

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

DISSERTATION

**Effektivität und Sicherheit von Misoprostol Vaginalinsert
im Vergleich zwischen zugelassener und modifizierter
Anwendung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Aleke Brandstetter

aus Hamburg

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Zusammenfassung.....	4
1 Abstract.....	4
1.1 In englischer Sprache	4
1.2 In deutscher Sprache	5
1 Einführung	6
2 Material und Methodik	9
3 Ergebnisse	12
5 Diskussion	18
6 Literaturverzeichnis	22
Anhang.....	24
Eidesstattliche Versicherung	24
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	26
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen.....	29
The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study	29
Standard and adjusted criteria for the use of the misoprostol vaginal insert for labor induction: a comparative cohort study	37
Safety of misoprostol vaginal insert for labor induction using standard vs. adjusted retrieval criteria: a comparative cohort study	44
Lebenslauf	51
Publikationsliste	53
Danksagung.....	54

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Kumulative zeitabhängige Inzidenz aller Geburten innerhalb von 48 Stunden nach Geburtseinleitung. MVI-24 (rot); MVI-10 (schwarz). Rote und graue Schattierung zeigen das 95% Konfidenzintervall.	13
Abbildung 2: Kumulative zeitabhängige Inzidenz vaginaler Geburten (links) und Kaiserschnittentbindungen (rechts) innerhalb von 48 Stunden nach Geburtseinleitung. MVI-24 (rot); MVI-10 (schwarz). Rote und graue Schattierung zeigen das 95% Konfidenzintervall.	14
Abbildung 3: Häufigkeit von verschiedenen Ereignissen anteilig an der jeweiligen Gesamtgruppe (MVI-10 [rot] bzw. MVI-24 [blau]) in Prozent nach Einleitung mit MVI links. Entsprechendes relatives Risiko mit dem 95% Konfidenz-Intervall rechts. N/A - Nicht analysiert	16
Tabelle 1: Rückholkriterien für die MVI-24 und die MVI-10 Gruppe	10
Tabelle 2: Demografische Verteilung und Basischarakteristika	12
Tabelle 3: Primäre und sekundäre Endpunkte nach Geburtseinleitung mit MVI-24 und MVI-10	17

Abkürzungsverzeichnis

bzw.	beziehungsweise
CTG	Cardiotokografie
Dr. med.	Doctor medicinae
DVI	Dinoproston Vaginalinsert
et al.	et alii / et aliae
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
KI	Konfidenzintervall
mBS	modifizierter Bishopscore
MVI	Misoprostol Vaginalinsert
MVI-10	Misoprostol Vaginalinsert bis maximal 10 Stunden einliegend
MVI-24	Misoprostol Vaginalinsert bis maximal 24 Stunden einliegend
n	Fallzahl
na	nicht auswertbar
p	Signifikanzwert
PG	Prostaglandin
PGE1	Misoprostol
PGE2	Dinoproston
r	Korrelationskoeffizient
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
vs.	versus

Zusammenfassung

1 Abstract

1.1 In englischer Sprache

Introduction: The objective is to compare the efficacy and safety of misoprostol vaginal insert (MVI) for labor induction using standard and adjusted criteria.

Methods: A comparative cohort study including 138 pregnant women $\geq 37/0$ weeks of gestation undergoing labor induction with either standard criteria for MVI (MVI-24: administration for up to 24 hours) or with adjusted criteria (MVI-10: administration for up to 10 hours) in a tertiary referral center in Hamburg, Germany. The primary outcomes were the time from the start of induction to any delivery, the cesarean delivery rate, the Apgar score at five minutes, the postpartum arterial fetal pH, maternal tachysystole, and the rate of tocolysis.

Results: The mean time from MVI administration to any delivery showed no significant difference between the MVI-24 and the MVI-10 group (954 vs. 969 minutes respectively; $p=0.679$), but the cesarean delivery rate was lower for the MVI-10 group (39.1% vs. 24.6%; $p=0.10$). The Apgar score at five minutes was significantly higher in the MVI-10 group for any mode of delivery ($p=0.016$). The postpartum umbilical arterial pH value between 7.10 and 7.19 was found in 26.1% and 20.3% and a value <7.10 in 4.3% and 0% of the MVI-24 and the MVI-10 cases, respectively. Uterine tachysystole occurred significantly more often in der MVI-24 group (47.8% vs. 25.5%; $p=0.001$). Therefore, significantly more women needed uterine tachysystole requiring treatment with tocolysis in the MVI-24 group compared to the MVI-10 group (26.1% vs. 11.6%; $p=0.049$).

Conclusion: MVI-24 showed no significant difference from MVI-10 in the time from application to delivery, although there was a trend towards higher cesarean section rate, a significantly higher rate of tachysystole and tocolysis and poorer neonatal outcomes.

1.2 In deutscher Sprache

Einleitung: Ziel dieser Studie ist die Effektivität und die Sicherheit von Misoprostol Vaginalinsert (MVI) bei der Geburtseinleitung in der zugelassenen und einer modifizierten Anwendung zu vergleichen.

Methode: Dies ist eine vergleichende Kohortenstudie an insgesamt 138 schwangeren Frauen in der $\geq 37/0$ Schwangerschaftswoche, bei denen klinisch eine Geburtseinleitung indiziert war. Diese wurde entweder mit den wie vom Hersteller für MVI zugelassenen Kriterien (MVI-24: maximale Verweildauer 24 Stunden) oder mit angepassten Kriterien (MVI-10: maximale Verweildauer 10 Stunden) durchgeführt. Die primären Endpunkte waren die Zeit von Einleitungsbeginn bis zur Geburt – unabhängig vom Geburtsmodus, die Kaiserschnitttrate, der Apgar-Wert nach fünf Minuten, der postpartale fetale arterielle pH-Wert, die Rate an maternalen uterinen Tachysystolien und die Tokolyserate

Ergebnisse: Die durchschnittliche Zeit von Einleitungsbeginn mit MVI bis zur Geburt – unabhängig vom Geburtsmodus – zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der MVI-24 und der MVI-10 Gruppe (954 vs. 969 Minuten; $p=0,679$), die Kaiserschnitttrate war jedoch in der MVI-10 Gruppe niedriger (39,1% vs. 24,6%; $p=0,10$). Der Apgar-Wert nach fünf Minuten war signifikant höher in der MVI-10 Gruppe – unabhängig vom Geburtsmodus ($p=0,016$). Der postpartale fetale arterielle pH-Wert zwischen 7,10 und 7,19 wurde in 26,1% bzw. 20,3% und ein Wert $<7,10$ wurde in 4,3% bzw. 0% in der MVI-24 bzw. in der MVI-10 Gruppe gemessen. Uterine Tachysystolie trat signifikant häufiger in der MVI-24 Gruppe auf (47,8% vs. 25,5%; $p=0,001$). Daraus folgend benötigten in der MVI-24 Gruppe signifikant mehr Frauen wegen einer Tachysystolie eine Tokolyse (26,1% vs. 11,6%; $p=0,049$).

Fazit: In der Zeitspanne von Einleitungsbeginn bis zur Geburt zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der MVI-24 Gruppe und der MVI-10 Gruppe, jedoch war eine Tendenz zu einer höheren Kaiserschnitttrate, eine signifikant höhere Rate an Tachysystolien und Tokolyse und ein schlechterer neonataler Ausgang in der MVI-24 Gruppe zu beobachten.

1 Einführung

Weltweit ist die Geburtseinleitung eine der am häufigsten durchgeführten Prozeduren der Geburtshilfe (1). Sie nimmt vor allem in den Industrienationen weiter zu (2) unter anderem, weil maternale Riskofaktoren ansteigen wie ein höheres Alter (3-5) und ein hoher Body-Mass-Index (BMI), welche das Risiko für Gestationsdiabetes und Präeklampsie erhöhen (6-8). Eine Geburtseinleitung ist außerdem indiziert bei fetalen Riskofaktoren wie Plazentainsuffizienz und fetaler Wachstumsrestriktion sowie bei vorzeitigem Blasensprung und Übertragung (9). In der Literatur ist gut untersucht, dass sowohl Prostaglandin (PG)E1 (Misoprostol) als auch PGE2 (Dinoproston) wirksame Substanzen für eine Zervixreifung und Geburtseinleitung sind. Diese wurden gegenseitig und mit anderen Methoden verglichen (10).

