

UNIwersytet JANA KOCHANOWSKIEGO W KIELCACH
COLLEGIUM MEDICUM

lek. Jakub Młodawski

Praca doktorska stanowiąca cykl publikacji pt.

**Indukcja porodu w grupie pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy
– ocena wyników położniczych w kontekście zastosowanej metody
preindukcji.**

Rozprawa doktorska
napisana pod kierunkiem
dr. hab. n. med. Marka
Sikorskiego, prof. UJK
Promotor pomocniczy:
dr n. med. Piotr Niziurski

Praca przyjęta pod względem
merytorycznym i formalnym w formie
papierowej i elektronicznej

.....

/data i podpis promotora/

Kielce 2022

Podziękowania

Serdecznie dziękuję mojej kochanej żonie Marcie, która jest moim wsparciem życiowym i naukowym. Dziękuję za pomoc w przeprowadzaniu badań i publikacji artykułów, a także pomoc w opiece nad naszymi cudownymi dziećmi w czasie, gdy byłem skupiony na pracy naukowej.

Dziękuję wszystkim współautorom opublikowanych artykułów, którzy swoim wkładem przyczynili się do powstania tej rozprawy, będącej zwieńczeniem mojej kilkuletniej pracy.

Dziękuję świętej pamięci Profesorowi Wojciechowi Rokicie, przy którym stawiałem pierwsze kroki w swojej pracy naukowej i klinicznej, a także dr. n. med. Grzegorzowi Świerczowi, obecnemu kierownikowi Kliniki Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, gdzie przeprowadzane były wszystkie badania. Chciałbym również podziękować całemu personelowi zatrudnionemu w Klinice, w której pracuję, za dzielenie się swoją wiedzą i doświadczeniem.

Dziękuję mojemu promotorowi Profesorowi Markowi Sikorskiemu oraz promotorowi pomocniczemu dr. n. med. Piotrowi Niziurskiemu za cenny wkład w rozwój niniejszej pracy i ostateczny kształt przedstawionego komentarza do cyklu publikacji.

Spis treści

1) Komentarz do cyklu publikacji	4
2) Piśmiennictwo	16
3) Publikacje:	
3.1. Publikacja: „ <i>Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study</i> ”	19
3.1.1. Tłumaczenie na język polski.....	24
3.2. Publikacja: „ <i>Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction – single center retrospective observational study of obstetrical outcome</i> ”	32
3.2.1. Tłumaczenie na język polski.....	36
3.3. Publikacja: „ <i>Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome</i> ”	48
3.3.1. Tłumaczenie na język polski.....	54
4) Streszczenie w języku polskim	66
5) Streszczenie w języku angielskim	68
6) Zgoda komisji bioetycznej na przeprowadzenie badań.....	70
7) Analiza bibliometryczna publikacji autora.....	72
8) Zgody współautorów na wykorzystanie publikacji w rozprawie doktorskiej.....	75

1. Komentarz do cyklu publikacji

Indukcja porodu (IOL – *induction of labour*) dotyczy ok. 20% kobiet ciężarnych na świecie (1). Częstość wykonywania tej procedury znacznie różni się w zależności od regionu świata i jest najmniejsza w krajach Afryki Subsaharyjskiej ze średnim odsetkiem 4,4% (2). Obecnie ciągle obserwujemy trend wzrostowy liczby wykonywanych procedur i jest on najbardziej widoczny w krajach rozwiniętych. W Stanach Zjednoczonych odsetek pacjentek ciężarnych, u których wykonywano indukcję porodu, wzrósł z 9,5% w 2010 roku do 29,4% w 2019 roku (3). W najbliższych latach można się spodziewać utrzymania tego trendu. Jednym z powodów może być wynik badania ARRIVE (4) opublikowanego w sierpniu 2019 w „New England Journal of Medicine” (NEJM). Badanie miało na celu ocenić zasadność indukcji porodu po ukończonym 39. tygodniu ciąży wśród pierwiastek w ciąży niskiego ryzyka, miało charakter wieloośrodkowy z losowym doбором próby. Pacjentki w 38. tygodniu ciąży były randomizowane do jednej z dwóch grup: grupa badana, w której odbywała się indukcja porodu pomiędzy 39. tygodniem + 0 dni a 39. tygodniem + 4 dni oraz grupa kontrolna, w której przeprowadzane były postępowania wyczekujące, a w przypadku braku rozpoczęcia spontanicznego porodu do 40. tygodnia i 5. dnia proponowana była indukcja porodu (w przypadku braku zgody pacjentki i braku samoistnego rozpoczęcia porodu maksymalny wiek ciążowy przeprowadzania IOL to 42 tygodnie i 2 dni). Pierwotnym złożonym punktem końcowym dotyczącym noworodków były zgon, potrzeba wsparcia oddechowego w ciągu pierwszych 72 godzin życia, punktacja Apgar równa 3 lub mniej w 5. minucie życia, a także powikłania noworodkowe takie jak: encefalopatia niedotlenieniowo-niedokrwienna, drgawki, zakażenie, zespół aspiracji smółki, uraz płodu, krwawienie wewnątrzczaszkowe lub podczepcowe oraz hipotensja wymagająca stosowania leków wazomotorycznych. Głównym wtórnym punktem końcowym dotyczącym matki był odsetek cięć cesarskich. Odsetek pacjentek, u których

wystąpił noworodkowy złożony punkt końcowy, nie różnił się pomiędzy grupami, z tendencją do mniejszego występowania w grupie interwencyjnej (różnica na granicy istotności statystycznej 4,3% vs 5,4%, $p = 0,049$). Wnioskami z tego badania, które mogą najsilniej przyczynić się do zwiększenia częstości IOL, są dane na temat powikłań matczynych. Odsetek cięć cesarskich był niższy w grupie poddanej IOL (18,6% vs 22,2%, ryzyko względne (RR – *relative risk*) = 0,84, przedział ufności 95% (CI – *confidence interval*) = 0,76 – 0,93)), obserwowano również niższy odsetek pacjentek, u których rozwinęło się nadciśnienie tętnicze w ciąży (9,1% vs 14,1%, RR = 0,64 (CI 95% = 0,56 – 0,74). W grupie badanej pacjentki były krócej hospitalizowane po porodzie oraz wskazywały na mniejsze dolegliwości bólowe podczas porodu oceniane na wizualnej skali analogowej (VAS – *visual analogue scale*).

Wyniki badania ARRIVE wywarły natychmiastowy wpływ na rekomendacje najważniejszych towarzystw naukowych. W dzień opublikowania pracy Towarzystwo Medycyny Matczyno-Płodowej (*Society of Maternal-Fetal Medicine* – SMFM) wydało oświadczenie, w którym podkreślono zasadność zalecania wszystkim pacjentkom w ciąży fizjologicznej niskiego ryzyka IOL po ukończonym 39. tygodniu ciąży (5). Również Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) zmieniło swoje rekomendacje dotyczące elektywnej indukcji porodu, podkreślając możliwość oferowania IOL u pacjentek w tych samych wskazaniach (6). Poprzednie rekomendacje, obowiązujące od 2014 roku, zakładały indukcję porodu pomiędzy 41. a 42. tygodniem ciąży (7), co obecnie obowiązuje również w Polsce (1).

Analiza w podgrupach pacjentek biorących udział w badaniu ARRIVE wskazuje na problem niedojrzałej szyjki macicy. Pacjentki, które przed rozpoczęciem IOL mają dojrzałą szyjkę macicy (punkt odcięcia w badaniu ARRIVE wynosił ≥ 5 punktów w skali Bishopa), miały o 15% mniejsze ryzyko

ukończenia porodu poprzez cesarskie cięcie ($RR = 0,85$ CI 95% = 0,76 – 0,95) w porównaniu do pacjentek z niedojrzałą szyjką. Wynik ten potwierdza zależność, która istnieje w świadomości położników już od lat 70. XX wieku, kiedy Edward Bishop opublikował swoją skalę (skala Bishopa, BS – Bishop score) składającą się z położniczej oceny pięciu elementów w badaniu wewnętrznym (długości szyjki macicy, jej rozwarcia, położenia części przodującej płodu, konsystencji szyjki oraz jej ustawienia) (8). Początkowo ten system punktowy używany był do przewidywania szansy samoistnego rozpoczęcia porodu. Z czasem został włączony do praktyki położniczej jako narzędzie szacujące szanse na powodzenie IOL (powodzeniem określamy poród drogami natury). System ten przetrwał w praktyce położniczej do dziś. Nowoczesne modele matematyczne służące predykcji skuteczności IOL mierzonej odsetkiem porodów drogą pochwową w większości implementują wynik badania położniczego ocenionego w BS jako daną wejściową (9). Każda z 5 osi BS istotnie koreluje z czasem do porodu drogą pochwową podczas IOL, jednak siła korelacji jest różna dla poszczególnych osi BS – od słabej dla pozycji szyjki ($r = -0,28$) do wysokiej dla rozwarcia i długości szyjki (odpowiednio $r =$ od $-0,59$ do $-0,50$), sumaryczna liczba punktów cechuje się również wysoką korelacją z czasem do porodu pochwowego ($r = -0,59$). (10)

Obecnie głównym celem oceny szyjki w BS przed rozpoczęciem IOL jest kwalifikacja pacjentek do jednej z dwóch grup – pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy oraz pacjentek z dojrzałą szyjką. Kwalifikacja ta ma olbrzymie znaczenie praktyczne – pacjentki z niedojrzałą szyjką macicy przed rozpoczęciem IOL za pomocą oksytocyny powinny mieć zastosowane procedury przyspieszające dojrzewanie szyjki – preindukcję porodu. Jest to działanie, które ma na celu zwiększenie liczby punktów w skali Bishopa przed rozpoczęciem wlewu oksytocyny, a tym samym zwiększenie szansy pacjentki na poród pochwoy oraz skrócenie czasu jej przebywania w sali porodowej.

