitlinien und der klinischen Situation. Die Anwendung von Dinoproston oder Misoprostol war erst nach

einem Intervall von 6 Stunden zwischen dem Entfernen (MVI) oder der Letztgabe (OM) möglich, wohingegen Oxytocin bereits nach 30 Minuten angewendet werden konnte.

## **2.6 Management von Komplikationen**

### **2.6.1 Tachysystolie**

Eine Tachysystolie wurde als Auftreten von  $\geq 15$  Kontraktionen über 30 Minuten definiert. In diesem Fall wurde Fenoterolhydrobromid (Partusisten<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Deutschland) intravenös als Tokolyse verabreicht und eine CTG-Kontrolle durchgeführt.

### **2.6.2 Operative Entbindung**

Die Entscheidung zu einem operativen Entbindungsmodus wurde in allen Fällen von einem Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Berücksichtigung der Entscheidung der Patientin, der klinischen Situation und der Beachtung nationaler Leitlinien getroffen.

## **2.7 Ergebnisparameter**

Als Ergebnisparameter wurden zum einen Faktoren der Effektivität, als auch maternale, fetale und neonatale sicherheitsrelevante Indikatoren ermittelt.

### **2.7.1 MVI-24 vs. OM**

Als primäres Ergebnis wurden das EGI, die Sectiorate und Parameter der neonatalen Sicherheit (Apgar; umbilikaler pH-Wert) betrachtet.

Das sekundäre Ergebnis beinhaltete die vaginale Geburtenrate, das EGI von Geburtseinleitung bis zur vaginalen Geburt, die Rate an fetalen Skalpfoetalblutuntersuchungen (FBA), die Rate an Tokolyse, die Hämoglobindifferenz ante- und postpartal, sowie die Rate an grünem Fruchtwasser.

### **2.7.2 MVI-24 vs. MVI-10**

Das primäre Ergebnis beinhaltete das EGI und die Sectiorate.

Als sekundäres Ergebnis wurden die vaginale Geburtenrate, das EGI bis zur vaginalen Geburt, die Notsectiorate, die additive Prostaglandin- und Oxytocinanwendung, die Rate an FBAs, die Rate an Tachysystolie mit und ohne Tokolyse, die Hämoglobindifferenz

ante- und postpartal, sowie die Rate an grünem Fruchtwasser betrachtet. Als Faktoren des fetalen Stresses wurden der Apgar-Score, der postnatale umbilikale arterielle pH und die Aufnahme auf die Kinderintensivstation erfasst.

## **2.8 Statistik**

Die klinischen und demographischen Daten wurden aus der geburtshilflichen Datenbank des Krankenhauses extrahiert. Die deskriptive und inferentielle statistische Analyse dieser Daten erfolgte mittels der IBM SPSS Statistics Software 22 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Als statistisch signifikant wurde ein Alpha-Fehler von  $\alpha < 0,05$  betrachtet.

### **2.8.1 MVI-24 vs. OM**

Der Chi-Quadrat Test diente zur Untersuchung auf mögliche Unterschiede der Studiengruppen bezogen auf Geburtsmodus, FBA, arteriellen umbilikal pH-Wert und Anwendung von Tokolyse. Der Mann-Whitney-U-Test oder der t-Test für unabhängige Proben wurden für die Analyse der EGI, der Hämoglobindifferenz und des neonatalen Ausgangs angewendet. Durch eine univariate Analyse, die auf Pearson's Korrelationskoeffizient oder dem Chi-Quadrat Test basierte, konnten die unabhängigen Faktoren ermittelt werden, die signifikant mit dem Geburtsmodus assoziiert waren. Diese Faktoren wurden sekundär in ein logistisches Regressionsmodell integriert. Dies diente der Analyse, ob das Misoprostol auch nach Einschluss der anderen Prädiktoren als Kovarianzen weiterhin einen signifikanten Vorhersagewert für den Geburtsmodus darstellte.

Die Ergebnisse des EGI für 2 Frauen in der MVI-24 und 2 Frauen in der OM Gruppe wichen mehr als 2,5 Standardabweichungen vom Median ab. Für eine Frau in der MVI-24 Gruppe gab es keine Dokumentation über den Beginn der Einleitung. Diese Frauen wurden von der Analyse der EGI ausgeschlossen, um sinnvolle Durchschnittswerte zu vergleichen, die nicht durch Extremwerte verändert waren. Letztendlich wurden 66 Paare für die EGI verglichen. 4 Frauen, die mit MVI-24 und 1 Frau, die mit OM eingeleitet worden waren, wurden von der Tachysystolie und Tokolyse Analyse ausgeschlossen, da sie nach initialer Einleitung mit weiteren Medikamenten eingeleitet werden mussten.

### **2.8.2 MVI-24 vs. MVI-10**

Der Chi-Quadrat Test diente zur Untersuchung auf mögliche Unterschiede der Studiengruppen bezogen auf Geburtsmodus, FBA, arteriellen umbilikal pH-Wert und

Anwendung von Tokolyse. Der Mann-Whitney-U-Test, der log-rank Test oder der Grey-Test dienten der Analyse des EGI. Alle weiteren Ergebnisparameter wurden mit dem exakten Fisher-Test untersucht. Der Mann-Whitney-U-Test oder der t-Test für unabhängige Proben wurden für die Analyse der Hämoglobindifferenz und des neonatalen Ausgangs angewendet. Relative Risiken und das 95%-Konfidenzintervall wurden berechnet, wenn es sinnvoll war. Durch eine univariate Analyse, die auf Pearson's Korrelationskoeffizient oder dem Chi-Quadrat Test basierte, konnten die unabhängigen Faktoren ermittelt werden, die signifikant mit dem Geburtsmodus assoziiert waren. Diese Faktoren (Maternales Alter, Ethnizität, BMI Parität, Gestationsalter, Bishop Score, Geburtsgewicht) wurden sekundär in ein logistisches Regressionsmodell integriert. Dies diente der Analyse, ob das Misoprostol auch nach Einschluss der anderen Prädiktoren als Kovarianzen weiterhin einen signifikanten Vorhersagewert für den Geburtsmodus darstellte.