Misoprostol (15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl PGE1) ist ein synthetisches PGE1-Analogon, welches die Schleimhaut des Magens schützt und die Säureproduktion hemmt. Orales Misoprostol (Cytotec®, Pfizer, NY, USA) ist für die Prävention und Behandlung von Magengeschwüren zugelassen, welche durch nichtsteroidale Antirheumatika verursacht werden (11). Misoprostol Tabletten werden oft in der Geburtshilfe angewendet, entweder oral oder vaginal und oft auch in niedrigeren Dosen durch Zerteilen der 200 µg Tablette. Es konnte gezeigt werden, dass beide Anwendungen im Vergleich zu Placebo effektiver waren bei der Geburtseinleitung (10, 12). Dinoproston war ebenfalls effektiver, jedoch zeigte sich ein erhöhtes Risiko einer uterinen Überstimulation (10). Aufgrund der bestehenden Unsicherheit zur Effektivität und Sicherheit bei der off-label Anwendung von oral oder vaginal angewandten, zerbrochenen Misoprostol-Tabletten wurden neue Präparate entwickelt, unter anderem ein Misoprostol Vaginalinsert (MVI; Misodel®; Ferring Pharmaceuticals, Saint-Prex, Switzerland) (13). MVI ist zugelassen bei Frauen ab der 37. Schwangerschaftswoche mit unreifer Zervix zur Einleitung der Wehen, wenn eine Geburtseinleitung klinisch indiziert ist (14). Es enthält 200 µg Misoprostol, von welchem kontinuierlich 7 µg pro Stunde über 24 Stunden abgegeben werden. Maximale Plasmaspiegel werden nach etwa 4 Stunden erreicht (14). Die Halbwertszeit beträgt 30-45 Minuten (11, 14). Sobald sich aktive Wehen einstellen, kann das MVI an einem Rückholfaden entfernt werden (14).

In einer großen randomisierten, multizentrischen, doppelt verblindeten Phase-III-Studie, EXPEDITE, wurde 200 µg MVI mit 10 mg Dinoproston Vaginalinsert (DVI) verglichen. Frauen, die MVI erhielten (n=678) hatten einen signifikant kürzeren Median in der Zeit bis zur vaginalen Geburt als in der DVI-Gruppe (n=680; 21,5 vs. 32,8 Stunden, $p < 0,001$) ohne dass die Kaiserschnitttrate erhöht war (26,0 vs. 27,1%; nicht signifikant) (15). Es zeigte sich jedoch eine erhöhte Rate uteriner Überstimulationen mit Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz in der MVI-Gruppe verglichen mit der DVI-Gruppe (10,3 vs. 2,6%; $p = 0,05$) (15). Uterine Überstimulation wurde definiert als uterine Tachysystolie mit durchschnittlich mehr als fünf Kontraktionen innerhalb von zehn Minuten über einen Zeitraum von 30 Minuten oder uteriner Hypertonus mit Kontraktion(en) für mehr als zwei Minuten andauernd (15, 16). Weiterhin zeigten einige Studien zu Misoprostol – MVI mit eingeschlossen –, dass eine höhere Dosis mit einer verkürzten Zeit bis zur vaginalen Entbindung, aber auch mit einer erhöhten Rate uteriner Überstimulation assoziiert ist (8, 17). Dennoch hatte das 200 µg MVI keinen signifikant ungünstigeren Effekt auf die Kaiserschnitttrate oder den neonatalen Ausgang im Vergleich mit DVI oder geringeren Dosierungen von Misoprostol (50 µg oder 100 µg MVI) (8, 15, 16, 18).

Im Vorfeld haben wir in einer Matched-Pair Kohortenstudie 200 µg MVI mit oralem Misoprostol bei 138 Frauen verglichen. Die Zeit von Einleitungsbeginn bis zur Geburt – unabhängig vom Geburtsmodus – war kürzer beim MVI, jedoch war in dieser Gruppe auch die Kaiserschnitttrate höher und der neonatale Ausgang schlechter (19). Nach diesen alarmierenden Ergebnissen wurde die Anwendung von MVI angepasst: die maximale Verweildauer wurde von 24 Stunden auf 10 Stunden verkürzt und Indikationen für das Entfernen des Vaginalinserts überarbeitet. In der vorliegenden Arbeit wird nun die Auswertung präsentiert, in der zwei aufeinanderfolgende Serien an Frauen eine Geburtseinleitung entweder durch die Standardbehandlung mit MVI (MVI in situ bis maximal 24 Stunden; MVI-24) erhielten oder mit angepassten Kriterien (MVI in situ bis maximal 10 Stunden; MVI-10).

Die Ergebnisse dieser Studie wurden in zwei Publikationen veröffentlicht. Die erste Publikation hat den Schwerpunkt primär bei der Zeitspanne von Einleitungsbeginn bis zur Geburt und der Kaiserschnitttrate. Die zweite Publikation vergleicht die Sicherheit der

Anwendung von MVI für die Mutter und das Kind und hier primär den Apgar-Wert nach fünf Minuten, den postnatalen arteriellen pH-Wert, die Rate an maternalen uterinen Tachysystolien und die Tokolyserate. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser beiden Studien zusammen erläutert.

2 Material und Methodik

Diese vergleichende Kohortenstudie wurde im Prenatalzentrum Level 1 in der Asklepios Klinik Barmbek (Hamburg, Deutschland) in der Zeit von Oktober 2014 bis Januar 2016 durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen Studienteilnehmerinnen eingeholt. Die Studie war durch das lokale Ethik - Komitee der Ärztekammer Hamburg geprüft und zugelassen (Nr. PV4803-2) und steht in Übereinstimmung mit den ethischen Standards der Deklaration von Helsinki von 1964 und späteren Verbesserungen. Alle Frauen dieser Studie erhielten 200 µg MVI. Die Einleitungskriterien waren eine Einlingsgravidität in Schädellage, ≥ 38 . Schwangerschaftswoche und ein modifizierter Bishopscore (mBS) ≤ 5 vor Einleitungsbeginn. Ausschlussgründe umfassten Überempfindlichkeit auf Prostaglandine, uterine Narben, Parität von mehr als fünf, Kontraindikation für eine vaginale Geburt oder Chorioamnionitis.

In der ersten Gruppe, MVI-24, erhielten die Frauen zur Geburtseinleitung MVI entsprechend der zugelassenen Kriterien wie sie im Beipackzettel beschrieben werden mit einer maximalen Verweildauer von 24 Stunden. Diese Kriterien stützen sich auf die EXPEDITE-Studie (15), welche zur Zulassung des MVI geführt hat. Das MVI wurde tief im hinteren Scheidengewölbe positioniert. Anschließend verblieben die Frauen 30 Minuten in Rückenlage. Eine kontinuierliche Kardiotokografie (CTG)-Überwachung lief 20 Minuten vor dem Einsetzen bis 45 Minuten nach dem Einsetzen, um fetalen Stress und/oder Wehen zu detektieren. Dafür wurde der FIGO-Score verwendet. Die zervikale Reife wurde mit den mBS beurteilt. MVI wurde nach den Rückholkriterien entfernt (Tabelle 1). Bei uteriner Überstimulation mit durchschnittlich mehr als fünf Kontraktionen pro 10 Minuten über drei aufeinanderfolgende 10-Minuten, kombiniert mit Auffälligkeiten der fetalen Herzfrequenz, wurde intravenös Fenoterolhydrobromid (Partusisten®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim am Rhein, Germany) als Tokolyse gespritzt. In dieser Gruppe wurde MVI spätestens nach 24 Stunden nach dem Einsetzen entfernt und es kam zu keinem erneuten Einsetzen von MVI.