Preindukcja porodu zwykle wpływa również pozytywnie na satysfakcję pacjentki z porodu (zależną głównie od stopnia dolegliwości bólowych oraz czasu trwania indukcji) (11). Dolegliwości bólowe podczas IOL są zależne od dojrzałości szyjki macicy, co wynika z mechanizmu działania oksytocyny. Oksytocyna wywołując czynność skurczową macicy, generuje większe ciśnienie wewnątrz jamy macicy w przypadku braku rozwarcia szyjki w porównaniu z pacjentkami, u których szyjka jest rozwarta i podatna na dalsze rozwieranie. Możliwość „pociągania” brzegów szyjki przez mięsień macicy powoduje ograniczenie maksymalnej wartości ciśnienia generowanego przez napięcie ścian dna macicy. Brak możliwości rozwierania szyjki w trakcie skurczu (u pacjentek z niższym BS) zwiększa dolegliwości bólowe podczas skurczu, co jest skutkiem generowania wyższego ciśnienia wewnątrz jamy macicy. Wysokie ciśnienie może również niekorzystnie oddziaływać na płód, ograniczając przepływ pępowinowy (12). Metody stosowane w preindukcji porodu działają biochemicznie lub mechanicznie na szyjkę macicy, a ich głównym zadaniem jest zmiana jej struktury, a nie indukowanie czynności skurczowej mięśnia macicy. Dolegliwości bólowe podczas ich stosowania są zwykle niewielkie. Dodatkowo poprzez zwiększenie punktacji w skali Bishopa zmniejszają ból porodowy podczas IOL.

Dyskusyjnym pozostaje ciągle punkt odcięcia w skali Bishopa, poniżej którego szyjka uważana jest za niedojrzałą. Najczęstszą wartością graniczną używaną w badaniach jest < 7 punktów (13) (14), niemniej nie jest to pogląd uniwersalny i w piśmiennictwie można spotkać różne wartości.

Obecnie jest dostępnych wiele metod stosowanych w preindukcji porodu, a częstość ich stosowania znacznie różni się pomiędzy krajami i ośrodkami. Główny ich podział opiera się na sposobie oddziaływania na szyjkę macicy – mechaniczny lub biochemiczny. Wśród metod mechanicznych wyróżniamy: cewnik Foleya zakładany do kanału szyjki, cewnik dwubalonowy Cooka,

metody higroskopijne – naturalne: *Laminaria japonicum* oraz syntetyczne: Dilapan-S lub Lamicel. Stosowane jest również oddzielenie dolnego bieguna pęcherza płodowego. Na rynku dostępnych jest wiele metod biochemicznych, opartych na substancjach chemicznych. Zwykle preindukcja biochemiczna oparta jest na analogach prostaglandyn naturalnie występujących w organizmie – dinoprostonu (analogu prostaglandyny PGE2) lub misoprostolu (analogu prostaglandyny PGE1). Zasady ich stosowania są jednak złożone z powodu niezwykle dużej liczby postaci farmaceutycznych (mogą być podawane doustne, podjęzykowo, dopochwowo, również w postaci insertów ze stałym, kontrolowanym uwalnianiem substancji, doszyjkowo oraz zewnątrzowodniowo) oraz dużych różnic w sposobach dawkowania czy sumarycznej dawce prostaglandyn. Mniej popularne metody biochemiczne oparte są na stosowaniu antagonistów progesteronu (mifepriston), donorów tlenu azotu (monoazotan izosorbidu) oraz stosowaniu doszyjkowo hialuronidazy. Mnogość metod preindukcji wraz z dużą liczbą sytuacji klinicznych wpływających na skuteczność tych metod (takich jak rodność, wiek ciążowy, stan po operacjach na mięśniach macicy) stwarzają olbrzymie pole do badań naukowych zarówno z randomizacją i zaślepieniem, jak i obserwacyjnych. Badanie z randomizacją (poza metaanalizą badań z randomizacją) jest bezsprzecznie najwyższym dowodem naukowym w medycynie, jednak w mojej opinii w położnictwie istnieje wyjątkowo duża przestrzeń dla badań obserwacyjnych. Główną przyczyną tego stanu są duże różnice w praktyce położniczej pomiędzy poszczególnymi krajami i ośrodkami, co jest wyraźnie widoczne w analizie odsetka wykonywanych cięć cesarskich. Cięcie cesarskie jako istotny klinicznie punkt końcowy brane jest pod uwagę w większości badań oceniających skuteczność i powikłania stosowania różnych metod preindukcji porodu. Jest to jednak zmienna, która dramatycznie różni się pomiędzy poszczególnymi krajami. Wśród krajów zrzeszonych w OECD, dla których w 2017 roku średni odsetek cięć cesarskich wynosił 28,1%, rozstęp wynosił 38,3% (53,1% dla

Turcji oraz 14,8% dla Izraela) (15). Z powodu tak dużych różnic trudno ekstrapolować dane dotyczące porodów zabiegowych pomiędzy krajami. Stwarza to przestrzeń dla badań obserwacyjnych. Pomimo ograniczeń wynikających z braku losowej alokacji oraz selekcji próby ten rodzaj badań zapewnia unikalny wgląd w działanie danej metody preindukcji porodu w środowisku, w którym jest zastosowana. Badania takie zapewniają korektę wyników przez zmienne towarzyszące, takie jak podejście położników do operacji cięcia cesarskiego, postępowanie w sytuacjach jasno niesprecyzowanych w piśmiennictwie oraz różnice w krajowych rekomendacjach.

W cykl prac stanowiących moją rozprawę doktorską wchodzi trzy badania obserwacyjne dotyczące indukcji porodu. Wszystkie badania były retrospektywne i obserwacyjne, przeprowadzone w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach. Na badania wydała zgodę Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach (nr zgody 3/21).

Pierwsza opublikowana w ramach cyklu praca – „*Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study*” (16) ocenia wyniki położnicze u pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy ($BS < 7$ punktów), które wymagają preindukcji porodu. Do grupy kontrolnej włączyliśmy pacjentki, u których ze względu na dojrzałą szyjkę macicy zastosowano wyłącznie wlew oksytocyny. Do preindukcji stosowano wewnątrzszyjkowy cewnik Foleya (73% pacjentek preindukowanych) oraz insert dopochwowy zawierający 200 mikrogramów misoprostolu, uwalniający substancję przez 24 godziny (7 $\mu\text{g/godzinę}$) (MVI – *misoprostol vaginal insert*, Misodel® – Ferring Pharmaceutical Poland). Indukcja porodu oksytocyną odbywała się według protokołu niskich dawek (14). Wyniki badania wskazują,

że w przypadku niedojrzałej szyjki macicy, pomimo stosowania w każdym przypadku metod przyspieszających jej dojrzewanie, ryzyko na ukończenie porodu poprzez cięcie cesarskie jest ponad 4,5 raza wyższe w grupie badanej. Głównymi przyczynami tej różnicy są częstsze występowanie nieprawidłowego zapisu KTG oraz rozpoznawania braku postępu lub nieskutecznej indukcji porodu. Częstsze występowanie nieprawidłowego zapisu KTG może wiązać się z jednej strony z dłuższym czasem trwania IOL (statystycznie zwiększa to ryzyko wystąpienia tego zdarzenia). Drugą możliwą przyczyną mogą być większe dawki oksytocyny stosowane w trakcie porodu, co zwiększa ryzyko wystąpienia hiperstymulacji mięśnia macicy. Częstsze występowanie tych powikłań nie przekłada się na wyniki noworodkowe – zarówno stan kliniczny wyrażony za pomocą skali Apgar, jak i stan biochemiczny (pH krwi pępowinowej) noworodków nie różniły się pomiędzy grupami. Wyniki tego badania wskazują, że posiadane przez nas obecnie metody preindukcji nie są optymalne, a odsetek cięć cesarskich po ich zastosowaniu jest ciągle niezadowalający i wyższy niż w przypadku pacjentek z wysoką punktacją w BS. Implikuje to prowadzenie dalszych działań mających na celu wypracowanie optymalnych protokołów preindukcji pozwalających na obniżenie odsetka cięć cesarskich w grupie pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy przed rozpoczęciem IOL.