### **3. Relevante Ergebnisse**

#### **3.1 Misoprostol Vaginalinsert 24 Stunden vs. orales Misoprostol**

##### **3.1.1 Studienkollektiv**

Entsprechend der Grundlage des Paar-Vergleichs waren die demographischen und klinischen Parameter bei Studieneinschluss nicht signifikant unterschiedlich. Das mittlere maternale Alter lag bei 31 Jahren (OM<sub>SD</sub>: ±5 Jahre; MVI-24<sub>SD</sub> ±6 Jahre) und 74% der Schwangeren waren Nulliparae. 42% der Schwangeren waren zum Zeitpunkt der Einleitung zwischen 37+0 und 39+6 SSW, 58% der Schwangeren zwischen 40+0 und 41+6 SSW. Ein geringer, nicht-signifikanter Unterschied zeigte sich beim mittleren Body-Mass-Index (BMI) (OM: 31,9 kg/m<sup>2</sup>; MVI-24: 30,8 kg/m<sup>2</sup>).

##### **3.1.2 Ergebnisparameter**

Das durchschnittliche EGI unabhängig des Geburtsmodus war nach Anwendung des MVI-24 signifikant kürzer (MVI-24: 1148±753 Min; OM: 1846±1308 Min;  $t(108,61)=-3,846$ ;  $p<0,001$ ). Die Differenz des medianen EGI betrug 629 Min und war ebenfalls signifikant (MVI-24: 965 Min; OM: 1594 Min;  $p<0,001$ ). Das durchschnittliche EGI war für das MVI-24 signifikant kürzer (MVI-24: 1114±747 Min; OM: 1790±1390;  $t(84,61)=-3,052$ ;  $p<0,01$ ). Die Differenz der medianen Zeitintervalle betrug 459 Min (MVI-24: 954 Min; OM: 1413 Min;  $p=0,002$ ).

Das MVI-24 Kollektiv wies eine signifikant höhere Sectiorate auf [MVI-24: 39,1%, OM: 21,7%;  $\chi^2(1)=4,929$ ;  $p=0,041$  (two-sided)]. Dies entsprach einer unadjustierten odds ratio (OR) von 2,31 (95%-Konfidenzintervall (KI): 1,09-4,89) zugunsten der vaginalen Geburt in der OM-Gruppe. Der Unterschied in der Sectiorate bestand auch nach Kontrolle auf Störfaktoren wie maternales Alter, Ethnizität, BMI, Parität, Gestationsalter, Bishop-Score und neonatales Geburtsgewicht. Die Faktoren Geburtsgewicht ( $r=0,167$ ,  $p=0,025$ ), Gestationsalter ( $r=0,168$ ,  $p=0,049$ ) und Parität ( $r=-0,283$ ,  $p=0,001$ ) waren signifikant mit dem Geburtsmodus korreliert. Sie wurden mit den unterschiedlichen Applikationsformen des Misoprostols in ein logistisches Regressionsmodell überführt, um den Geburtsmodus vorherzusagen. Der Einfluss des Misoprostols war über die Effekte des Geburtsgewichtes, des Gestationsalters und der Parität hinaus signifikant mit dem Ergebnis verbunden. Dies entsprach einer adjustierten OR von 2,75 (95%-KI: 1,21-6,25) zugunsten der vaginalen Geburt in der OM-Gruppe.

Die häufigste Ursache für Sectiones waren pathologische CTGs (MVI-24: 63%; OM: 60%) und Geburtsstillstände (MVI-24: 22%; OM: 40%). Nach MVI-24 Einleitung waren 3 (4,3%) und nach OM 1 (1,4%) Notsectio durchgeführt worden.

Der durchschnittliche 5-Min Apgar-Score unabhängig des Geburtsmodus ( $\pm$ SD) betrug  $9,64\pm 0,71$  (MVI-24) und  $9,87\pm 0,42$  (OM) [ $t(110,26)=-2,348$ ;  $p=0,021$ ]. Nach vaginaler Geburt betrug der durchschnittliche 5-Min Apgar-Score  $9,69\pm 0,52$  (MVI-24) und  $9,91\pm 0,35$  (OM) [ $t(68,813)=-2,331$ ;  $p=0,023$ ].

Ein arterieller Nabelschnur pH-Wert  $< 7,20$  wurde häufiger in der MVI-Gruppe verzeichnet (MVI-24: 21; OM: 11), wobei kein pH-Wert  $< 7,00$  gemessen wurde. Der durchschnittliche postnatale Nabelschnur pH-Wert nach vaginalen Geburten ( $\pm$ SD) war  $7,22\pm 0,09$  (MVI-24) und  $7,26\pm 0,08$  (OM) [ $t(94)=-2,330$ ;  $p=0,022$ ]. Der durchschnittliche postnatale arterielle Nabelschnur pH-Wert nach instrumentellen Geburten aufgrund von pathologischen CTGs und FBAs war  $7,23\pm 0,07$  (MVI-24) und  $7,30\pm 0,07$  (OM) [ $t(94)=-2,330$ ;  $p=0,021$ ]. Bei Geburten mit Tokolyse betrug er  $7,23\pm 0,06$  (MVI-24) und  $7,29\pm 0,07$  (OM) [ $t(26)=-2,527$ ;  $p=0,018$ ].

Bei 32 Frauen im MVI-24- (49,2%) und 22 Schwangeren im OM-Kollektiv (32,4%) traten Tachysystolien auf [ $\chi^2(1)=3,925$ ;  $p=0,054$ ]. 18 Frauen (27,7%) in der MVI-24-Gruppe und 5 Frauen (7,4%) in der OM-Gruppe benötigten Tokolyse aufgrund der Tachysystolie [ $\chi^2(1)=9,612$ ;  $p=0,002$ ]. Die Chance eine Tokolyse im Rahmen einer Tachysystolie zu erhalten war 4,83 (95%-KI: 1,67–13,93) in der MVI-24-Gruppe. Insgesamt wurden 25 Frauen (38,5%) in der MVI-24 und 17 Frauen (25%) in der OM-Gruppe mit Tokolyse

behandelt [ $\chi^2(1)=2,787$ ;  $p=0,135$ ]. Nach MVI-Einleitung waren 11 (16,9%) und nach OM-Einleitung 3 (4,4%) FBAs notwendig [ $\chi^2(1)=5,523$ ;  $p=0,024$ ]. Dies entspricht einer OR von 4,41 (95%-KI: 1,17-16,63).

Bezogen auf vaginale Geburten waren die Episiotomieraten 12,2% (MVI-24) und 5,9% (OM). Die Rate an grünem Fruchtwasser war 13% in beiden Gruppen. Die durchschnittliche prä- und postpartale Hämoglobindifferenz war 1,50 g/dl (MVI-24) und 1,43 g/dl (OM). Das durchschnittliche Geburtsgewicht ( $\pm$ SD) war  $3436\pm 495$ g (MVI-24) und  $3463\pm 436$ g (OM).