Im Februar 2015 änderten wir die Anwendungskriterien. MVI wurde maximal 10 Stunden intravaginal belassen. Außerdem wurde es schon bei einem geringeren Geburtsfortschritt

entfernt als bei der MVI-24 Gruppe (Tabelle 1). Die Anwendungskriterien wurden angepasst nachdem sich der klinische Eindruck einer erhöhten Kaiserschnitttrate und eines schlechteren neonatalen Ausgangs im Vergleich zu oralem Misoprostol (Cytotec®, Pfizer Inc., New York, USA) in der Datenauswertung bestätigten (19). Nun wurden die Daten der zweiten Gruppe (MVI-10) mit den angepassten Anwendungskriterien gesammelt.

Tabelle 1: Rückholkriterien für die MVI-24 und die MVI-10 Gruppe

Rückholkriterien	MVI-24 Gruppe	MVI-10 Gruppe
Maximale Verweildauer <i>in situ</i>	24 Stunden	10 Stunden
Entfernung von MVI indiziert bei		
Regelmäßige Kontraktionen	Drei oder mehr Wehen pro zehn Minuten, welche mindestens 45 Sekunden andauerten	Ein oder mehr Wehen pro fünf Minuten, welche mindestens 45 Sekunden andauerten
Muttermundseröffnung	Und / oder bei komplett unabhängiger Wehenfrequenz	Und / oder bei komplett verstrichener Cervix oder Muttermundseröffnung $\geq 1\text{cm}$ unabhängig von der Wehenfrequenz
Weitere Eingriffe	Und / oder Zeichen fetaler bzw. maternaler Komplikationen, welche einer Intervention bedurften	Und / oder Zeichen fetaler bzw. maternaler Komplikationen, welche einer Intervention bedurften

In beiden Gruppen (MVI-24 und MVI-10) wurde, wenn MVI zu keinem Geburtsbeginn führte, weiter mit Oxytocin, vaginalem Dinoproston oder oralem Misoprostol eingeleitet. Wenn nötig wurde Oxytocin frühestens 30 Minuten nach Entfernung des MVI gegeben. Dinoproston oder Misoprostol wurden frühestens sechs Stunden nach Entfernung des MVI gegeben.

Primäre Endpunkte waren die Zeitspanne von der Einlage des MVI bis zur Geburt – unabhängig vom Geburtsmodus, die Kaiserschnitttrate, sowie der Apgar-Score nach fünf Minuten, der postnatale fetale arterielle pH-Wert, die Rate an maternalen uterinen Tachysystolie und die Tokolyserate.

Sekundäre Endpunkte waren die Rate der vaginalen Geburten, die Zeitspanne von MVI Einlage bis zur vaginalen Geburt, die Anzahl an Frauen welche zusätzliche

Prostaglandine oder Oxytocin erhielten, sowie Fetalblutuntersuchung unter Geburt, Differenz des maternalen Hämoglobinwertes vor und nach der Geburt und grünes Fruchtwasser. Der Anteil aller Geburten innerhalb von 48 Stunden wurde außerdem in einer post-hoc Analyse erfasst.

Die Daten wurden in der krankenhausinternen Datenbank für Geburten gesammelt, welche auch demografische und Basischarakteristika erfasste. Alle deskriptiven und statistischen Analysen wurden mit dem Programm IBM SPSS Statistics 22 (Armonk, New York, USA) berechnet. Der Vergleich zwischen beiden Gruppen bezüglich der Geburtsmodi (vaginal oder Kaiserschnitt) innerhalb von 48 Stunden, der Rate der Tokolyse, der fetalen Mikroblutuntersuchung und dem pH des fetal arteriellen Nabelschnurblutes wurde mit dem Chi-Quadrat-Test berechnet. Die Zeit bis zur vaginalen Geburt, mögliche Unterschiede des fetal arteriellen Nabelschnur-pHs nach vaginaler Geburt, die maternale Hämoglobindifferenz und der neonatale Ausgang wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, Log-Rank-Test, Grey's-Test oder dem t-Test für unabhängige Stichproben berechnet. Andere Resultate wurden mit dem Exakte Fisher-Test analysiert. Ein Alpha Fehler von $\alpha < 0,05$ gab statistische Signifikanz an.

Die univariate Analyse basierend auf dem Chi-Quadrat-Test oder dem Korrelationskoeffizient ermittelte unabhängige Faktoren, welche signifikant mit dem Geburtsmodus zusammenhängen. Diese Faktoren (mütterliches Alter, Ethnizität, BMI zur Zeit der Einleitung, Parität, Gestationsalter, Bishop Score und Geburtsgewicht) wurden in einem logistischen Regressionsmodell eingerechnet, um zu bestimmen ob die Medikation weiterhin einen signifikanten Einfluss auf den Geburtsmodus hat nachdem diese möglichen anderen Einflussfaktoren als Kovarianten herausgerechnet wurden.

Das Studienprotokoll, die Einwilligungserklärung und die Patientinneninformation wurden vom lokalen Ethikkomitee genehmigt (PV4803-2, 4. August 2015). Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Standards basierend auf der Deklaration von Helsinki und mit den Good Clinical Practice (GCP)-Guidelines des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) erstellt. Die Studie wurde über das internationale Studienregisternetzwerk ClinicalTrials.gov registriert (NCT03016208).

3 Ergebnisse

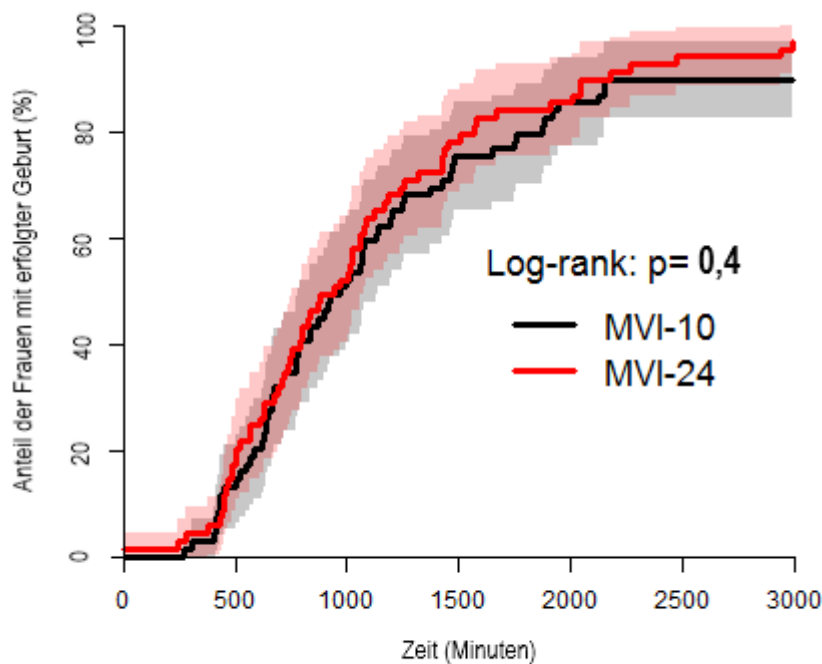
Insgesamt wurden 138 Frauen mit jeweils 69 Frauen in jeder Gruppe in dieser Studie eingeschlossen. Beide Gruppen (MVI-24 und MVI-10) hatten eine ähnliche Verteilung des durchschnittlichen mütterlichen Alters, Nationalität, Parität und Gestationsalter (Tabelle 2). Das mütterliche Durchschnittsalter war in beiden Gruppen 31 Jahre und etwa drei Viertel der Frauen waren Nullipara (MVI-24: 74%; MVI-10: 77%). Die Gründe für die Geburtseinleitung waren in beiden Gruppen ähnlich verteilt, außer dass mehr Frauen Diabetes und weniger Frauen Präeklampsie/Hypertonie in der MVI-24 Gruppe hatten als in der MVI-10 Gruppe. Bei allen außer bei vier Frauen in der MVI-24 (6%) und sieben Frauen in der MVI-10 Gruppe (10%) kam es zur Geburt innerhalb von 48 Stunden nach Start der Einleitung. Spätestens nach 78 Stunden war die letzte Geburt abgeschlossen.