Porównanie wyników położniczych i neonatologicznych pomiędzy grupami pacjentek preindukowanych za pomocą różnych metod było tematem dwóch kolejnych publikacji włączonych w cykl prac rozprawy doktorskiej.

W opublikowanej w 2020 roku pracy – „*Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction – single center retrospective observational study of obstetrical outcome*” (17) porównaliśmy wyniki położnicze pacjentek zakwalifikowanych do IOL z niedojrzałą szyjką macicy w kontekście dwóch metod preindukcji. W pierwszej grupie zastosowano insert dopochwowy

zawierający misoprostol (MVI 200 µg, Misodel® – Ferring Pharmaceutical Poland), w drugiej grupie zastosowano wewnątrzszyjkowy cewnik Foleya. W wynikach zwraca uwagę duża dysproporcja pomiędzy grupami w odsetku porodów zabiegowych. W grupie preindukowanej za pomocą MVI szansa ukończenia porodu poprzez cesarskie cięcie była ponad dwukrotnie wyższa (OR = 2,14 95% CI 1,42–3,23), a szansa ukończenia porodu za pomocą próżniociągu położniczego – trzykrotnie większa (OR = 3,29 95% CI 1,08–10). Najczęstszym wskazaniem do ukończenia porodu poprzez zabieg w obu grupach był nieprawidłowy zapis KTG (OR = 2,66 95% CI 1,5–4,7). Grupy nie różniły się w zakresie wyników noworodkowych. Dzieci urodzone w poszczególnych grupach nie różniły się pod kątem odsetka noworodków z niską punktacją Apgar oraz noworodków urodzonych z pH krwi pępowinowej < 7,2 oraz < 7,1. Zaletą zastosowania MVI był częstszy brak konieczności stosowania wlewu dożylnego oksytocyny w trakcie porodu. Oksytocyna była stosowana jedynie wśród 26% pacjentek preindukowanych za pomocą MVI oraz u 62% pacjentek, u których wykorzystano cewnik Foleya (OR = 0,21 95% CI 0,13–0,32). W badaniu nie był oceniany czas od rozpoczęcia indukcji porodu do urodzenia dziecka (*induction to delivery time* – IDT). Dostępne piśmiennictwo wskazuje, że skrócenie IDT jest podstawową zaletą zastosowania MVI w preindukcji porodu. Średni czas od momentu zastosowania preindukcji porodu do osiągnięcia aktywnej fazy porodu jest krótszy w przypadku MVI w porównaniu z cewnikiem Foleya o 44% (95% CI 33,5–54,3%) (18). W praktyce klinicznej może to w dużej mierze przekładać się na wyniki ekonomiczne poprzez skrócenie czasu hospitalizacji oraz zmniejszenie liczby niezbędnego personelu w warunkach dyżurowych (19). Zaleta ta jest jednak okupiona zwiększonym ryzykiem powikłań dotyczących matki poprzez zwiększenie odsetka cięć cesarskich oraz większym ryzykiem hiperstymulacji czynności skurczowej macicy. Dostępne prace wskazują, że ryzyko wystąpienia hiperstymulacji (występowanie tego powikłania w naszym badaniu nie było oceniane) w przypadku zastosowania MVI w porównaniu z

wewnątrzszyjkowym cewnikiem Foleya było większe prawie czterdzieści razy ($RR = 39,91$ $95\% CI = 5,02-317,5$) (18). Wyniki naszego badania wskazują, że pomimo danych literaturowych podkreślających dużą siłę działania preparatu stosowanie MVI w przypadku pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy obarczone jest zwiększonym odsetkiem porodów zabiegowych.

W kolejnej pracy włączonej do mojego cyklu publikacji – „*Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome*” (20) porównaliśmy wyniki położnicze wśród pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy preindukowanych za pomocą jednego z dwóch insertów dopochwowych dostępnych na polskim rynku – MVI oraz DVI (*dinoprostone vaginal insert*, Cervidil® – Ferring Pharmaceutical Poland). DVI jest insertem dopochwowym zawierającym 10 mg dinoprostonu (analogu prostaglandyny PGE₂), który jest uwalniany ze stałą szybkością wynoszącą 0,3 mg/godzinę przez 24 godziny. Wyniki podobnie jak w przypadku poprzednio przedstawionego badania wskazują na zwiększoną szansę ukończenia porodu poprzez cięcie cesarskie w przypadku użycia MVI ($OR = 2,71$ $95\% CI = 1,63-4,47$), co głównie jest wynikiem częstszego występowania śródporodowo nieprawidłowego zapisu KTG ($OR = 2,38$ $95\% CI = 1,1-5,17$). Wyniki nie wskazywały na zwiększoną szansę ukończenia porodu z zastosowaniem próżniociągu położniczego, przedwczesnego oddzielenia łożyska oraz krwotoku poporodowego. Grupy nie różniły się pod kątem odsetka pacjentek, u których zastosowano wlew dożylny oksytocyny, choć różnica była na granicy istotności statystycznej (26,7% vs 35,69%, $p = 0,05$). Stan kliniczny i biochemiczny noworodków urodzonych w obu grupach nie różnił się między sobą. Głównym wnioskiem płynącym z badania jest obecność zwiększonego ryzyka ukończenia porodu poprzez cesarskie cięcie w grupie pacjentek preindukowanych za pomocą MVI w porównaniu z DVI przy jednakowym stanie klinicznym urodzonych noworodków.

Główny wniosek płynący z przedstawionego cyklu prac, który ma duże znaczenie w praktyce klinicznej, to konieczność rozważnego stosowania MVI w preindukcji porodu ze względu na zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego w porównaniu z innymi ocenianymi metodami preindukcji. Wnioskiem mającym największe implikacje naukowe jest niedoskonałość obecnie stosowanych metod i protokołów postępowania. Konieczne są dalsze badania mające na celu optymalizację postępowania. Ostatecznym celem powinno być osiągnięcie poziomu cięć cesarskich nieróżniącego się od tego występującego w grupie pacjentek z dojrzałą szyjką macicy przed rozpoczęciem IOL. Rodzaj zastosowanej preindukcji nie wpływa na wyniki neonatologiczne w perspektywie krótkoterminowej, konieczne są dalsze badania oceniające populacyjny efekt długoterminowy na rozwój noworodka.

Mocną stroną przedstawionego cyklu prac jest objęcie gazometryczną oceną po urodzeniu z krwi pępowinowej prawie wszystkich noworodków (> 99,5%). Ocena ta nie była wykonana jedynie w tych przypadkach, w których doszło do komplikacji technicznych (problem z kalibracją radiometra lub powstanie skrzepu w próbce zawierającej krew do analizy). Analiza gazometryczna krwi pępowinowej jest ważna ze względu na wartość predykcyjną w stosunku do rozwoju neurologicznego noworodka w przyszłości oraz zwiększoną obiektywność w stosunku do skali Apgar (21).

Kolejną zaletą wymienionych badań jest użycie do nich rzeczywistych danych medycznych (ang. *real world data*). Pomimo że badania obserwacyjne cechują się dużą liczbą ograniczeń metodologicznych, położnictwo jest obszarem, w którym przyzwyczajenia lekarzy, lokalna praktyka, rekomendacje towarzystw naukowych oraz warunki legislacyjne odgrywają niezwykle ważną rolę. Polska jest krajem, który znajduje się w pierwszym kwartylu krajów na świecie z największą liczbą cięć cesarskich w przeliczeniu na liczbę porodów ogółem. Kluczowe badania kliniczne trzeciej fazy nad produktami, które

wzięliśmy pod uwagę w naszych pracach (MVI 200 µg oraz DVI 10 mg), odbywały się w Stanach Zjednoczonych w latach 2010–2012. Średni odsetek cięć cesarskich w tamtym okresie w USA wynosił 32,8% (22). Wartość ta różni się znacznie od odsetka cięć cesarskich w Polsce oraz średniego odsetka w Klinice Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach, w której przeprowadzaliśmy badania. W tym okresie odsetek ten wynosił niemal 50%.