Die häufigsten Indikationen für eine Aufnahme auf die neonatologische Intensivstation waren Ikterus (MVI-24:  $n=3$ ; OM:  $n=6$ ), Sepsis (MVI-24:  $n=3$ ; OM:  $n=4$ ) und Bradykardie (MVI-24:  $n=1$ ; OM:  $n=1$ ).

Es trat kein fetales, neonatales oder maternales Versterben auf.

## **3.2 Misoprostol Vaginalinsert 24 Stunden vs. 10 Stunden**

### **3.2.1 Studienkollektiv**

Beide Studiengruppen hatten vergleichbare demographische Merkmale bezüglich des maternalen Alters, der Ethnizität, der Parität und des Gestationsalters. Das durchschnittliche maternale Alter in beiden Gruppen war 31 Jahre. Der Großteil der Frauen waren Nulliparae (MVI-24: 74%; MVI-10: 77%). Der Hauptgrund für Geburtseinleitungen war die Überschreitung des errechneten Geburtstermins (MVI-24: 49,3; MVI-10: 50,7%). Die Indikationen zur Geburtseinleitung waren vergleichbar, außer dass die MVI-24-Gruppe mehr Frauen mit Diabetes und weniger mit hypertensiven Erkrankungen beinhaltete. Bis auf 4 Frauen in der MVI-24-Gruppe (6%) und 7 Frauen in der MVI-10-Gruppe (10%) führte die Einleitung innerhalb von 48 Stunden zur Geburt. Frauen, die auch noch nach 48 Stunden schwanger waren, gebären nach maximal 78 Stunden.

### **3.2.2 Ergebnisparameter**

Das mediane EGI unabhängig des Geburtsmodus (MVI-24: 954 Min, 95%-KI: 628-1431 Min; MVI-10: 969 Min, 95%-KI: 642-1479;  $p=0,679$ ) wies ebenso wie das EGI bis zur vaginalen Geburt keinen signifikanten Unterschied auf (MVI-24: 1570 Min, 95%-KI: 791; MVI-10: 1198 Min; 95%-KI: 674-4687;  $p=0,131$ ). Die Sectioraten waren 39,1% (MVI-24) und 24,6% (MVI-10) und zeigten keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,10$ ). Nach Untersuchung auf potentielle Störfaktoren (BMI, maternales Alter, Ethnizität, Parität,

Gestationsalter, modifizierter Bishop-Score und Geburtsgewicht) war alleinig die Parität signifikant mit dem Geburtsmodus korreliert ( $r=0,235$ ,  $p=0,006$ ). Anschließend wurden die Parität und die jeweilige Anwendungsform des MVI (MVI-24 vs. MVI-10) in ein logistisches Regressionsmodell aufgenommen, um den Geburtsmodus vorherzusagen. Beide Applikationsverfahren zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den Geburtsmodus unabhängig vom Effekt der Parität ( $p$  des Regressionsmodells= $0,056$ ; 95%-KI: 0,98-4,5). In der MVI-24-Gruppe traten Sectiones rascher als in der MVI-10-Gruppe auf. Die Hauptursachen für Sectiones waren pathologische CTGs [MVI-24: 17/27 (63,0%); MVI-10: 10/17 (58,8%)] und Geburtsstillstände [MVI-24: 6/27 (22,2%); MVI-10: 4/17 (23,5%)]. Alleinig in der MVI-24-Gruppe kam es zu 3 Notsectiones (4,3%). Diese waren aufgrund einer terminalen und therapierefraktären Bradykardie, so wie einer fetalen Azidose (FBA:  $pH=7,15$ ) indiziert worden.

Der Gebrauch weiterer Prostaglandine war für MVI-24 signifikant geringer als für MVI-10 [MVI-24: 4/69 (5,8%); MVI-10: 13/69 (18,8%);  $p=0,036$ ] mit einem relativen Risiko (RR) von 0,308 (95%-KI: 0,106-0,897). Gleichfalls erhielten weniger Frauen in der MVI-24-Gruppe Oxytocin [MVI-24: 21/69 (30,4%); MVI-10: 35/69 (50,7%);  $p=0,024$ ] mit einem RR von 0,60 (95%-KI: 0,392-0,919).

Eine Tachysystolie trat signifikant häufiger in der MVI-24-Gruppe auf [MVI-24: 47,8%; MVI-10: 25,5%,  $p=0,001$ ; RR=2,36 (95% KI: 1,39–4,00)]. Der Anteil der Frauen, die eine Tokolyse benötigten, war 37,7% für MVI-24 und 26,1% für MVI-10 [ $p=0,201$ ; RR=1,44 (95%-KI: 0,88–2,38)]. Eine Tachysystolie mit konsekutiver Tokolyse trat signifikant häufiger in der MVI-24-Gruppe auf [MVI-24: 18/69 (26,1%); MVI-10: 8/69 (11,6%);  $p=0,049$ ; RR=2,250 (95% KI: 1,049-4,826)].

Die durchschnittlichen 5-Min Apgar-Scores unabhängig des Geburtsmodus ( $\pm$ SD) waren  $9,64\pm 0,71$  (MVI-24) und  $9,87\pm 0,34$  (MVI-10) und für vaginale Geburten  $9,69\pm 0,52$  (MVI-24) und  $9,87\pm 0,35$  (MVI-10) ( $p=0,064$ ). Ein 5-Min Apgar-Score  $\leq 7$  wurde in 2,9% der Geburten der MVI-24-Gruppe und in keiner der MVI-10-Gruppe beobachtet.

Ein Nabelschnur pH-Wert  $\geq 7,20$  wurde in 69,6% der MVI-24 und 79,7% der MVI-10-Gruppe gemessen. Ein pH-Wert  $\leq 7,09$  trat alleinig bei 3 Geburten in der MVI-24-Gruppe auf. Der durchschnittliche postnatale Nabelschnur pH-Wert nach vaginalen Geburten ( $\pm$ SD) war  $7,22 \pm 0,09$  (MVI-24) und  $7,26 \pm 0,09$  (MVI-10) ( $p=0,056$ ).