Tabelle 2: Demografische Verteilung und Basischarakteristika

Eigenschaften	Misoprostol Vaginalinsert 24h Gruppe (n=69)	Misoprostol Vaginalinsert 10h Gruppe (n=69)
Mütterliches Alter (Jahre)	31.0 ± 6.0	31.1 ± 5.5
Nationalität		
Mittleuropäisch	56 (81.2)	54 (78.3)
Migrationshintergrund	13 (18.8)	15 (21.7)
Parität		
Nullipara	51 (74)	53 (77)
Parität ≥1	18 (26)	16 (23)
Schwangerschaftswoche	41.0 ± 1.3	40.6 ± 1.4
Gründe für die Einleitung *		
Terminüberschreitung (≥40 SSW)	34 (49.3)	35 (50.7)
Blasensprung	10 (14.5)	7 (10.1)
Diabetes	12 (17.4)	6 (8.6)
Oligohydramnion	11 (15.9)	9 (13.0)
Mütterliche Erschöpfung	7 (10.1)	6 (8.6)
Präeklampsie/Hypertension	4 (5.8)	9 (13.0)
Andere	16 (23.0)	16 (23.0)
BMI (kg/m ²)	30.8 ± 5.8	30.5 ± 5.5
Modifizierter Bishopscore	2.2 ± 1.6	2.5 ± 1.7
0	15 (21.0)	12 (16.9)
1	9 (12.9)	9 (13.0)
2	12 (17.7)	13 (19.5)
3	18 (25.8)	16 (23.4)
4	11 (16.1)	10 (14.3)
5	4 (6.5)	9 (13.0)

BMI: body mass index. SSW: Schwangerschaftswoche. Daten sind aufgelistet als Mittelwert ± Standardabweichung oder n (%). *Mehr als ein Grund war möglich.

Tabelle 3 listet die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte der Studie auf. Bei den primären Endpunkten gab es bei der medianen Zeitspanne von MVI-Einlage bis zur Geburt, unabhängig vom Geburtsmodus, keinen signifikanten Unterschied (MVI-24: 954 Minuten, 95%-Konfidenzintervall [KI]: 628-1431 Minuten; MVI-10: 969 Minuten, 95%-KI: 642-1479; $p=0,679$). Abbildung 1 zeigt die kumulative Inzidenz für die Zeit von MVI-Einlage bis zur Geburt in beiden Gruppen – unabhängig vom Geburtsmodus. Ebenfalls gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der medianen Zeit von MVI-Einlage bis zur vaginalen Geburt zwischen den beiden Gruppen (MVI-24: 1570 Minuten, 95%-KI: 791-„nicht auswertbar“; MVI-10: 1198 Minuten, 95%-KI: 674-4687; $p=0,131$).



n (MVI-10):	68	55	38	25	17	14	10	7	7	7
n (MVI-24):	66	52	35	22	15	11	7	5	4	3

Abbildung 1: Kumulative zeitabhängige Inzidenz aller Geburten innerhalb von 48 Stunden nach Geburtseinleitung. MVI-24 (rot); MVI-10 (schwarz). Rote und graue Schattierung zeigen das 95% Konfidenzintervall.

Abbildung 2 zeigt die kumulative Inzidenz für die Zeit von MVI-Einlage bis zur vaginalen Geburt oder Entbindung per Kaiserschnitt für beide Gruppen. Die Kaiserschnitttrate betrug 39,1% (27/69 Frauen) vs. 24,6% (17/69 Frauen) für MVI-24 bzw. MVI-10 ($p=0,100$). Bei

den Kaiserschnittentbindungen steigt die Kurve bei der MVI-24 Gruppe zunächst steiler an als in der anderen Gruppe. Das zeigt, dass in der MVI-24 Gruppe mehr Kaiserschnitte früher nach Einleitungsbeginn stattfanden als in der MVI-10 Gruppe. In beiden Gruppen war der Hauptgrund für eine Kaiserschnittentbindung Auffälligkeiten der kindlichen Herztöne (17/27 [63%] bzw. 10/17 [58,8%]). Der zweithäufigste Grund war eine prolongierte Eröffnung des Muttermundes oder ein Geburtsstillstand (6/27 [22,2%] bzw. 4/17 [23,5%]).

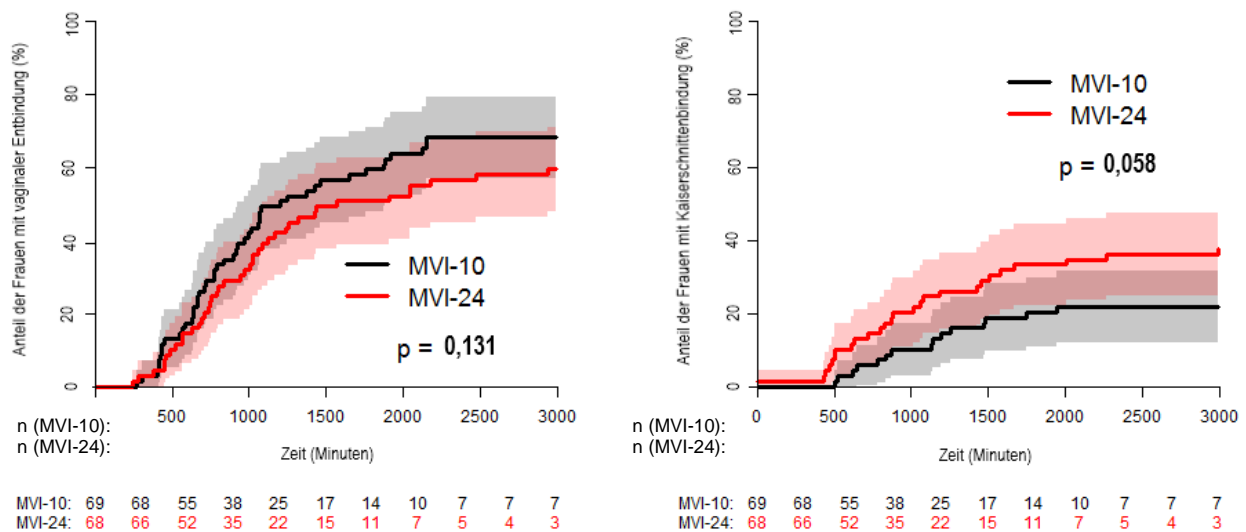


Abbildung 2: Kumulative zeitabhängige Inzidenz vaginaler Geburten (links) und Kaiserschnittentbindungen (rechts) innerhalb von 48 Stunden nach Geburtseinleitung. MVI-24 (rot); MVI-10 (schwarz). Rote und graue Schattierung zeigen das 95% Konfidenzintervall.

Die Überprüfung der möglichen Einflussfaktoren auf den Geburtsmodus (mütterliches Alter, Ethnizität, BMI zum Zeitpunkt der Einleitung, Parität, Gestationsalter, mBS und Geburtsgewicht) korrelierte nur die Parität signifikant mit dem Geburtsmodus ($r=0,235$; $p=0,006$). Die Parität und das jeweilige MVI-Protokoll (MVI-24 vs. MVI-10) wurden in ein logistisches Regressionsmodell eingefügt, um den Geburtsmodus vorauszuberechnen. Die zwei MVI-Protokolle hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Geburtsmodus bis auf den Effekt der Parität (p des Regressionsmodells $=0,056$; angepasster 95%-KI: 0,98-4,5).

Als primärer Endpunkt für die mütterliche Sicherheit wurde die Rate einer uterinen Tachysystolie untersucht. Diese trat signifikant häufiger in der MVI-24 Gruppe auf (33/69 [47,8%]) als in der MVI-10 Gruppe (14/55 [25,5%]; $p=0,001$; relatives Risiko (RR): 2,357; 95%-KI:1,389-3,999). Zudem wurde eine Tokolyse bei uteriner Tachysystolie signifikant häufiger in der MVI-24 Gruppe (18/69 [26,1%]) als in der MVI-10 Gruppe benötigt (8/69 [11,6%]; $p=0,049$; relatives Risiko (RR): 2,250; 95%-KI:1,049-4,826).