W piśmiennictwie odnalazłem bliźniaczą do jednego z moich badań pracę z 2019 roku, w której porównano MVI z DVI w populacji szkockiej (23). Podobnie jak w mojej kohorcie grupy nie różniły się między sobą pod względem odsetka wykonanych cięć cesarskich, jednak ogólny współczynnik cięć w badaniu był znacznie niższy (dla całej grupy odsetek cięć cesarskich wynosił 25,5%). Poziom ten jest charakterystyczny dla krajów Zjednoczonego Królestwa, który w tym okresie wynosił ogółem 27,4% (15). Wyniki te wskazują na duże ograniczenia w ekstrapolacji wyników pomiędzy poszczególnymi krajami i ośrodkami. Interpretacja bezwzględnego odsetka cięć cesarskich zawsze obarczona jest błędem interpretacyjnym wynikającym z uwarunkowań środowiskowych. Modele predykcyjne wskazują, że samo nastawienie położnika do cięcia cesarskiego oraz stosunek liczby cięć cesarskich przez niego wykonywanych do liczby nadzorowanych porodów są niezależnymi czynnikami predykcyjnymi w stosunku do szansy ukończenia indukcji porodu poprzez cesarskie cięcie podczas IOL (9).

Ograniczeniem przedstawionych badań wchodzących w cykl prac jest brak danych dotyczących czasu, który upływał od rozpoczęcia preindukcji do porodu drogą pochwową (IDT – *induction to delivery time*). Uśrednienie takiego czasu i porównanie go między grupami niesą cenną informację na temat siły działania preparatu. Informacja ta jest szczególnie chętnie wykorzystywana w krajach, w których maksymalizowana jest opieka ambulatoryjna nad pacjentką.

Krótszy IDT pozwala na ograniczenie czasu hospitalizacji oraz liczby personelu zatrudnianego w szpitalu. Kolejnym ograniczeniem jest brak uwzględnienia niektórych powikłań istotnych w kontekście indukcji porodu, takich jak odsetek hiperstymulacji czynności skurczowej. Występowanie tego powikłania może być jedną z przyczyn zwiększonego odsetka cięć cesarskich w grupie pacjentek indukowanych za pomocą MVI. Następne ograniczenie to brak analiz w podgrupach kategoryzowanych wskazaniami do IOL. Niemniej taki podział skutkowałby niską liczebnością pacjentek w podgrupach i ograniczeniem mocy analizy statystycznej badań.

Piśmiennictwo:

1. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, Laudański P, Paszkowski T, Wielgoś M. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. *Ginekol Pol.* . 2017;88(4):224-234. doi: 10.5603/GP.a2017.0043.
2. Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM. Patterns and Outcomes of Induction of Labour in Africa and Asia: A Secondary Analysis of the WHO Global Survey on Maternal and Neonatal Health. *PLoS ONE* 8(6): e65612. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065612>.
3. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK. Births: Final Data for 2019. . *Natl Vital Stat Rep.* 2021 Apr;70(2):1-51. PMID: 33814033.
4. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med.* 2018;379(6):513.
5. Committee. Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications. SMFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. *Am J Obstet Gynecol.* . 2019;221(1):B2. Epub 2018 Aug 9., 2019.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists (2018). Practice advisory: Clinical guidance for integration of the findings of the ARRIVE Trial: Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. Retrieved from www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Clinical-guidance-for-integration-of-the-findings-of-The-ARRIVE-Trial. [Online, dostęp 05.02.2022]
7. ACOG Practice Bulletin Number 146: Management of Late-Term and Postterm Pregnancies August 2014. *Obstet Gynecol.* 2014;124:390-396.
8. EH. BISHOP. PELVIC SCORING FOR ELECTIVE INDUCTION. *Obstet Gynecol.* 1964; 24: 266–268, indexed in Pubmed: 14199536.
9. Kennedy Meier, Jacqueline Parrish, Rohan D'Souza. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* . 2019 Sep;98(9):1100-1112. doi: 10.1111/aogs.13589. Epub 2019 Mar 25.
10. Jung A, Beckmann M. Predicting the duration of induction of labour in nulliparous women. . *J Obstet Gynaecol.* 2020 Feb;40(2):167-170. doi: 10.1080/01443615.2019.1606173. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31340713.

11. 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 Nov 1;123(1):56-61. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.03.004. PMID: 15905017.
12. Gee H Taylor EW, Hancox R. A model for the generation of intra-uterine pressure in the human parturient uterus which demonstrates the critical role of the cervix. *J Theor Biol.* 1988;133:281–91.
13. Tesemma M.G., Sori, D.A. & Gemed, D.H. High dose and low dose oxytocin regimens as determinants of successful labor induction: a multicenter comparative study. . *BMC Pregnancy Childbirth* 20, 232 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12884-020-02938-4>.
14. Budden A Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. . *Cochrane Database Syst Rev.* 2014, (10):CD009701. Published 2014 Oct 9. doi:10.1002/14651858.CD009701.pub2.
15. Indicators Health at a Glance 2019 : OECD. <https://www.oecd-ilibrary.org/>. [dostęp online 05.02.2022]
16. Mlodawski Jakub Mlodawska Marta, Galuszewska Jagoda, Glijer Kamila, Gluszek Stanislaw. Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. *Journal of Pregnancy*, vol. 2020, Article ID 4985693, 5 pages, 2020 <https://doi.org/10.1155/2020/4985693>.
17. Mlodawski J Mlodawska M, Plusajska J, Galuszewska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. *Ginekolog Pol.* 2020;91(11):700-703. . doi: 10.5603/GP.a2020.0118. PMID: 33301165.
18. Bierut A Dowgiałło-Smolarczyk J, Pieniążek I, Stelmachowski J, Pacocha K, Sobkowski M, Baev OR, Walczak J. Misoprostol Vaginal Insert in Labor Induction: A Cost-Consequences Model for 5 European Countries-An Economic Evaluation Supported with Literature Review and Retrospective Data Collection. *Adv Ther.* . 2016 Oct;33(10):1755-1770.
19. Miller H Goetzl L, Wing DA, Powers B, Rugarn O. Optimising daytime deliveries when inducing labour using prostaglandin vaginal inserts. . *J Matern Fetal Neonatal Med.* Epub 2015 Mar 16. PMID: 25758619; , 2016;29(4):517-22. doi: 10.3109/14767058.2015.1011117.

20. Mlodawski J Mlodawska M, Armanska J, Swiercz G, Gluszek S. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. *Sci Rep.* . 2021 Apr 27;11(1):9077. doi: 10.1038/s41598-021-88723-5. PMID: 33907254; PMCID: PMC8079.
21. Yeh P Emary K, Impey L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: analysis of 51,519 consecutive validated samples. . *BJOG.* 2012 Jun;119(7):824-31. . doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x. PMID: 22571747.
22. MichelleJ.K., Osterman Joyce A.Martin, Division of Vital Statistics. Trends in Low-risk Cesarean Delivery in the United States,1990–2013. *National Vital Statistics Reports* . Volume63, Number6, November5, 2014.
23. Rankin K Chodankar R, Raymond K, Bhaskar S. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.07.025. Epub 2018 Ju, 2019 Apr;235:93-96.
24. Vrouenraets Francis P. J. Roumen, Frans J. M. E. et al. Bishop Score and Risk of Cesarean Delivery After Induction of Labor in Nulliparous Women. *Obstetrics & Gynecology.* April 2005 - Volume 105 - Issue 4 - p 690-697, doi: 10.1097/01.AOG.0000152338.76759.38.
25. Deborah A. Wing Raymond Brown, Lauren A. Plante, Hugh Miller. Misoprostol Vaginal Insert and Time to Vaginal Delivery A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* . 2013;122(2 Pt 1):201.
26. Wing Deborah A. and Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* vol. 112,4 (2008): 801-12. doi: 10.1097/AOG.0b013e318187042e

Research Article

Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study

Mlodawski Jakub ¹, Mlodawska Marta,¹ Galuszczyńska Jagoda,² Glijer Kamila,² and Gluszek Stanisław¹

¹Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

²Eskulap, Student Scientific Organization–Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Poland

Correspondence should be addressed to Mlodawski Jakub; jakub.mlodawski@ujk.edu.pl

Received 23 May 2020; Revised 5 August 2020; Accepted 12 August 2020; Published 1 September 2020

Academic Editor: Marco Scioscia

Copyright © 2020 Mlodawski Jakub et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Cervical assessment on the Bishop scale prior to induction of labor (IOL) is one of the strongest prognostic criteria in relation to the success of the procedure. The commonly used preinduction methods are mainly aimed at reducing the percentage of cesarean sections. Our study has analyzed obstetric results of patients who had unripe cervix (Bishop score <7) before IOL and used preinduction (Foley catheter or misoprostol vaginal insert releasing 7 mcg of misoprostol per hour for 24 hours) with obstetric results of patients in whom, due to favourable cervix, only a low-dose infusion of oxytocin was used. We reviewed the medical records of 1010 single pregnancies in whom IOL was performed. We divided the patients into two groups: group A (where preinduction was used) and group B (Bishop score ≥ 7 points) where preinduction was not used. Patients in group A were more likely to complete the delivery by caesarean section (OR = 4.58, 95% CI 3.22-6.51), and more likely to have events that were indications for operative delivery: unreassuring fetal heart rate trace (OR = 3.29, 95% CI 2.07-5.23) and arrested labor or failed induction (OR = 3.4, 95% CI 2.06-5.62). The groups did not differ in the percentage of vacuum extraction, postpartum haemorrhage, and meconium stained amniotic fluid. In group B, more infants were born with umbilical cord blood pH <7.1 (1.38% vs. 0%), both groups included no deliveries of newborns with Apgar score ≤ 3 points, the groups did not differ in terms of the percentage of newborns with Apgar score between 4 and 7 at birth (OR = 0.66, 95% CI 0.29-1.49). The immature cervix and the need to use labor preinduction is a risk factor for caesarean section. The necessity of preinduction does not impair neonatological results.