FBA wurden bei 15,9% (MVI-24) und 18,8% (MVI-10) der Schwangeren durchgeführt ( $p=0,823$ ). Die durchschnittlichen pH-Werte der FBAs waren  $7,29\pm 0,08$  (MVI-24) und  $7,32\pm 0,07$  (MVI-10) ( $p=0,840$ ). Im Falle von operativen Geburten aufgrund pathologischer

CTGs oder FBAs waren die durchschnittlichen postnatalen Nabelschnur-pH-Werte  $7,23 \pm 0,07$  (MVI-24) und  $7,29 \pm 0,08$  (MVI-10) ( $p=0,029$ ). Geburten, bei denen eine Tokolyse notwendig war, wiesen einen durchschnittlichen postnatalen Nabelschnur-pH Wert von  $7,24 \pm 0,08$  (MVI-24) und  $7,28 \pm 0,08$  (MVI-10) ( $p=0,062$ ) auf.

Die durchschnittliche prä- und postpartale Hämoglobindifferenz war  $1,60$  g/dl (MVI) und  $1,30$  g/dl (OM) ( $p=0,178$ ). Es zeigte sich kein Unterschied in den Raten an Episiotomien und grünem Fruchtwasser.

Insgesamt wurden 10 Kinder auf die neonatologische Intensivstation verlegt. Indikationen beinhalteten Ikterus (MVI-24:  $n=3$ ; MVI-10:  $n=1$ ), Sepsis (MVI-24:  $n=3$ ; MVI-10:  $n=0$ ), fetaler Stress (MVI-24:  $n=1$ ; MVI-10:  $n=1$ ) und fetale Wachstumsretardierung (MVI-24:  $n=0$ ; MVI-10:  $n=1$ ).

Es trat kein fetales, neonatales oder maternales Versterben auf.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Analyse der Ergebnisse und Diskussion**

In der ersten Studie zeigte sich, dass das MVI-24 im Vergleich zu OM zu signifikant schnelleren Geburtsverläufen führte (MVI-24: 1148 Min; OM: 1846 Min;  $p<0,001$ ), wobei die Wahrscheinlichkeit, per sectionem entbunden zu werden, mehr als doppelt so hoch war ( $OR=2,75$ ) [1]. Eine Ursache ist die erhöhte Tachysystolierate (MVI-24: 49,2%; OM: 32,4%), die durch eine drohende Hypoxie des Feten zu pathologischen CTG-Veränderungen führt. Dies würde auch erklären, warum 63% der Sectiones aufgrund von CTG-Veränderungen indiziert worden waren und der durchschnittliche 5-Min Apgar-Score als Zeichen fetalen Stresses niedriger war (MVI-24: 9,64; OM: 9,87) [1]. Bei genauer Betrachtung des EGI fiel auf, dass ein Anstieg der Sectiones etwa 12 Stunden nach Beginn der Einleitung zu verzeichnen war. Nach Interpretation dieser Resultate entwickelte sich die Hypothese, dass ein frühzeitigeres Entfernen des MVI nach 10 Stunden (MVI-10) die Wirkstofffreisetzung, die Uteruskontraktilität und die unerwünschten Effekte reduzieren würde.

In der zweiten anschließenden Studie (MVI-24 vs. MVI-10) war die Sectiorate tatsächlich deutlich geringer, auch wenn nur ein Trend sichtbar war [MVI-24: 39,1% (27/69 Frauen); MVI-10: 24,6% (17/69);  $p=0,10$ ]. Die uterine Tachysystolierate war, wie aufgrund der geringeren Wirkstofffreisetzung in der MVI-10-Gruppe zu erwarten, ebenfalls geringer [MVI-24: 26,1% (18/69); 11,6% (8/69);  $p=0,049$ ;  $RR=2,250$ ]. Trotz frühzeitigerer

Entnahme unterschied sich das mediane EGI im Vergleich zu MVI-24 hingegen kaum (MVI-24: 954 Min; MVI-10: 969 Min;  $p=0,679$ ) [2].

Grundsätzlich ist die Effektivität des MVI-24 gegenüber anderen Einleitungspräparaten mittlerweile in diversen Studien untersucht und bestätigt worden [46–52]. Die hohe Potenz des MVI-24, die Uteruskontraktilität zu steigern, spiegelt sich auch in der höheren Tachysystolierate und der damit eingehenden Notwendigkeit einer Notfalltokolyse im Vergleich zu OM wider [46,47,50,53]. In diesem Zusammenhang berichten 3 Studiengruppen über ein häufigeres Auftreten von abnormen CTG-Veränderungen im Zusammenhang mit Tachysystolien [46,47,53].

Dennoch finden sich Unterschiede bezüglich der Einschätzung der maternalen und fetoneonatalen Sicherheit, denn trotz höherer Tachysystolieraten und CTG-Veränderungen zeigten sich in den Studien kaum signifikante Unterschiede bezüglich der Sectiohäufigkeit und fetoneonataler Stressparameter.

Bezüglich der Sectiorate nach MVI-24 Einlage variieren die Daten in unterschiedlichen Studien. Die Sectiorate nach MVI-Einleitung in der EXPEDITE-Studie lag bei 26,0% und war somit geringer als in unserer Untersuchung (39,1%) [54]. Eine Ursache könnte ein unterschiedliches Schwangerenklientel sein, denn die Frauen in unserer Studie waren älter (26,2 vs. 31,0 Jahre), häufiger Nulliparae (65% vs. 75%) und es wurden mehr Frauen mit Schwangerschaftskomplikationen eingeschlossen [54]. Mehrere Studien fanden ebenfalls eine tendenziell niedrigere Sectiorate von OM im Vergleich zu MVI-24 [47,50,53]. Diese Beobachtungen waren jedoch nicht statistisch signifikant. In der Subanalyse der Sectiones fällt auf, dass Schwangere in der OM-Gruppe häufiger eine Sectio aufgrund frustraner Einleitung erhalten hatten. Somit wäre bei alleiniger Betrachtung der Sectioindikationen wie „pathologisches CTG“ womöglich ein deutlicherer Unterschied festzustellen, der in der Tachysystolie begründet sein könnte und somit als Faktor der maternalen Sicherheit eine größere Bedeutung bekommen würde.