Als primären Endpunkt für die fetale/neonatale Sicherheit wurde der Apgar-Score nach fünf Minuten untersucht. Er war unabhängig vom Geburtsmodus signifikant geringer in der MVI-24 Gruppe ($9,64\pm 0,71$ SD) als in der MVI-10 Gruppe ($9,87\pm 0,34$ SD; $p=0,016$). Ein Wert ≤ 7 nach fünf Minuten trat nur in der MVI-24 Gruppe (2/69 [2,9%]) auf, während es hierzu keinmal in der MVI-10 Gruppe kam ($p=0,496$).

Die Ergebnisse des postnatalen arteriellen Nabelschnur-pHs wurden in drei Gruppen aufgeteilt: (1) $\text{pH} \geq 7,20$, (2) $\text{pH} 7,10-7,19$ und (3) $\text{pH} \leq 7,09$. Ein normaler pH-Wert $\geq 7,20$ trat bei 69,6% (48/69) in der MVI-24 Gruppe bzw. 79,7% (55/69) in der MVI-10 Gruppe auf. Ein pH-Wert $< 7,10$ wurde nur in der MVI-24 Gruppe (3/69 [4,3%]) gemessen, während es hierzu keinmal in der MVI-10 Gruppe kam. Der mittlere arterielle Nabelschnur-pH nach vaginaler Geburt (\pm Standardabweichung [SD]) war $7,22\pm 0,09$ in der MVI-24 Gruppe und $7,26\pm 0,09$ in der MVI-10 Gruppe ($p=0,056$).

Drei Notkaiserschnitte fanden in der MVI-24 Gruppe statt (3/69 [4,3%]) während es zu keinem in der MVI-10 Gruppe kam. Gründe für den Notkaiserschnitt waren eine terminale Bradykardie, fetale Azidose (pH der Mikroblooduntersuchung 7,15) und eine Bradykardie in der Eröffnungsperiode, welche sich nicht tokolytisch beheben ließ.

Die mütterliche Hämoglobin-Differenz vor und nach der Geburt war 1,6g/dl in der MVI-24 Gruppe und 1,3g/dl in der MVI-10 Gruppe ($p=0,178$).

Insgesamt mussten 10 Neugeborene auf die neonatale Intensivstation verlegt werden. Gründe für diese Verlegung waren ein neonataler Ikterus (MVI-24: n=3; MVI-10: n=1), eine Sepsis (MVI-24: n=3; MVI-10: n=0), fetaler Distress (MVI-24: n=1; MVI-10: n=1) und ein Geburtsgewicht <3. Perzentile (MVI-24: n=0; MVI-10: n=1). Es kam zu keinem fetalen, neonatalen oder maternalen Tod.

Eine zusätzliche Einleitung mit Prostaglandinen wurde in der MVI-24 Gruppe signifikant weniger gebraucht als bei MVI-10 (4/69 [5,8%] vs. 13/69 [18,8%]; $p=0,036$; RR: 0,31 [95%-KI: 0,106-0,897]). Entsprechend wurde auch Oxytocin vorgeburtlich weniger in der MVI-24 Gruppe gegeben als bei MVI-10 (21/69 [30,4%] vs. 35/69 [50,7%]; $p=0,024$; RR: 0,60 [95%-KI: 0,392-0,919]).

Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Episiotomie-Rate, beim Auftreten von grünem Fruchtwasser und bei der Fetalblutanalyse sub partu.

Ein Überblick über die Häufigkeit der oben beschriebenen maternalen und fetalen/neonatalen Ereignisse ist in Abbildung 3 zu sehen.

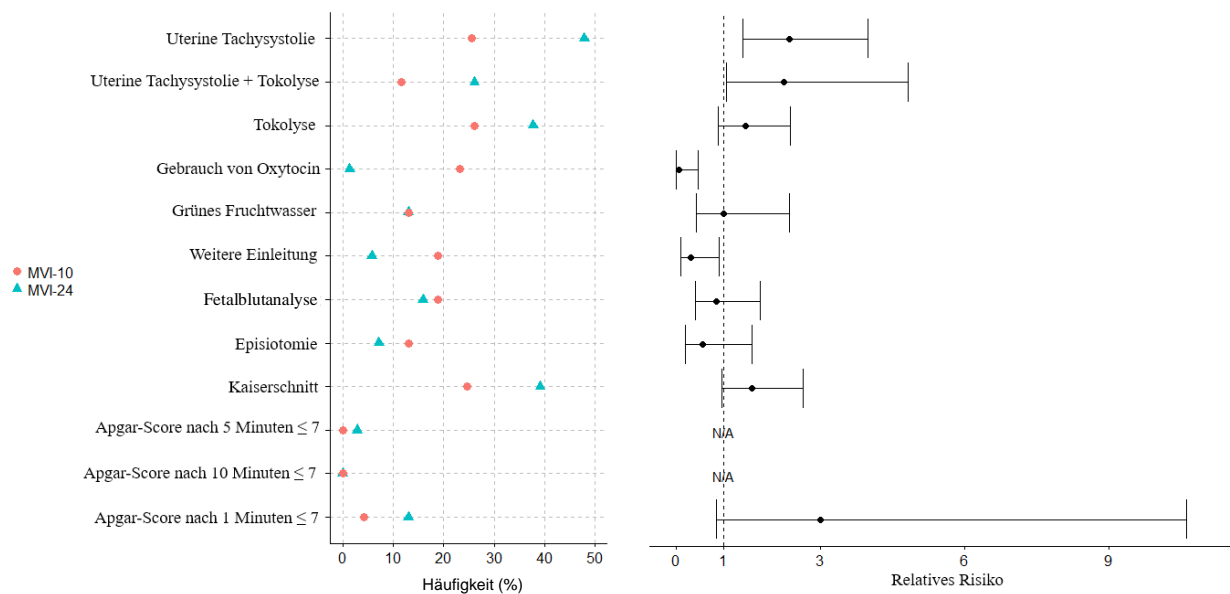


Abbildung 3: Häufigkeit von verschiedenen Ereignissen anteilig an der jeweiligen Gesamtgruppe (MVI-10 [rot] bzw. MVI-24 [blau]) in Prozent nach Einleitung mit MVI links. Entsprechendes relatives Risiko mit dem 95% Konfidenz-Intervall rechts. N/A - Nicht analysiert

Tabelle 3: Primäre und sekundäre Endpunkte nach Geburtseinleitung mit MVI-24 und MVI-10