1. Introduction

Induction of labor (IOL) is one of the most common procedures performed in modern obstetrics. In countries with a high level of economic development, approximately 20% of pregnant women and 30-40% of patients who give birth vaginally are affected by IOL [1, 2]. Part of the patients who, on medical grounds, qualify for delivery induction has unripe cervix (usually defined as a Bishop score ≤ 6). Prior to induction with an oxytocin infusion, the total Bishop score and its individual elements (such as fetal station, cervical length/effacement, cervical position or consistency, and dila-

tation) are a key element of most predictive models that estimate the risk of ineffective induction [3]. Therefore, patients with low scores have an indication for the use of mechanical or biochemical preinduction. Currently, many methods of delivery preinduction exist, and the prevalence of their usage varies considerably between countries. The use of preinduction reduces the risk of cervical dystocia and ineffective IOL using only oxytocin [2]. In our study, we decided to analyze the obstetric results of patients who were subjected to a preinduction procedure prior to delivery compared to patients with ripe cervix (Bishop score ≥ 7) who did not require preinduction.

2. Objectives

The aim of the study is to assess whether the use of preinduction and a low Bishop scale score (≤ 7) is a risk factor for adverse obstetric outcomes.

3. Material and Methods

It was a retrospective observational study. We reviewed medical records of 1010 patients who delivered in the Department of Gynecology and Obstetrics of the Provincial Hospital Complex in Kielce (tertiary referral hospital) in the period from 01.02.2018 to 1.07.2019. All included patients were in a singleton pregnancy, the fetus was in the cephalic presentation, and the gestational age was greater than 37 weeks. All deliveries were induced. The deliveries were induced from medical indications according to the recommendations of the Polish Society of Gynecology and Obstetrics [1]. The amount of patients included in the study was calculated based on prevalence of newborns born with Apgar score ≤ 7 in our center in the year preceding the study and the estimated prevalence difference between the groups of 1% (based on unpublished preliminary study) at the preset parameters (power = 80%, alpha significance level = 0.05). We divided the patients into two groups—patients who had preinduction of labor (cervical maturity on the Bishop scale < 7) (group A) ($n = 503$), and patients in whom the cervix was rated > 6 points on the Bishop scale (group B) ($n = 507$), and only oxytocin was used for labor induction. Patients in group A were preinduced with a 20F size Foley catheter with balloon-filled up to 60 ml of saline (368 patients) or with misoprostol vaginal insert [MVI] 200 μg released 7 $\mu\text{g}/\text{h}$ for 24 hours (Misodel® Ferring Pharmaceuticals Poland) (135 patients). Preinduction was removed after a maximum of 24 hours or in case of spontaneous delivery onset defined as cervical dilation $\geq 4\text{ cm}$ with regular uterine contractions. Patients in whom the preinduction was removed for other reasons were excluded. Oxytocin in the induction of labor was used in the low dose protocol [4]. We compared the groups in terms of obstetric results—the percentage of operative deliveries (cesarean sections (CS) and vacuum extraction (VE)) and the most common indications for these procedures, the occurrence of postpartum haemorrhage (PPH), and meconium-stained amniotic fluid (MSAF). We also compared the clinical condition of newborn based on Apgar score and pH from venous cord blood. We performed statistical analysis using Statistica 13.1 (StatSoft Poland). In case of continuous variables, we presented the arithmetic mean when the distribution was close to normal and the median in case of skewed distribution as a measure of central tendency. Standard deviation and interquartile range were used as measures of scatter, respectively. We compared the groups in the case of near-normal distribution and equal variance assumptions with the Student's t -test, and in the case of failure to meet the abovementioned criteria, we compared the groups with the Kruskal-Wallis U test. In the case of qualitative variables, we presented the data as a percentage of events in a given group, we compared the groups using the

Pearson's χ^2 test, and in the case of small expected numbers, we applied the Yates correction.

4. Results

The demographic characteristics of the groups are presented in Table 1. The percentage of pluriparous women and gestational age at delivery did not differ significantly between the groups. In the group B, epidural analgesia was used statistically more often. The comparison of the studied groups is presented in Table 2. The percentage of CS was significantly different between the groups. The chance of CS delivery was 4.58 times higher (95% CI 3.22-6.51) in A group. The groups did not differ in the percentage of births completed by VE. The most common indication for operative delivery was unreassuring fetal heart rate tracing, which was significantly more frequent in group A patients (OR = 3.29, 95% CI 2.07-5.23). In group A, arrested labor or failure IOL was significantly more frequent as an indication for CS. The groups did not differ significantly in the occurrence of PPH and MSAF. The median pH of umbilical cord blood in group B was significantly lower; although, both values were within normal range. The percentage of newborns born with pH of venous cord blood < 7.2 did not differ between groups. Significantly more often children with pH < 7.1 were born in group B. The group of preinduced patients included no children in whom the pH value would be lower than 7.1. The pH cut-off values used in the comparison were selected on the basis of literature data indicating an increasing risk of neonatal morbidity and mortality at the specified values [5, 6].

In none of the groups, a newborn with Apgar score 3 or less was born. Clinical status of newborns expressed as percentage of general medium condition (Apgar 3-7 points) did not differ between groups. Both groups did not differ in terms of the time patients spent in the delivery room.

5. Discussion

Preinduction of delivery before the start of IOL with oxytocin is performed for several reasons. Favourable cervix before oxytocin infusion reduces the number of ineffective IOL and the need for requalification for IOL [1, 2]. Higher Bishop score and shorter cervix in vaginal ultrasound also reduces the percentage of cesarean sections and is associated with lower maternal and neonatal morbidity and shorter hospitalization time [2, 7, 8]. Such procedures also have a strong physiological basis. The cervix plays an extremely important role in generating intrauterine pressure. The shape of the uterus is a sphere with a fixed radius, and the pressure within the uterine cavity can be described by Laplace's law, according to which the pressure generated inside is proportional to twice the tension of the walls and inversely proportional to the radius of the sphere ($P = 2T/R$ where T is the tension and R is the radius of sphere) [9]. Due to the asymmetric distribution of the uterine muscles, pressure is generated mainly in the area of the fundus, and the possibility of "pulling" the cervical edges makes it possible to limit the value of maximum intrauterine pressure. The latter is closely related to the favourability of the cervix. Low cervical susceptibility

TABLE 1: Demographic characteristics of groups.

	Group A (n = 503)	Group B (n = 507)	p value
Age (years)	28.14 (SD = 4.59)	28.32 (SD = 5.0)	$p = 0.07$
Gestational age at delivery (weeks)(median, IQR)	40 (0.8)	40 (0.9)	$p = 0.92$
Pluripara	20.08%	24.26%	$p = 0.1$
Epidural analgesia	19.28%	27.42%	$p = 0.002$

TABLE 2: Comparison of groups.

	Group A (n = 503)	Group B (n = 507)	p value	OR (95% CI)
Time at delivery room (h)(SD)	8.31 (6)	8.66 (4.8)	0.06	N/A
Cesarean section	32.41%	9.47%	$p \leq 0.001$	4.58 (3.22-6.51)
Unreassuring fetal CTG	14.60%	4.78%	$p \leq 0.001$	3.29 (2.07-5.23)
Arrested labor and induction failure	15.11%	5.13%	$p \leq 0.001$	3.4 (2.06-5.62)
Vacuum extraction	2.58%	3.35%	$p = 0.47$	0.63 (0.47-1.84)
Postpartum haemorrhage	2.19%	0.99%	$p = 0.12$	0.76 (0.36-1.59)
Meconium stained amniotic fluid	12.52%	8.09%	$p = 0.02$	1.62 (1.07-2.46)
pH (median, IQR)	7.36 (0.07)	7.35 (0.09)	$p = 0.001$	N/A
pH <7.2	2.58%	4.14%	$p = 0.17$	0.61 (0.3-1.24)
pH <7.1	0%	1.38%	$p = 0.008$	N/A
Apgar 4-7 points	1.99%	2.96%	$p = 0.32$	0.66 (0.29-1.49)