Bei Betrachtung der neonatalen postnatalen Parameter fällt auf, dass niedrigere pH-Werte und 5-Min Apgar-Scores  $< 7$  häufiger nach MVI-24 Einleitung auftraten [50,51]. Vergleichbar zur Sectiorate waren diese aber meist nicht signifikant, was an der geringen Fallzahl liegen könnte, denn die erhöhte Rate an Tachysystolien und CTG-Veränderungen würde einen Anstieg der Zahl an deprimierten Feten vermuten lassen. Insbesondere, da Tachysystolien vermehrt therapierefraktär waren, wie ebenfalls offizielle Warnungen zeigen [55]. Bereits bei der EXPEDITE-Studie traten eine fetale Azidose und ein 5-Min Apgar-Score  $< 7$  etwa doppelt so häufig und eine neonatale

Enzephalopathie 6-mal häufiger auf als beim Vergleich zum Dinoproston Vaginalinsert. Eine interne Untersuchung von Neonatologen hatte jedoch keinen Zusammenhang zum MVI feststellen können, so dass es nicht als Effekt des MVI gewertet wurde [54]. Dennoch erscheint es bei Betrachtung aller Veröffentlichungen realistisch, dass MVI-24 im Vergleich zu OM mit maternalen und fetoneonatalen Risiken behaftet zu sein scheint. Dies wird durch die geringere Rate an Sectiones (MVI-10: 24,6%; MVI-24: 39,1%), Tachysystolien (MVI-10: 25,5%; MVI-24: 47,8%), Tokolyse (MVI-10: 26,1%; MVI-24: 37,7%), 5-Min Apgar-Scores  $\leq 7$  (MVI-10: 0,0%; MVI-24: 2,9%) und niedrigen postnatalen Nabelschnur-pH-Werten (pH-Wert  $< 7,10$ : MVI-10: 0 Geburten; MVI-24: 3 Geburten) in unserer MVI-10-Gruppe unterlegt.

## **4.2 Klinische Relevanz und Limitationen**

Die besondere Relevanz dieser Arbeit liegt zum einen darin, dass dies die erste Studie war, die die Effektivität und die Sicherheit von OM mit MVI verglich. Die Untersuchung erschien gerade in Anbetracht der verbreiteten off-label OM Anwendung und sich daraus ergebender medikolegalen Fragen geboten. Die Notwendigkeit zeigte sich bestätigt, da sich der klinische Verdacht der erhöhten Sectio- und Tachysystolie- und fetalen Stressrate erhärtete. Zum anderen ist dies die erste MVI-Vergleichsstudie, in der das MVI mit unterschiedlichen Einlagekriterien untersucht wurde. Bislang hatte der Fokus in Zulassungsstudien auf unterschiedlichen Wirkstoffmengen gelegen. Interessanterweise war bereits dabei aufgefallen, dass das Präparat mit 100 $\mu$ g Misoprostol eine ähnliche Effektivität bei geringerer Nebenwirkungsrate aufwies [56–58]. Dennoch war die Zulassung des 200 $\mu$ g-Präparates erfolgt. Die Möglichkeit, einen entsprechend ähnlichen Vergleich im klinischen Alltag durchzuführen, war nicht gegeben, weil es allein für das 200 $\mu$ g-Präparat eine Zulassung gab. Übereinstimmend mit den bereits bekannten Ergebnissen der Wirkstofffindungsstudien zeigte sich in unserer Analyse jedoch ebenfalls eine ähnliche Effektivität bei tendenziell geringerer Nebenwirkungsrate nach früherem Entfernen des MVI.

Eine Limitation unserer Studien stellt das Studiendesign dar. Eine prospektive, doppelblinde und randomisierte Studie mit möglichst geringen äußeren Störfaktoren stellt ein optimales wissenschaftliches Studiendesign dar, um den Effekt zweier Medikamente zu vergleichen. Eine solche Untersuchung wäre aufgrund des off-label use des OM und der damit verbundenen medikolegalen Situation jedoch nicht möglich gewesen. Die durch eine prospektive, doppelblinde und randomisierte Studie erzielten „Laborbedingungen“

waren in unserer retrospektiven Datenanalyse somit ebenfalls nicht gegeben. Doch gerade dadurch stellt diese Studie ein Abbild des klinischen Alltags mit der gesamten Bandbreite an Patienten dar. Durch die Anwendung des Paar-Vergleichs wurde zusätzlich versucht, die äußeren demographischen und klinischen Störfaktoren zu minimieren, um alleinig auf den Einfluss der Medikamentenanwendung zu fokussieren. Ebenfalls aufgrund des Studiendesigns waren vereinzelte Untersuchungsparameter retrospektiv nicht mehr eruierbar, wie z.B. der Grund für das Entfernen des Inserts (n=1) und die Hämoglobindifferenz aufgrund nicht erfolgter Blutentnahme (n=4).

Optimalerweise wären alle 3 Studiengruppen (OM, MVI-24, MVI-10) im gleichen Zeitraum eingeleitet und die notwendige Größe des Studienkollektivs durch eine Power-Berechnung ermittelt worden. Durch die Entwicklung der Einleitungsschemata von OM über MVI-24 zu MVI-10 und die retrospektive Betrachtung war dies nicht möglich. Anstelle dessen war versucht worden durch den Paar-Vergleich und einen möglichst engen Studienzeitraum eine Minimierung der Verzerrungseffekte zu erreichen. In einem größeren Studienkollektiv wäre die Wahrscheinlichkeit höher gewesen für Faktoren mit geringen Inzidenzen signifikante Ergebnisse zu erfassen. Gerade deshalb ist es interessant, dass trotz der eher geringen Gruppengröße signifikante Unterschiede beobachtet werden konnten.