Parameter	Misoprostol Vaginalinsert – 24h	Misoprostol Vaginalinsert – 10h	p-Wert	Effektstärke	95% KI
Zeit von Einleitungsbeginn bis zur Geburt [min]					
Alle Geburten	954 (628 - 1431)	969 (642 -1479)	0,679	na	na
Vaginale Entbindungen	1570 (791, na)	1198 (674 - 4687)	0,131	na	na
Kaiserschnitte	27 (39,1)	17 (24,6)	0,100	RR = 1,588	0,957 – 2,637
Notkaiserschnitte	3 (4,3)	0 (0,0)	0,245		
Uterine Tachysystolie	33 (47,8)	14 (25,5)	0,001*	RR = 2,357	1,389 – 3,999
Uterine Tachysystolie & Tokolyse	18 (26,1)	8 (11,6)	0,049*	RR = 2,250	1,049 – 4,826
Tokolyse	26 (37,7)	18 (26,1)	0,201	RR = 1,444	0,876 – 2,381
Weitere Geburtseinleitung	4 (5,8)	13 (18,8)	0,036*	RR = 0,308	0,106 – 0,897
Apgar-Score					
Alle Geburten	8,64 ± 1,12	8,94 ± 1,12	0,057	na	na
Eine Minute					
Vaginale Entbindungen	8,79 ± 0,84	8,94 ± 0,75	0,344	na	na
<7	9 (13,0)	3 (4,3)	0,128	RR = 3,000	0,848 – 10,611
Alle Geburten	9,64 ± 0,71	9,87 ± 0,34	0,016*	na	na
Fünf Minuten					
Vaginale Entbindungen	9,69 ± 0,52	9,87 ± 0,35	0,064	na	na
<7	2 (2,9)	0 (0,0)	0,496	na	na
Alle Geburten	9,93 ± 0,26	9,97 ± 0,17	0,248	na	na
Zehn Minuten					
Vaginale Entbindungen	9,98 ± 0,15	9,98 ± 0,15	0,880	na	na
Fetale Mikrolutuntersuchung	11 (15,9)	13 (18,8)	0,823	RR = 0,846	0,408 – 1,756
pH der Nabelschnurarterie postpartal nach Kategorien			0,154	na	na
> 7,20	48 (69,6)	55 (79,7)	na	na	na
7,10-7,19	18 (26,1)	14 (20,3)	na	na	na
< 7,09	3 (4,3)	0 (0,0)	na	na	na
pH der Nabelschnurarterie postpartal					
Alle Geburten	7,25 ± 0,09	7,27 ± 0,08	0,176	na	na
Vaginale Entbindungen	7,22 ± 0,09	7,26 ± 0,09	0,056	na	na
Geburtsgewicht [g]	3436 ± 495	3501 ± 473	0,435	na	na
Grünes Fruchtwasser	9 (13,0)	9 (13,0)	1,000	RR = 1,000	0,422 – 2,367
Episiotomie	5 (7,2)	9 (13,0)	0,399	RR = 0,556	0,196 – 1,573
Hämoglobindifferenz vor & nach der Geburt [g/dL]					
Alle Geburten	1,6 ± 1,4	1,3 ± 1,1	0,178	na	na
Vaginale Entbindungen	1,5 ± 1,4	1,3 ± 1,2	0,442	na	na

* = statistisch signifikant (p < 0.05); na = nicht auswertbar; RR = relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall

Angabe der Daten als Median (95% KI) oder n (%) oder Median ± Standardabweichung

Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte nach Geburtseinleitung mit MVI-24 bzw. MVI-10

5 Diskussion

Im Vorfeld haben wir in einer Matched-Pair Kohortenstudie 69 Frauen, die mit MVI entsprechend der vom Hersteller vorgeschriebenen Kriterien eingeleitet wurden (MVI-24), mit ebenfalls 69 Frauen, die mit oralem Misoprostol eingeleitet wurden, verglichen (19). Dabei zeigte sich, dass MVI im Vergleich zu oralem Misoprostol zwar signifikant die Zeit von Beginn der Einleitung bis zu Geburt verkürzte, jedoch waren wir besorgt, dass es in der MVI Gruppe zu einer erhöhten Kaiserschnitttrate und einem schlechteren neonatalen Ausgang kam (19). Daraufhin veränderten wir die Anwendungskriterien für die Geburtseinleitung mit MVI (MVI-10). Dabei wurde die maximale Verweildauer auf 10 Stunden reduziert, weil wir beobachteten, dass eine Zunahme der Kaiserschnitttrate oft nach einer Verweildauer von 10-12 Stunden auftrat. Nun verglichen wir die Zeit von Beginn der Geburtseinleitung bis zur Geburt, die Kaiserschnitttrate, sowie maternalen und fetalen/neonatalen Ausgang der neuen Kohorte (MVI-10) mit den zuvor gesammelten Daten in der MVI-24 Gruppe.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen MVI-24 und MVI-10 in der Zeit von Beginn der Einleitung bis zur Geburt (etwa 16 Stunden in beiden Gruppen und einem Unterschied im Median von nur 14 Minuten). Allerdings brauchten in der MVI-24 Gruppe signifikant weniger Frauen eine zusätzliche Einleitung mit Prostaglandinen oder Oxytozin. Und obwohl wir nicht den Grenzwert für eine statistische Signifikanz erreichten, zeigte sich dennoch ein nennenswerter Unterschied in der Kaiserschnitttrate mit einem deutlich höheren Anteil in der MVI-24 Gruppe vs. MVI-10 (39,1% vs. 24,6%). Die häufigste Indikation für einen Kaiserschnitt war in beiden Gruppen ein pathologisches CTG. Drei Cito Sectiones in der MVI-24 Gruppe waren wahrscheinlich das Resultat einer starken uterotonischen Wirkung des Misoprostols. Das Fehlen eines solchen Ereignisses in der MVI-10 Gruppe ist am ehesten durch eine insgesamt reduzierte Dosis an Misoprostol und eine größere Erfahrung im Umgang mit MVI zu erklären (die Daten beider Gruppen wurden jeweils fortlaufend und nicht parallel erhoben). Die Rate uteriner Tachysystolie mit benötigter Tokolyse war signifikant höher bei MVI-24 vs. MVI-10, was durch eine höhere Exposition mit Misoprostol in der MVI-24 Gruppe erklärt werden kann.

Es kam zu einem schlechteren neonatalen Ausgang in der MVI-24 Gruppe vs. MVI-10. Ein postnataler arterieller Nabelschnur-pH $\leq 7,09$ wurde häufiger in der MVI-24 Gruppe gemessen. Auch der Mittelwert war insgesamt niedriger in der MVI-24 Gruppe. Dazu passend war der mittlere Apgar-Score nach fünf Minuten signifikant niedriger in der MVI-24 Gruppe im Vergleich zu der MVI-10 Gruppe, was zu der Vermutung führt, dass die Erholungsphase für Neugeborene kürzer in der MVI-10 Gruppe ist. Die zwei Neugeborenen, die einen Apgar-Score ≤ 7 nach fünf Minuten in der MVI-24 Gruppe hatten, erholten sich ohne zusätzliche Hilfe.

Die Interpretation dieser Studienergebnisse ist wegen einer relativ kleinen Anzahl an inkludierten Frauen limitiert. Klinische Daten, welche verschiedenen Anwendungsprotokolle für MVI untersuchen, gibt es kaum. Vorangegangene Studien haben verschiedene Dosierungen von MVI verglichen und gezeigt, dass eine geringere Dosierung an Misoprostol weniger häufig zu maternalen, fetalen oder neonatalen Nebenwirkungen führt (13, 18, 20). Eine Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass die zwei Anwendungsprotokolle für MVI nicht parallel, sondern konsekutiv durchgeführt wurden. Daher konnte die klinische Erfahrung mit dem neu eingeführten MVI zunehmen, sodass in der ersten Kohorte (MVI-24) die Erfahrung geringer war als in der zweiten (MVI-10). Außerdem veränderten wir gleichzeitig drei Variablen für die Anwendungsdauer von MVI für die MVI-10 Gruppe: (1) maximale Verweildauer von MVI in situ (Senkung von 24 auf 10 Stunden); (2) die Frequenz der Kontraktionen (von drei oder mehr Kontraktionen in zehn Minuten zu einer oder mehr Kontraktionen in fünf Minuten); und (3) Muttermundseröffnung (von 4 cm Eröffnung auf entweder komplett verstrichen oder mindestens 1 cm geöffnet). Daher ist unklar, ob nur die Kombination dieser Veränderungen zu den veränderten Resultaten geführt hat, oder ob nur eine dieser Veränderungen die Resultate beeinflusst hat.

Trotz der relativ kleinen Gruppe an Patientinnen in dieser Studie zeigen die Daten eine Verbesserung des maternalen und fetalen Ausgangs, wenn man die veränderten Anwendungskriterien für MVI befolgt. Es resultiert eine hohe klinische Relevanz dieser Resultate.