(lower Bishop score) results in the generation of higher intrauterine pressures. Pressure during contraction also increases more rapidly. In the model developed by Gee et al. [9], the intrauterine pressure is approx. 1.5 times higher for the same wall tension at a 3 cm long cervix compared to a 0.5 cm long cervix. This phenomenon has extremely important clinical implications. The administration of oxytocin inducing systolic activity at the immature cervix increases muscle tension and generates higher intrauterine pressures, which may translate into impaired umbilical cord blood flow, cause fetal distress, and increase the risk of uterine muscle rupture. For this reason, induction of delivery after cesarean section in the case of unripe cervix is associated with a four-fold higher risk of uterine rupture in the case of uterine contraction after oxytocin infusion (hazard ratio [HR] = 4.09, 95% CI 1.82-9.17) [10]. These elements imply a modern approach for IOL based on the infusion of oxytocin only after cervical ripening. The data collected in our study show that despite the use of preinduction in patients, spontaneous cervical maturation and a high Bishop score at admission is still a positive prognostic factor for the vaginal delivery. Literature data show that a spontaneously started delivery is the most likely to be completed vaginally [11]. In the cited study, the multivariable logistic regression model calculated by the authors indicates that in addition to obesity of the patient, fetal macrosomy, and the age of over 35 years, the assessment of the cervix on the Bishop scale <6 is the greatest risk factor for CS in both spontaneous and induced deliveries. Despite differences in the percentage of CS rates in three groups distinguished in the study: elective, medical-induced, and

spontaneously started deliveries (percentage of CS 23.4%, 23.8%, 12%, respectively) after adjusting for the Bishop score at admission, no significant differences in CS rates were found among these 3 groups [11]. In our study, patients who have a cervical score of 6 or less on the Bishop scale at the time of the IOL decision are at four times the risk of CS (OR = 4.58, CI 95% 3.22-6.51), and the main indication is an abnormal cardiotocographic fetal trace.

For many years, the obstetricians have expressed the concern that one of the risk factors of cesarean section in the group of patients undergoing IOL is gestational age less than 41 weeks. After the publication of the ARRIVE study [12] (whose authors proved that induction of birth after the 39th week of pregnancy does not increase the percentage of CS compared to the expectant management), the assessment of the cervix at admission becomes an even more important predictive element in relation to vaginal delivery (due to marginalization of gestational age). Earlier induction of labor in patients with clinical data (such as low Bishop score or long cervix in ultrasonographic cervical measurement) [7] arguing for a low chance of spontaneous birth may reduce the number of maternal complications [11].

In our study, we did not consider the differences between different methods of delivery preinduction, but we only focused on the population effect of their use. Group A was heterogeneous in terms of the methods used. The type of preinduction may also affect perinatal results. In this study, PGE1 prostaglandin (misoprostol) was used as a vaginal insert with constant release for 24 hours. PGE1 used vaginally is associated with higher risk of uterine

hyperstimulation with fetal FHR changes compared to prostaglandin PGE2 (dinoprostone) (RR = 1.75, 95% CI 1.14–2.78) [13], which may increase the percentage of CS when using the former. The Foley catheter used in our study, whose history dates back to the 19th century, is also not the only mechanical method used in cervical ripening. It seems that Cook's balloon catheter, invented in the early 90's, may be more effective in preinduction cervical ripening compared to Foley's catheter and PGE2 prostaglandin [14, 15]. Studies indicate that the combination of mechanical method with vaginal prostaglandins does not bring additional benefits such as reduction time to vaginal delivery or reduction in cesarean section rate [16].

Minimising the risk of hyperstimulation is a basic advantage of mechanical methods in delivery preinduction, it enables their use also in outpatient settings, and current evidence available in the literature indicates the safety of such a procedure [17]. This is important at a time when an increasing number of patients in developed countries are interested in reducing the medicalisation of delivery and renouncing deliveries in hospital wards in favour of birth houses or own home's birth [18].

In our cohort, the most common reason for CS was an abnormal CTG trace. The probability of this complication was 3.29 times higher in the group of preinduced patients but did not translate into worse neonatal results in the group of preinduced patients; on the contrary, the percentage of newborns born with pH <7.1 is significantly higher in the group of patients induced only with oxytocin. The question that remains unresolved is the following: "did the better outcomes of cord blood acid-base balance result from a higher percentage of surgical deliveries?" The nature of this work does not allow to answer such a question. At the same time, one should remember that the cardiotocographic record has false positive (false pathological) changes in up to 50% [19], and seemingly, pathological changes for the person supervising the delivery may in fact be physiological changes in the fetus' heart rate. All deliveries in the study were subject to continuous CTG monitoring, because induced deliveries are not physiological in the meaning of Polish law [20]. The confounding factor in this study may be related to the difference in the percentage of epidural analgesia (EA) between groups. Some literature data indicate that EA correlates with increases neonatal care unit admission of newborns (OR 1.89, 95% CI 1.45 to 2.46), respiratory distress (OR 1.49, 95% CI 1.07 to 2.07) and need for oxygen in first day of life (OR 1.44, 95% CI 1.01 to 2.07) [21]. However, literature data do not indicate an increased risk of acidosis in children born during deliveries with EA [22].

6. Conclusion

The immature cervix and the need for delivery pre-induction is a risk factor for cesarean sections. The need for preinduction does not impair neonatological results.

Data Availability

The data that support the findings of this study are openly available in OSF Storage at doi:10.17605/OSF.IO/N6W4G.

Conflicts of Interest

Authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments

Project financed under the program of the Minister of Science and Higher Education called "Regional Initiative of Excellence" in the years 2019–2022, project no. 024/RID/2018/19, amount of financing 11 999 000,00 zł.

References

- [1] D. Bomba-Opoń, K. Drews, H. Huras, P. Laudański, T. Paszkowski, and M. Wielgoś, "Polish Gynecological society recommendations for labor induction," *Ginekologia Polska*, vol. 88, no. 4, pp. 224–234, 2017.
- [2] F. G. Cunningham, K. J. Leveno, S. L. Bloom et al., *Williams Obstetrics, 24e*, McGraw-Hill Education/Medica, New York, NY, USA, 2014.
- [3] K. M. J. Parrish and R. D'Souza, "Prediction models for determining the success of labor induction: a systematic review," *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, vol. 98, no. 9, pp. 1100–1112, 2019.
- [4] A. Budden, L. J. Chen, and A. Henry, "High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term," *Cochrane Database of Systematic Review*, no. 10, article CD009701, 2014.
- [5] M. G. L. M. RK and K. S. Khan, "Strength of association between umbilical cord pH and perinatal and long term outcomes: systematic review and meta-analysis," *BMJ*, vol. 340, no. 1, article c1471, 2010.
- [6] J. Młodawski, M. Młodawska, G. Pazera et al., "Cerebral palsy and obstetric-neonatalogical interventions," *Ginekologia Polska*, vol. 90, no. 12, pp. 722–727, 2019.
- [7] I. U. Ezebialu, A. C. Eke, G. U. Eleje, and C. E. Nwachukwu, "Methods for assessing pre-induction cervical ripening," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, article CD010762, 2015.
- [8] A. Vimercati, P. Greco, P. Lopalco et al., "The value of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting post-term pregnancy," *Journal of Perinatal Medicine*, vol. 29, no. 4, pp. 317–321, 2001.
- [9] H. Gee, E. W. Taylor, and R. Hancox, "A model for the generation of intra-uterine pressure in the human parturient uterus which demonstrates the critical role of the cervix," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 133, pp. 281–291, 1988.
- [10] L. M. Harper, A. G. Cahill, S. Boslaugh et al., "Association of induction of labor and uterine rupture in women attempting vaginal birth after cesarean: a survival analysis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 206, no. 1, pp. 51.e1–51.e5, 2012.
- [11] F. P. J. M. Vrouenraets, F. J. M. E. Roumen, C. J. G. Dehing, E. S. A. van den Akker, M. J. B. Aarts, and E. J. T. Scheve, "Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 105, no. 4, pp. 690–697, 2005.
- [12] W. A. Grobman, M. M. Rice, U. M. Reddy et al., "Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women," *The New England Journal of Medicine*, vol. 379, no. 6, pp. 513, 2018.