### **4.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

Die Möglichkeit ein per Vaginalinsert verabreichtes Medikament bei Auftreten von sowohl gewünschten als auch unerwünschten Effekten entfernen zu können, erscheint ideal. Das MVI-24 zeigte in unserer klinischen Anwendung eine hohe Effektivität, indem es im Vergleich mit OM zu einer Verkürzung der Zeit von Einleitung bis zur Geburt führte. Nach Anpassung der Entfernungskriterien blieb die Effektivität bestehen, die Sectio- und Tachysystolieraten waren jedoch wie bereits bei der Nutzung des OM geringer. Zusammengefasst erscheint daher eine Anpassung der Anwendungskriterien hin zu einem frühzeitigeren Entfernen des Misoprostol Vaginalinserts oder die Zulassung eines niedriger dosierten Inserts aufgrund vergleichbarer Effektivität, jedoch erhöhter Sicherheit für Mutter und Fetus, sinnvoll. Alternativ wäre die Genehmigung eines oralen Misoprostols, wie es bereits in einigen EU-Ländern erfolgt ist (Angusta®, Azanta, Valby, Dänemark) [40], eine weitere Option.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Döbert M, Brandstetter A, Henrich W, Rawnaq T, Hasselbeck H, Döbert TF, Hinkson L, Schwaerzler P. The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study. *J Perinat Med*. 2018;46(3):309–16.
2. Brandstetter A, Döbert M, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study. *J Perinat Med*. 2019;47(7):750–6.
3. Brandstetter A, Döbert M, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Safety of misoprostol vaginal insert for labor induction using standard vs. adjusted retrieval criteria: a comparative cohort study. *J Perinat Med*. 2020;[Epub ahead of print].
4. Coates D, Makris A, Catling C, Henry A, Scarf V, Watts N, Fox D, Thirukumar P, Wong V, Russell H, Homer C. A systematic scoping review of clinical indications for induction of labour. *PLoS One*. 2020;15(1):1–42.
5. McCarthy CM, Meaney S, O'Donoghue K. Perinatal outcomes of reduced fetal movements: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):2–7.
6. Pinheiro RL, Areia AL, Mota Pinto A, Donato H. Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. *Acta Med Port*. 2019;32(3):219–26.
7. Magro-Malosso ER, Saccone G, Chen M, Navathe R, Di Tommaso M, Berghella V. Induction of labour for suspected macrosomia at term in non-diabetic women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJOG*. 2017;124(3):414–21.
8. Kehl S, Weiss C, Dammer U, Berlit S, Große-Steffen T, Faschingbauer F, Sütterlin M, Beckmann M, Schneider M. Induction of labour in growth restricted and small for gestational age fetuses - a historical cohort study. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019;79(04):402–8.
9. World Health Organization. Reproductive Health and Research. Global survey database crude tabulations [Internet]. 2009 [cited 2020 Feb 16]. Available from: [https://www.who.int/reproductivehealth/topics/best\\_practices/GS\\_Tabulation.pdf?ua=1](https://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/GS_Tabulation.pdf?ua=1)
10. Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W. Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;187:85–9.
11. Martin J, Hamilton B, Osterman M, Driscoll A, Drake P, Division of Vital Statistics. Births: final data for 2017. *National vital statistics reports*. MD Natl Cent Heal Stat. 2018;67(8):1–50.
12. NHS Digital. NHS maternity statistics 2018-19 [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://files.digital.nhs.uk/D0/C26F84/hosp-epis-stat-mat-summary-report-2018-19.pdf>
13. DESTATIS Statistisches Bundesamt. Demografischer Wandel in Deutschland: Ursachen und Folgen [Internet]. 2020 [cited 2020 Feb 17]. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/\\_inhalt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Demografischer-Wandel/_inhalt.html)
14. Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):848–60.
15. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V, European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and

- Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(1):hoz038.
16. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita ATN. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;[Epub ahead of print].
  17. Berger H, Gagnon R, Sermer M. Guideline No. 393-Diabetes in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2019;41(12):1814–1825.e1.
  18. DESTATIS Statistisches Bundesamt. Veränderung der Zahl der Lebendgeborenen zum jeweiligen Vorjahr [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-differenz.html>
  19. DESTATIS Statistisches Bundesamt. Zusammengefasste Geburtenziffer nach Kalenderjahren [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/geburtenziffer.html>
  20. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5):CD004945.
  21. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2014;186(9):665–73.
  22. Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A. Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour - a questionnaire-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123(1):56–61.
  23. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Medley N, Dias S, Jones LV, Gyte G, Caldwell DM. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2016;20(65):1–583.
  24. Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, Perni UC, Romero VC, King VJ, Keeton KL. Methods of induction of labour: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11(1):84.
  25. Wing DA, Rahall A, Jones MM, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: an effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(6):1811–6.
  26. Luckas M, Bricker L. Intravenous prostaglandin for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD002864.
  27. Powers BL, Wing DA, Carr D, Ewert K, Di Spirito M. Pharmacokinetic profiles of controlled-release hydrogel polymer vaginal inserts containing misoprostol. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(1):26–34.
  28. Drugbank. Dinoprostone [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00917>
  29. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgrad Med J*. 1988;64 Suppl 1:60–77.
  30. Karim SMM, Trussell RR, Patel RC, Hillier K. Response of pregnant human uterus to prostaglandin-F<sub>2</sub>α-induction of labour. *Br Med J*. 1968;4(5631):621–3.
  31. Allen R, Brien BMO. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obs Gynecol*. 2009;2(3):159–68.
  32. Wallstrom T, Jarnbert-Pettersson H, Stenson D, Akerud H, Darj E, Gemzell-Danielsson K, Wiberg-Itzel E. Labor induction with orally administrated misoprostol: a retrospective cohort study. *Biomed Res Int*. 2017;2017:6840592.
  33. World Health Organization. Model list of essential medicines [Internet]. 2019 [cited

- 2020 Mar 12]. Available from:  
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>
34. Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG*. 2005;112(3):269–72.
  35. Krause E, Malorgio S, Kuhn A, Schmid C, Baumann M, Surbek D. Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;159(2):324–8.
  36. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6):CD001338.
  37. Rath W, Tsikouras P. Misoprostol for labour induction after previous caesarean section - forever a “no go”? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(11):1140–7.
  38. Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 1998;91(5 II SUPPL.):828–30.
  39. Surbek D, Hösli I, Irion O, Zimmermann R, Vial Y. Expertenbrief No 49: Misodel® und Misoprostol (off-label) und zur Geburtseinleitung [Internet]. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2017 [cited 2020 Mar 21]. Available from:  
[https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/49\\_Misodel\\_und\\_Misoprostol\\_\\_off-label\\_\\_zur\\_Geburtseinleitung\\_ersetzt\\_No\\_38.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/49_Misodel_und_Misoprostol__off-label__zur_Geburtseinleitung_ersetzt_No_38.pdf)
  40. Surbek D, Hösli I, Irion O, Zimmermann R, Vial Y. Expertenbrief No 63: Misoprostol zur Geburtseinleitung [Internet]. Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. 2019 [cited 2020 Mar 21]. Available from:  
[https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/63\\_Misoprostol\\_zur\\_Geburtseinleitung.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/63_Misoprostol_zur_Geburtseinleitung.pdf)
  41. Rayburn WF, Powers BL, Plasse TF, Carr D, Di Spirito M. Pharmacokinetics of a controlled-release misoprostol vaginal insert at term. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;13(2):112–7.
  42. Ferring Pharmaceuticals. Misodel (misoprostol vaginal insert) product monograph [Internet]. 2014 [cited 2020 Mar 12]. Available from:  
<https://www.ferring.de/assets/Bilddaten-und-verlinkte-Dateien-www.ferring.de/Arzneimittel/MISODEL-200-Mikrogramm/FG004705-Produktmonografie-MISODEL.pdf>
  43. Swissmedic. HPC - Misodel® Vaginal-Insert (Misoprostol) [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 18]. Available from:  
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/archive/hpc---misodel--vaginal-insert--misoprostol-.html>
  44. Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(3):564–72.
  45. German Society of Gynecology and Obstetrics (DGOG), Maternal Fetal Medicine Study Group (AGMFM), German Society of Prenatal Medicine and Obstetrics (DGPGM) GS of PM (DGPM). S1-Guideline on the use of CTG during pregnancy and labor long version - AWMF registry No. 015/036. *Geburtsh Frauenheilk*. 2014;74:721–32.
  46. Redling K, Schaedelin S, Huhn EA, Hoesli I. Efficacy and safety of misoprostol vaginal insert vs. oral misoprostol for induction of labor. *J Perinat Med*. 2019;47(2):176–82.
  47. Eriksson A, Jeppesen S, Krebs L. Induction of labour in nulliparous women- quick