Zudem hebt diese Studie die Bedeutung einer vorsichtigen Anwendung von MVI zur Geburtseinleitung hervor. Die aktuelle Leitlinie der Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bevorzugt MVI gegenüber Misoprostol Tabletten-Bruchstücken zur Geburtseinleitung von Frauen mit Diabetes, Präeklampsie oder Hypertonus (ohne fetale Wachstumsretardierung) wegen fehlender Standardisierung (Dosis und Häufigkeit der Anwendung) bei den Misoprostol Tabletten-Bruchstücken (21). Wichtig ist, dass MVI nur zur Geburtseinleitung verwendet wird, wenn ein erfahrenes Team im Hintergrund ist, dass eine Geburt mit uteriner Tachysystolie mit Effekt auf die fetalen Herztöne betreuen kann und die Möglichkeit hat eine Cito Sectio durchzuführen. Sollte es zu einer uterinen Tachysystolie kommen, sollte MVI sofort gezogen werden und ein CTG sollte kontinuierlich die fetalen Herztöne überwachen (21-23). Die Halbwertszeit von Misoprostol beträgt 30-45 Minuten (11, 14) und daher wird die Zeit bis zum Abklingen der uterinen Tachysystolie länger sein als bei PGE2 (Dinoproston) (15, 16). Außerdem sollte MVI nur bei Frauen ohne Kontraindikationen verwendet werden. Kontraindikationen sind u.a. der Verdacht oder Nachweis fetaler Auffälligkeiten, welche grünes Fruchtwasser oder ein suspektes CTGs einschließen (14, 21).

Studien haben gezeigt, dass MVI ein effektives Mittel zur Geburtseinleitung ist (24-26). Neben der Effektivität ist jedoch auch die Nebenwirkungsrate für Mutter und Kind von großer Bedeutung. Orales und vaginales Misoprostol sind effizient, aber sind auch mit einer erhöhten Rate an uterinen Überstimulationen und grünem Fruchtwasser im Vergleich zu Placebo assoziiert (10, 12). In der vorrausgegangenen Studie zeigte ein Vergleich von MVI-24 zu oralem Misoprostol eine signifikant kürzere Zeit bis zur Geburt, jedoch auch signifikant mehr uterine Tachysystolien mit Tokolyse, eine erhöhte Kaiserschnitttrate und einen schlechteren neonatalen Ausgang (19). Diese Ergebnisse wurden ebenfalls von anderen Studien bestätigt (26-29). Zudem äußerte die Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte „Swissmedic“ Bedenken zu MVI bezüglich des gehäuften Auftretens von Tachysystolien und eines herabgesetzten Erfolges in der Behandlung durch Tokolyse (30). Auch Alfirevic et al. 2016 bestätigte eine erhöhte Rate uteriner Tachysystolien nach Gabe von Misoprostol und eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen Apgar-Score <7 nach fünf Minuten beim Vergleich von MVI zu anderen Methoden der Prostaglandin Anwendung.

Allerdings wurden die geringen Apgar-Werte in weniger als einem Drittel der Studien erwähnt, welche in der Meta-Analyse eingeschlossen waren (31).

Zukünftige Vergleiche verschiedener MVI-Protokolle für eine Geburtseinleitung sollten idealer Weise ein randomisiertes, prospektives und doppel-blind Design haben, das die Anwendung von zwei oder mehr verschiedenen MVI Einleitungskriterien untersucht. Allerdings war eine doppel-blind-Anwendung in dieser Studie wegen offensichtlich unterschiedlicher Protokolle nicht anwendbar.

Insgesamt ist Misoprostol eine hoch effektive uteruswirksame Substanz, die jedoch auch maternale und perinatale Nebenwirkungen verursachen kann. Deshalb war eine Untersuchung der Effektivität und der Nebenwirkungen nach angepassten Anwendungskriterien wichtig. Diese Daten zeigen, dass MVI ähnlich effektiv ist für die Einleitung der Geburt in der Gruppe mit der ursprünglichen Anwendung (MVI-24 Gruppe) wie in der Gruppe nach veränderter Anwendungskriterien (MVI-10 Gruppe). In der Gruppe mit den angepassten Anwendungskriterien (MVI-10 Gruppe) zeigte sich eine Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen, was eine Verbesserung für die Sicherheit für Mutter und Neugeborenes bedeutet, während der positive uteruswirksame Effekt bestehen bleibt.

6 Literaturverzeichnis

1. WH O. WHO recommendations for induction of labor. 2011 [Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en/].
2. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2017;66(1):1.
3. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, Wilson EC. Births: final data for 2009. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2011;60(1):1-70.
4. 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. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. 2014.
5. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: final data for 2013. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. 2015;64(1):1-68.
6. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. Lancet. 2006;368(9542):1164-70.
7. Cubal A, Carvalho J, Ferreira MJ, Rodrigues G, Carmo OD. Value of Bishop score and ultrasound cervical length measurement in the prediction of cesarean delivery. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2013;39(9):1391-6.
8. Stephenson ML, Hawkins JS, Powers BL, Wing DA. Misoprostol vaginal insert for induction of labor: a delivery system with accurate dosing and rapid discontinuation. Women's health. 2014;10(1):29-36.
9. H. Schneider PH, K.T.M. Schneider. Die Geburtshilfe 2003.
10. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(10):CD000941.
11. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. Postgrad Med J. 1988;64 Suppl 1:60-77.
12. Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;6:CD001338.
13. Ewert K, Powers B, Robertson S, Alfirevic Z. Controlled-release misoprostol vaginal insert in parous women for labor induction: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2006;108(5):1130-7.
14. Ferring. Misodel Summary of Produce Characteristics 2014 [Available from: <https://www.ferring.de/assets/Bilddaten-und-verlinkte-Dateien-www.ferring.de/Arzneimittel/MISODEL-200-Mikrogramm/FG004705-Produktmonografie-MISODEL.pdf>].
15. Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2013;122(2 Pt 1):201-9.
16. Rugarn O, Tipping D, Powers B, Wing DA. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2017;124(5):796-803.
17. Patte C, Deruelle P. A critical appraisal of the misoprostol removable, controlled-release vaginal delivery system of labor induction. International journal of women's health. 2015;7:889-99.
18. Wing DA, Misoprostol Vaginal Insert C. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2008;112(4):801-12.

19. Doebert M, Brandstetter A, Henrich W, Rawnaq T, Hasselbeck H, Doebert T, Hinkson L, Schwaerzler P. The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labour induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study. *Journal of perinatal medicine*. 2018.
20. Wing DA, Miller H, Parker L, Powers BL, Rayburn WF, Misoprostol Vaginal Insert Miso-Obs I. Misoprostol vaginal insert for successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(3):533-41.
21. Surbek D HI, Irion O, Zimmermann R, Vial Y Misodel® und Misoprostol (off-label) und zur Geburtseinleitung [Available from: http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/49_Misodel_und_Misoprostol__off-label__zur_Geburtseinleitung_ersetzt_No_38.pdf.
22. Leduc D AB, L L, J D. Clinical Practice Obstetrics Committee SOGC Clinical Practice Guideline. Induction of Labour. No 296 2013 [Available from: https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/08/September2013-CPG296-ENG-Online_REV-D.pdf.
23. Excellence NlfHaC. Induction of Labour. NICE clinical guideline 70: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70>
24. Jagielska I, Kazdepka-Zieminska A, Tyloch M, Soponska-Brzozczyk P, Nowak K, Dziedzic D, Dzikowska E, Grabiec M. Obstetric outcomes of pre-induction of labor with a 200 mug misoprostol vaginal insert. *Ginekol Pol*. 2017;88(11):606-12.
25. Bolla D, Weissleder SV, Radan AP, Gasparri ML, Raio L, Muller M, Surbek D. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):149.
26. Wallstrom 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 administrated solution of misoprostol for the induction of labour in primiparous term pregnant women: a randomised controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2019;126(9):1148-55.
27. Hokkila E, Kruit 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 obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2019;98(8):1032-9.
28. Schmidt M, Neophytou M, Hars O, Freudenberg J, Kuhnert M. Clinical experience with misoprostol vaginal insert for induction of labor: a prospective clinical observational study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;299(1):105-12.
29. Redling K, Schaedelin S, Huhn EA, Hoesli I. Efficacy and safety of misoprostol vaginal insert vs. oral misoprostol for induction of labor. *Journal of perinatal medicine*. 2019;47(2):176-82.
30. HPC. Misodel® Vaginal-Insert (Misoprostol): swiss medic 2017 2017 [Available from: <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/health-professional-communication--hpc-/archive/hpc---misodel--vaginal-insert--misoprostol-.html>.
31. 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):1-584.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Aleke Brandstetter, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effektivität und Sicherheit von Misoprostol Vaginalinsert im Vergleich zwischen zugelassener und modifizierter Anwendung / Comparison of the effectivity and safety of misoprostol vaginal insert using standard versus adjusted retrieval criteria“ 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 Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; 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