- [13] W. Chen, J. Xue, M. K. Peprah et al., "A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour," *BJOG*, vol. 123, no. 3, pp. 346–354, 2016.
- [14] L. Wang, G. Wang, W. Cao et al., "Comparison of the cook vaginal cervical ripening balloon with prostaglandin E2 insert for induction of labor in late pregnancy," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020.
- [15] W. A. S. Ahmed, Z. M. Ibrahim, O. E. Ashor, M. L. Mohamed, M. R. Ahmed, and A. M. Elshahat, "Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-induction cervical ripening in postdate primigravidae," *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, vol. 42, no. 11, pp. 1489–1494, 2016.
- [16] L. Orr, K. Reisinger-Kindle, A. Roy et al., "Combination of Foley and prostaglandins versus Foley and oxytocin for cervical ripening: a network meta-analysis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020.
- [17] S. Dong, M. Khan, F. Hashimi, C. Chamy, and R. D'Souza, "Inpatient versus outpatient induction of labour: a systematic review and meta-analysis," *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 20, article 382, 2020.
- [18] J. Nawrot, A. Gniadek, and A. Suder, "Women's interest in birth centre care – is it time to make more options available?," *Medical Studies*, vol. 35, no. 2, pp. 117–122, 2019.
- [19] German Society of Gynecology and Obstetrics (DGOG), Maternal Fetal Medicine Study Group (AGMFM), German Society of Prenatal Medicine and Obstetrics (DGPM), and German Society of Perinatal Medicine (DGPM), "S1-guideline on the use of CTG during pregnancy and labor," *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, vol. 74, no. 8, pp. 721–732, 2014.
- [20] "Regulation of the polish Minister of Health from 16 August 2018 r. on the organizational standard of perinatal care (Journal of Laws no. 1756)," May 2020, <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20180001756> [in polish].
- [21] K. M. Salameh, V. A. Paraparambil, A. Sarfrazul, H. L. Hussain, S. S. Thyvilayil, and A. S. Mahmoud, "Morbidity, Effects of Labor Epidural Analgesia on Short Term Neonatal Morbidity," *International Journal of Women's Health*, vol. 12, pp. 59–70, 2020.
- [22] A. Martínez, J. Almagro, M. García-Suelto, M. Barrajon, M. Alarcón, and J. Gómez-Salgado, "Epidural Analgesia and Neonatal Morbidity: A Retrospective Cohort Study," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 15, no. 10, article 2092.

Czy nieprzygotowana szyjka macicy jest czynnikiem ryzyka niekorzystnych wyników położniczych w dobie powszechnego użycia preindukcji porodu? Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne.

Wstęp

Indukcja porodu (IOL – *induction of labour*) jest jedną z najczęstszych procedur wykonywanych w położnictwie. W krajach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego dotyczy ok. 20 % pacjentek ciężarnych i 30-40% pacjentek, które rodzą drogami natury (1). Część pacjentek, która ze wskazań medycznych kwalifikowana jest do indukcji porodu, ma nieprzygotowaną szyjkę macicy (zwykle definiowaną jako punktacja w skali Bishopa ≤ 6 punktów). Przed rozpoczęciem indukcji porodu przy pomocy dożylnego wlewu oksytocyny całkowita punktacja w skali Bishopa, jak również jej poszczególne elementy (takie jak: położenie części przodującej, skrócenie szyjki, stosunek osi szyjki do osi pochwy, konsystencja i rozwarcie), są kluczowym parametrem większości modeli predykcyjnych szacujących ryzyko nieskutecznej indukcji porodu (2). Pacjentki z niską punktacją mają więc wskazanie do zastosowania preindukcji porodu na drodze mechanicznej lub biochemicznej. Obecnie istnieje wiele metod preindukcji porodu, a częstość ich stosowania znacznie różni się pomiędzy krajami. Stosowanie preindukcji porodu zmniejsza ryzyko dystocji szyjkowej oraz nieskutecznej indukcji porodu przy użyciu jedynie wlewu oksytocyny. W naszym badaniu postanowiliśmy przeanalizować wyniki położnicze pacjentek, które przed indukcją porodu miały wykonywaną procedurę preindukcji [przy użyciu cewnika Foleya lub insertu dopochwowego zawierającego 200 μg misoprostolu uwalnianego z szybkością 7 μg substancji na godzinę przez 24 godziny (MVI - *misoprostol vaginal insert*)] w porównaniu do pacjentek z dojrzałą szyjką macicy (ocena w skali Bishopa ≥ 7 punktów), które nie wymagały stosowania preindukcji.

Cele

Celem badania jest ocena czy stosowanie preindukcji i niska punktacja w skali Bishopa (< 7 punktów) jest czynnikiem ryzyka niekorzystnych wyników położniczych.

Materiał i metody

Przejrzelismy dokumentację medyczną 1010 pacjentek, które urodziły w Klinice Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach w okresie od 01.02.2018 r. do 1.07.2019 r. Wszystkie pacjentki były w ciąży pojedynczej, płód znajdował się w położeniu główkowym, a wiek ciążowy był

wiekszy niż 37 tygodni. Wszystkie porody były indukowane. Pacjentki podzieliśmy na dwie grupy – pacjentki, które przed rozpoczęciem indukcji porodu miały stosowaną preindukcję (dojrzałość szyjki w skali Bishopa <7 punktów) – grupa A (n=503) oraz pacjentki, u których szyjka macicy została oceniona na >6 punktów w skali Bishopa, a do indukcji porodu stosowana była jedynie oksytocyna – grupa B (n=507). Pacjentki z grupy A były preindukowane przy pomocy cewnika Foleya, zakładanego wewnątrzszyjkowo, w rozmiarze 20F z wypełnionym balonem do 60 ml solą fizjologiczną – grupa A1 (368 pacjentek) oraz pacjentki preindukowane przy pomocy MVI 200 μg (Misodel® Ferring Pharmaceuticals Polska) - grupa A2 (135 pacjentek). Preindukcja była usuwana po maksymalnie 24 godzinach lub w przypadku samoistnie rozpoczętego porodu definiowanego jako rozwarcie szyjki macicy ≥ 4 cm przy regularnej czynności skurczowej. Oksytocyna w indukcji porodu stosowana była w protokole niskich dawek. Porównaliśmy grupy pod kątem wyników położniczych – odsetka porodów zabiegowych (cięć cesarskich – CS i próżniociągu położniczego – VE) oraz najczęstszych wskazań do tych zabiegów, a także występowania krwotoku poporodowego (PPH – *postpartum haemorrhage*), zielonych wód płodowych (MSAF – *meconium stained amniotic fluid*). Porównaliśmy również stan kliniczny noworodków oceniany w skali Apgar i pH z żyłnej krwi pępowinowej. Analizę statystyczną wykonaliśmy przy użyciu programu Statistica 13.1 (StatSoft Polska). W przypadku zmiennych ciągłych jako miarę tendencji centralnej przedstawiliśmy średnią arytmetyczną, gdy rozkład był zbliżony do normalnego, oraz medianę w przypadku rozkładów skośnych. Jako miary rozrzutu odpowiednio użyliśmy odchylenia standardowego i rozstępu międzykwartylowego. Grupy w przypadku spełnienia założeń o rozkładzie zbliżonym do normalnego i równości wariancji porównaliśmy za pomocą testu t-Studenta, a w przypadku braku spełnienia wyżej wymienionych kryteriów grupy porównaliśmy przy pomocy testu U Kruskalla-Wallisa. W przypadku zmiennych jakościowych dane przedstawiliśmy jako odsetek zdarzeń w danej grupie, a grupy porównaliśmy przy pomocy testu χ^2 Pearsona. W przypadku małych liczości oczekiwanych stosowaliśmy poprawkę Yatesa.

Wyniki

Charakterystyka demograficzna grup przedstawiona jest w tabeli 1. Odsetek wieloródek i wiek ciążowy w momencie porodu nie różnił się istotnie pomiędzy grupami. W grupie pacjentek indukowanych tylko za pomocą oksytocyny statystycznie częściej zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe. Porównanie grup badanych przedstawia tabela 2. Odsetek cięć cesarskich był istotnie różny pomiędzy grupami. Szansa ukończenia porodu przez CS była 4.58 razy większa (95% CI = 3.22 – 6.51) w grupie A. Grupy nie różniły się odsetkiem porodów ukończonych przez VE. Najczęstszym wskazaniem do zabiegowego ukończenia porodu był nieprawidłowy zapis KTG, który znamienne częściej występował w grupie pacjentek z grupy A (OR = 3.29 95% CI 2.07-5.23). W grupie A znamienne częściej występował brak postępu porodu lub nieskuteczna indukcja jako wskazanie do CS. Grupy nie różniły się istotnie pod kątem występowania PPH oraz MSAF. Czas przebywania na sali porodowej nie różnił się istotnie pomiędzy grupami. Mediana pH krwi pępowinowej w grupie B była istotnie niższa, aczkolwiek obie wartości mieściły się w zakresie normy. Odsetek noworodków urodzonych z pH żyłnej krwi pępowinowej < 7.2 nie różnił się pomiędzy grupami. W grupie B istotnie częściej rodziły się dzieci z pH < 7.1, w grupie pacjentek preindukowanych nie było dzieci u których wartość pH byłaby niższa od 7.1. W żadnej z grup nie urodził się noworodek w stanie ogólnym ciężkim (3 punkty lub mniej w skali Apgar). Stan kliniczny noworodków wyrażony jako odsetek noworodków urodzonych w stanie ogólnym średnim (4-7 punktów w skali Apgar) nie różnił się pomiędzy grupami.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna grup. [SD-odchylenie standardowe, IQR – rozstęp międzykwartylowy]

	Grupa A (n=503)	Grupa B (n=507)	p
wiek (lata)	28.14 (SD=4.59)	28.32 (SD=5.0)	0.07
wiek ciążowy w momencie porodu (tygodnie) (mediana, IQR)	40 (0.8)	40 (0.9)	0.92
wieloródka	20.08%	24.26%	0.1
znieczulenie zewnątrzoponowe	19.28%	27.42%	0.002