- or slow: a cohort study comparing slow-release vaginal insert with low-dose misoprostol oral tablets. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):79.
48. Maggi C, Mazzoni G, Gerosa V, Fratelli N, Prefumo F, Sartori E, Lojacono A. Labor induction with misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(10):1268–73.
  49. Sharp A, Faluyi D, Alfirovic Z. Misoprostol vaginal insert (Mysodelle) versus dinoprostone intravaginal gel (Prostin) for induction of labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;240:41–4.
  50. Hokkila E, Kruij H, Rahkonen L, Timonen S, Mattila M, Laatio L, Ordén MR, Uotila J, Luukkaala T, Tihtonen K. The efficacy of misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol in the induction of labor of nulliparous women: a randomized national multicenter trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98(8):1032–9.
  51. Bolla D, Weissleder SV, Radan AP, Gasparri ML, Raio L, Müller M, Surbek D. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–6.
  52. Marsdal KE, Sørbye IK, Gaudernack LC, Lukasse M. A comparison of misoprostol vaginal insert and misoprostol vaginal tablets for induction of labor in nulliparous women: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):11.
  53. Wallström T, Strandberg M, Gemzell-Danielsson K, Pilo C, Jarnbert-Pettersson H, Friman-Mathiasson M, Wiberg-Iltzel E. Slow-release vaginal insert of misoprostol versus orally administered solution of misoprostol for the induction of labour in primiparous term pregnant women: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2019;126(9):1148–55.
  54. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):201–9.
  55. UK government drug safety update. Misoprostol vaginal delivery system (Mysodelle): reports of excessive uterine contractions (tachysystole) unresponsive to tocolytic treatment [Internet]. [cited 2020 Mar 12]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/misoprostol-vaginal-delivery-system-mysodelle-reports-of-excessive-uterine-contractions-tachysystole-unresponsive-to-tocolytic-treatment>
  56. Stephenson ML, Powers BL, Wing DA. Fetal heart rate and cardiotocographic abnormalities with varying dose misoprostol vaginal inserts. *J Matern Neonatal Med*. 2013;26(2):127–31.
  57. Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirovic Z. Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1130–7.
  58. Wing DA, Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):801–12.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Moritz Döbert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität und Sicherheit der Geburtseinleitung mit dem Misoprostol Vaginalinsert“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 23.04.2020

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Moritz Döbert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Moritz Döbert, Aleke Brandstetter, Wolfgang Henrich, Tamina Rawnaq, Hendrik Hasselbeck, Timm Fabian Döbert, Larry Hinkson, Peter Schwaerzler, The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study, J. Perinat. Med., 2017

Beitrag im Einzelnen: Die zentrale Fragestellung dieser Studie entstand zusammen mit PS an der Asklepios Klinik Barmbek und beruhte auf der klinischen Beobachtung der starken Wirkung des Misoprostol Vaginalinserts. Die weitere Planung der Untersuchung erfolgte in Kooperation mit WH. Ich war selbstständig für die Rekrutierung der Schwangeren zuständig und wurde dabei durch TR unterstützt. Ich akquirierte selbstständig die notwendigen Daten unter Nutzung der Krankenhaussoftware, wobei ich Hilfe durch AB erhielt. Die statistische Analyse der maternalen und neonatalen Ergebnisparameter erfolgte in Zusammenarbeit mit HH, AB und TD. Die anschließende Interpretation der Daten wurde selbstständig durchgeführt und final mit HH, PS und WH besprochen. Die Abbildungen wurden in Kooperation mit TD erstellt. Das Manuskript für die Publikation wurde von mir verfasst. Ich erhielt abschließende Unterstützung durch PS, AB, TR und LH. Alle Co-Autoren überarbeiteten das Manuskript und befürworteten die publizierte Version.

Publikation 2: Aleke Brandstetter\*, Moritz Döbert\*, Peter Schwaerzler†, Timm Fabian Döbert, Hendrik Hasselbeck, Wolfgang Henrich, Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study, J. Perinat. Med., 2019

Beitrag im Einzelnen: Die zentrale Fragestellung zu dieser Studie entstand zusammen mit PS und AB an der Asklepios Klinik Barmbek. Die weitere Planung der Untersuchung erfolgte in Kooperation mit WH. Ich war selbstständig für die Rekrutierung der Schwangeren zuständig. Ich akquirierte gemeinsam mit AB die notwendigen Daten unter Nutzung der Krankenhaussoftware. Die statistische Analyse der maternalen und neonatalen Ergebnisparameter erfolgte in Zusammenarbeit mit AB, HH, TD und einem externen Statistiker (Kyle Raymond, KR, Ferring Pharmaceuticals). Die anschließende Interpretation der Daten wurde selbstständig im regelmäßigen Austausch mit AB durchgeführt und final mit HH, PS und WH besprochen. Die Abbildungen wurden in Kooperation mit TD und KR erstellt. Das Manuskript für die Publikation wurde zu gleichen Teilen durch AB und mich im Sinne der geteilten Erstautorenschaft erstellt. Ich erhielt abschließende Unterstützung durch PS und einen externen medical writer (Celia J. Parkyn). Alle Co-Autoren überarbeiteten das Manuskript und befürworteten die publizierte Version.