Unterschrift

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Aleke Brandstetter hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

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

- Erstautorenschaft
- Ich habe eigenständig eine Literaturrecherche zum Thema Geburtseinleitung, insbesondere zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen durchgeführt und relevante Studien zusammengetragen.
- Im Vorfeld wurde zunächst unter der Betreuung von Prof. Dr. Peter Schwärzler das Ziel dieser Studie besprochen. Dabei habe ich aktiv Vorschläge für die primären und sekundären Endpunkte dieser Studie gemacht. Danach wurde Prof. Dr. Wolfgang Henrich für die weitere Planung mit einbezogen.
- Den Ethikantrag (Nr. PV4803-2) habe ich mit verfasst. Er wurde von Prof. Dr. Peter Schwärzler überarbeitet.
- Die schriftliche Einwilligungserklärung für die Patientin wurde von mir verfasst.
- Die für die Durchführung dieser Studie benötigten Daten wurden überwiegend von mir unter Zuarbeit von Moritz Döbert aus der Datenbank der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg und aus aktuellen Patientinnenakten bzw. bereits archivierten Akten zusammengetragen. Diese Rohdaten wurden pseudonymisiert in einer Exceltabelle gesammelt und SPSS-konform überarbeitet. Bei der statistischen Auswertung habe ich Unterstützung von Hendrik Hasselbeck, Timm Döbert und Kyle Raymond (Statistiker bei Ferring Pharmaceuticals) erhalten.
- Die primären und sekundären Endpunkte habe ich in Tabelle 1 der Publikation zusammengetragen.
- Für die Grafik 1 der Publikation erhielt ich statistische Hilfe von Timm Döbert und Kyle Raymond, jedoch wurde sie nach meinen Wünschen erstellt und überarbeitet.
- Einleitung, Methodik, Resultate wurden von mir verfasst und nach Feedback aller Autoren von mir überarbeitet.
- Eine kritische Diskussion der Resultate erfolgte im Team und wurde von mir verfasst und ebenfalls nach Feedback aller Autoren von mir überarbeitet.
- Eine sprachliche Überarbeitung erfolgte durch Celia J. Parkyn (Medical Writer).
- Alle Autoren revidierten die abschließende Version des Manuskripts und willigten in die Veröffentlichung in dieser Form ein.

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

- Geteilte Erstautorenschaft mit Moritz Döbert
- Ich habe eigenständig eine Literaturrecherche zum Thema Geburtseinleitung, insbesondere zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen durchgeführt und relevante Studien zusammengetragen.
- Im Vorfeld wurde zunächst unter der Betreuung von Prof. Dr. Peter Schwärzler und Moritz Döbert das Ziel dieser Studie besprochen. Dabei habe ich aktiv Vorschläge für die primären und sekundären Endpunkte dieser Studie gemacht. Danach wurde Prof. Dr. Wolfgang Henrich für die weitere Planung mit einbezogen.
- Den Ethikantrag (Nr. PV4803-2) habe ich mit verfasst. Er wurde von Prof. Dr. Peter Schwärzler überarbeitet.
- Die schriftliche Einwilligungserklärung für die Patientin wurde von mir verfasst.
- Die für die Durchführung dieser Studie benötigten Daten wurden von mir und Moritz Döbert aus der Datenbank der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg und aus aktuellen Patientinnenakten bzw. bereits archivierten Akten zusammengetragen. Diese Rohdaten wurden pseudonymisiert in einer Exceltabelle gesammelt und SPSS-konform überarbeitet. Bei der statistischen Auswertung habe ich Unterstützung von Moritz Döbert, Hendrik Hasselbeck, Timm Döbert und Kyle Raymond (Statistiker bei Ferring Pharmaceuticals) erhalten.
- Die primären und sekundären Endpunkte habe ich im Austausch mit Moritz Döbert in Tabelle 3 der Publikation zusammengetragen. Tabelle 2 haben wir beide zusammen erstellt. Tabelle 1 wurde von Moritz Döbert erstellt und von mir mitbeurteilt.
- Für die Grafiken der Publikation erhielt ich statistische Hilfe von Timm Döbert und Kyle Raymond.
- Einleitung, Methodik, Resultate wurden zu gleichen Teilen von mir und Moritz Döbert verfasst und nach Feedback aller Autoren von uns beiden überarbeitet.
- Eine kritische Diskussion der Resultate erfolgte im Team und wurde von mir und Moritz Döbert verfasst und ebenfalls nach Feedback aller Autoren von uns beiden überarbeitet.
- Eine sprachliche Überarbeitung erfolgte durch Celia J. Parkyn (Medical Writer).
- Alle Autoren revidierten die abschließende Version des Manuskripts und willigten in die Veröffentlichung in dieser Form ein.

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

- Zweitautorenschaft
- Ich habe eigenständig eine Literaturrecherche zum Thema Geburtseinleitung, insbesondere zur Geburtseinleitung mit Prostaglandinen durchgeführt und relevante Studien zusammengetragen.
- Im Vorfeld wurde primär von Prof. Dr. Peter Schwärzler und Moritz Döbert das Ziel dieser Studie besprochen. Danach wurde Prof. Dr. Wolfgang Henrich für die weitere Planung mit einbezogen.
- Den Ethikantrag (Nr. PV4803-2) habe ich mit verfasst. Er wurde von Prof. Dr. Peter Schwärzler überarbeitet.

- Die schriftliche Einwilligungserklärung für die Patientin wurde von mir verfasst.
- Die für die Durchführung dieser Studie benötigten Daten wurden von mir und Moritz Döbert aus der Datenbank der Asklepios Klinik Barmbek in Hamburg und aus aktuellen Patientinnenakten bzw. bereits archivierten Akten zusammengetragen. Diese Rohdaten wurden pseudonymisiert in einer Exceltabelle gesammelt und SPSS-konform überarbeitet. Bei der statistischen Auswertung habe ich Moritz Döbert, Hendrik Hasselbeck, Timm Döbert unterstützt.
- Ich unterstützte Moritz Döbert bei der Überarbeitung des Manuskripts.
- Alle Autoren revidierten die abschließende Version des Manuskripts und willigten in die Veröffentlichung in dieser Form ein.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

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

Die Publikation ist urheberrechtlich geschützt und kann daher in meiner Arbeit nicht veröffentlicht werden.

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

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

Die Publikation ist urheberrechtlich geschützt und kann daher in meiner Arbeit nicht
veröffentlicht werden.

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

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

Die Publikation ist urheberrechtlich geschützt und kann daher in meiner Arbeit nicht veröffentlicht werden.

Lebenslauf

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

Publikationsliste

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., 2017

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

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei der Vollendung meiner Promotion geholfen haben. Ein ganz besonderer Dank geht an folgende Personen:

Prof. Dr. Peter Schwärzler danke ich für die Möglichkeit meine Promotionsarbeit an der Asklepios Klinik Barmbek durchführen zu dürfen.

Moritz Döbert danke ich sehr für die unkomplizierte Art jeder Zeit die Promotionsarbeit besprechen zu können.

Prof. Dr. Wolfgang Henrich danke ich sehr für die Übernahme als Betreuer meiner Promotion.

Hendrik Hasselbeck und Timm Fabian Döbert danke ich sehr für die Unterstützung bei statistischen Fragen und der Ausarbeitung der Grafiken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinem Mann und meinen beiden Kindern, die mir die Freiräume geschaffen haben, diese Arbeit abschließen zu können.