Publikation 3: Aleke Brandstetter, Moritz Döbert, Peter Schwaerzler†, Timm Fabian Döbert, Hendrik Hasselbeck, Wolfgang Henrich, Safety of misoprostol vaginal insert for labor induction using standard versus adjusted retrieval criteria: a comparative cohort study, J. Perinat. Med., 2020; Apr 17. [Epub ahead of print]

Beitrag im Einzelnen: Die zentrale Fragestellung zu dieser Studie entstand zusammen mit PS und AB an der Asklepios Klinik Barmbek. Die weitere Planung der Untersuchung erfolgte in Kooperation mit WH. Ich war selbstständig für die Rekrutierung der Schwangeren zuständig. Ich akquirierte gemeinsam mit AB die notwendigen Daten unter Nutzung der Krankenhaussoftware. Die statistische Analyse der maternalen und neonatalen Ergebnisparameter erfolgte in Zusammenarbeit mit AB, HH, TD und einem externen Statistiker (Kyle Raymond, KR, Ferring Pharmaceuticals). Die anschließende Interpretation der Daten wurde gemeinsam mit AB durchgeführt und final mit HH, PS und WH besprochen. Die Abbildungen wurden in Kooperation mit TD und KR erstellt. Das Manuskript für die Publikation wurde von AB mit meiner Unterstützung angefertigt. Wir erhielten abschließende Unterstützung durch WH und einen externen medical writer (Celia J. Parkyn). Alle Co-Autoren überarbeiteten das Manuskript und befürworteten die publizierte Version.

---

Unterschrift des Doktoranden

## Publikationen

### Publikation 1

Döbert M, Brandstetter A, Henrich W, Rawnaq T, Hasselbeck H, Döbert TF, Hinkson L, Schwaerzler P. The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study. *J Perinat Med.* 2018;46(3):309–16.

<https://doi.org/10.1515/jpm-2017-0049>















## Publikation 2

Brandstetter A, Döbert M, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study. *J Perinat Med.* 2019;47(7):750–6.

<https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0153>













### Publikation 3

Brandstetter A, Döbert M, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Safety of misoprostol vaginal insert for labor induction using standard vs. adjusted retrieval criteria: a comparative cohort study.

J Perinat Med. 2020;48(5):488-494.

<https://doi.org/10.1515/jpm-2020-0071>













## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

1. Brandstetter A, Döbert M, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Safety of misoprostol vaginal insert for labor induction using standard versus adjusted retrieval criteria: a comparative cohort study. J Perinat Med. 2020; Apr 17. [Epub ahead of print]. Impact factor: 1,361
2. Brandstetter A\*, Döbert M\*, Schwaerzler P, Döbert TF, Hasselbeck H, Henrich W. Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study. J Perinat Med. 2019;47(7):750-756. Impact factor: 1,361
3. Döbert M, Brandstetter A, Henrich W, Rawnaq T, Hasselbeck H, Döbert T, Hinkson L, Schwaerzler P. The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study; J Perinat Med. 2018;46(3):309-31. Impact factor: 1,361
4. Cetin E, Rawnaq T, Schulze-Koenig B, Doebert M, Zoi P, Schwaerzler P. Controversies in pregnancy management after prenatal diagnosis of twin pregnancy discordant for trisomy 21 diagnosed by cell-free DNA testing; SOJ Gynecol Obstet Womens Health. 2017; 3(2):1-3. Impact factor: -
5. Rawnaq T, Döbert M, Schwärzler P. Operatives versus exspektatives Vorgehen beim Management von spontanen Fehlgeburten im ersten Trimenon; Gynakol Geburtsmed Gynakol Endokrinol. 2016; 12(3):246–260. Impact factor: -
6. Rawnaq T, Doebert M, Beek J, Schwaerzler P. Viable Cesarean scar pregnancy managed by sonographically guided application of a fibrin sealant. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(5):665-667. Impact factor: 5,595
7. Dehmel T, Döbert M, Pankratz S, Leussink VI, Hartung HP, Wiendl H, Kieseier BC. Monomethylfumarate reduces in vitro migration of mononuclear cells; Neurol Sci. 2014;35(7):1121-5. Impact factor: 2,484
8. Kopadze T, Döbert M, Leussink VI, Dehmel T, Kieseier BC. Cladribine impedes in vitro migration of mononuclear cells: a possible implication for treating multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2009;16(3):409-12. Impact factor: 4,387

Abruf der Impact factors von den jeweiligen Journalseiten am 31.05.2020.

## **Danksagung**

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte die Dissertation in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolfgang Henrich, der mich während meiner Promotionsarbeit fortwährend betreut und unterstützt hat. Seine konstruktive Kritik schaffte die Grundlage für die erfolgreiche Fertigstellung der Promotion. Ich bedanke mich vor allem für das Vertrauen, die Arbeit nach meinen Vorstellungen gestaltet haben zu können.

Im Besonderen gilt auch Herrn Prof. Dr. Peter Schwärzler mein tiefster Dank, da er mich maßgeblich als Mentor sowohl in klinischer als auch wissenschaftlicher Hinsicht geprägt hat. Durch sein großes Interesse und abstraktes Denken hat er es geschafft, mich für Wissenschaft zu begeistern und fortwährend zu motivieren. Zudem hat er mich auf unserem gemeinsamen Weg tatkräftig unterstützt und sein Wissen geteilt, so dass ich von seiner Expertise und Erfahrung lernen konnte. Ohne seine uneingeschränkte und kontinuierliche Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Außerdem bin ich Frau Dr. Aleke Brandstetter aufgrund der kollegialen Kooperation und der jederzeit angenehmen Zusammenarbeit verbunden. Gleiches gilt allen involvierten geburtshilflichen Kollegen als auch der Firma Ferring, die die Forschungsprojekte begleitet hat.

Ganz herzlich möchte mich zudem bei Herrn Hendrik Hasselbeck und Herrn Dr. Lutz Schmitz für Ihr fortwährendes Engagement und differenzierte Kritik bedanken, durch die Sie in großem Maße zum erfolgreichen Abschluss der Arbeit beigetragen haben.

Neben all der fachlichen Unterstützung sind es jedoch hauptsächlich meine Eltern, mein Bruder und meine Freunde, denen ich von ganzem Herzen zu Dank verpflichtet bin. Ihr Verständnis, Ihre Geduld und die Förderung des Interesses, Fragen zu stellen und nach Antworten zu suchen, machte diesen Weg überhaupt erst möglich.