Tabela 2. Wyniki położnicze [SD – odchylenie standardowe, OR – iloraz szans, IQR – rozstęp międzykwartylowy, N/A – nie dotyczy]

	grupa A (n=503)	grupa B (n=507)	p	OR (95% CI)
czas w sali porodowej (h) (SD)	8.31 (6)	8.66(4.8)	0.06	N/A
cięcie cesarskie	32.41%	9.47%	≤0.001	4.58 (3.22-6.51)
nieprawidłowy zapis KTG	14.6%	4.78%	≤0.001	3.29 (2.07-5.23)
brak postępu porodu lub nieskuteczna indukcja porodu	15.11%	5.13%	≤0.001	3.4 (2.06-5.26)
próźniociąg położniczy	2.58%	3.35%	0.47	0.63 (0.47-1.84)
krwotok poporodowy	2.19%	0.99%	0.12	0.76 (0.36-1.59)
zielone wody płodowe	12.52%	8.09%	0.02	1.62 (1.07-2.46)
pH (mediana, IQR)	7.36 (0.07)	7.35 (0.09)	≤0.001	N/A
pH<7.2	2.58%	4.14%	0.17	0.61 (0.3 - 1.24)
pH<7.1	0%	1.38%	0.008	N/A
Apgar 4-7 punktów	1.99%	2.96%	0.32	0.66 (0.29-1.49)

Dyskusja

Preindukcja porodu przed rozpoczęciem IOL wykonywana jest z kilku powodów. Dojrzała szyjka macicy przed rozpoczęciem wlewu oksytocyny zmniejsza liczbę nieskutecznych indukcji porodu i konieczność powtórnej kwalifikacji do IOL. Wyższa punktacja w skali Bishopa oraz krótsza szyjka w przezpochwowym badaniu USG zmniejsza również odsetek cięć cesarskich, wiąże się z mniejszą zachorowalnością matek i noworodków i krótszym czasem hospitalizacji (3) (4). Takie postępowanie ma silne podstawy fizjologiczne. Szyjka macicy pełni niezwykle ważną rolę w generowaniu ciśnienia wewnątrzmacicznego. Jama macicy jest sferą o ustalonym promieniu, a ciśnienie wewnątrz jamy macicy można opisać za pomocą prawa Laplace’a, zgodnie z którym ciśnienie generowane wewnątrz jest proporcjonalne do dwukrotności napięcia ścian i

odwrotnie proporcjonalne do promienia sfery ($P=2T/R$, gdzie T-napięcie, R-promień sfery) (3). W związku z asymetrycznym rozkładem mięśniówki ciśnienie generowane jest głównie w okolicy dna macicy, a możliwość „pociągania” brzegów szyjki umożliwia ograniczanie wartości maksymalnego ciśnienia wewnątrzmacicznego. Ten drugi element jest ściśle zależny od dojrzałości szyjki macicy. Mała podatność szyjki (niższa punktacja w skali Bishopa) skutkuje generowaniem większych ciśnień wewnątrzmacicznych, a ciśnienie podczas skurczu narasta bardziej gwałtownie. W modelu opracowanym przez Gee i wsp. (3) ciśnienie wewnątrzmaciczne jest ok. 1,5 razy wyższe dla tego samego napięcia ścian przy szyjce długości 3 cm, w porównaniu do szyjki o długości 0,5 cm. Zjawisko to ma niezwykle ważne implikacje kliniczne. Podawanie oksytocyny wywołującej czynność skurczową przy niedojrzałej szyjce powoduje wzrost napięcia mięśniówki i generowanie większych ciśnień wewnątrzmacicznych, które mogą przekładać się na upośledzenie przepływu krwi pępowinowej, powodować kompresję płodu oraz zwiększać ryzyko pęknięcia mięśnia macicy. Przykładowo indukcja porodu po cięciu cesarskim w przypadku niedojrzałej szyjki wiąże się z czterokrotnie większym ryzykiem pęknięcia macicy w przypadku uzyskaniu czynności skurczowej po zastosowaniu oksytocyny (współczynnik ryzyka [HR] = 4.09, 95% CI= 1.82 – 9.17) (4). Wymienione elementy implikują współczesny model postępowania oparty na włączaniu wlewu oksytocyny dopiero po uprzednim przygotowaniu szyjki macicy. Z danych zebranych w naszej pracy wynika, że pomimo stosowania preindukcji porodu u pacjentek, samoistne dojrzewanie szyjki macicy i wysoka punktacja w skali Bishopa w momencie przyjęcia do oddziału wciąż jest czynnikiem korzystnym rokowniczo w stosunku do zakończenia porodu drogami natury. Dane literaturowe pokazują, że poród rozpoczęty spontanicznie wiąże się z największą szansą ukończenia drogami natury (7) . W tym samym badaniu stworzony przez autorów wieloczynnikowy model regresji wskazuje, że oprócz otyłości pacjentki, makrosomii płodu oraz wieku powyżej 35 roku życia ocena szyjki w skali Bishopa <6 punktów jest największym czynnikiem ryzyka ukończenia porodu na drodze CS zarówno w porodach spontanicznych, jak i indukowanych. W przytoczonej pracy pomimo różnic w odsetku cięć cesarskich w trzech grupach: porodów indukowanych elektywnie, indukowanych ze wskazań medycznych i rozpoczętych spontanicznie (odsetek CS odpowiednio 23.4%, 23.8%, 12%), to po skorygowaniu w oparciu o ocenę w skali Bishopa przy przyjęciu nie odnotowano różnic w odsetku cięć cesarskich w każdej z grup (7). W naszej pracy pacjentki, które w momencie podjęcia decyzji o IOL mają szyjkę macicy ocenioną na 6 i mniej punktów w skali Bishopa są obciążone czterokrotnie większą szansą cięcia cesarskiego (OR = 4.58 CI 95% 3.22-6.51), a głównym wskazaniem jest nieprawidłowy zapis kardiotokograficzny. Wśród położników

od dawna istniała obawa, że jednym z czynników ryzyka cięcia cesarskiego w grupie pacjentek niskiego ryzyka poddawanych IOL jest wiek ciążowy mniejszy niż 41 tygodni. Po opublikowaniu badania ARRIVE (8), w którym wykazano, że indukcja porodu po ukończonym 39 tygodniu ciąży nie zwiększa odsetka cięć cesarskich w porównaniu do postępowania wyczekującego, ocena szyjki macicy przy przyjęciu staje się jeszcze ważniejszym elementem predykcyjnym w stosunku do ukończenia porodu drogami natury marginalizując rolę wieku ciążowego. Pomimo, że najczęstszą przyczyną ukończenia porodu na drodze cięcia cesarskiego w naszej kohorcie był nieprawidłowy zapis KTG, a szansa wystąpienia tego powikłania była 3.29 razy wyższa w grupie pacjentek preindukowanych, nie przełożyło się to na gorsze wyniki noworodkowe w grupie pacjentek preindukowanych - przeciwnie odsetek noworodków urodzonych z pH < 7.1 jest istotnie większy w grupie pacjentek indukowanych tylko przy pomocy oksytocyny. Pytaniem nierozstrzygniętym pozostaje „czy lepsze wyniki gazometrii krwi pępowinowej były skutkiem większego odsetka porodów zabiegowych?”. Charakter niniejszej pracy nie pozwala odpowiedzieć na tak postawione pytanie. Należy jednocześnie pamiętać, iż zapis kardiotokograficzny ma odsetek wyników fałszywie dodatnich sięgający 50% (9), a zmiany pozornie patologiczne dla osoby nadzorującej poród mogą być w rzeczywistości fizjologicznymi zmianami rytmu serca płodu. Wszystkie porody w badaniu były objęte ciągłym nadzorem KTG, gdyż poród indukowany nie jest fizjologiczny w rozumieniu obowiązującego w Polsce prawa (10). Czynnikiem zakłócającym w niniejszym badaniu może być różnica w odsetku znieczuleń zewnątrzoponowych (ZOP) pomiędzy grupami. Niektóre dane w literaturze wskazują, że ZOP koreluje ze zwiększonym ryzykiem przyjęcia noworodka do oddziału intensywnej terapii noworodka (OR 1.89, 95% CI= 1.45 - 2.46), zwiększonym ryzykiem niewydolności oddechowej noworodka (OR 1.49, 95% CI= 1.07 - 2.07) oraz zwiększonym ryzykiem tlenoterapii w pierwszym roku życia (OR 1.44, 95% CI= 1.01 - 2.07) (11). Dane literaturowe nie wskazują jednak na zwiększone ryzyko występowania kwasicy u dzieci urodzonych w trakcie porodów znieczulanych zewnątrzoponowo (12).

Wnioski

Niedojrzała szyjka macicy i konieczność stosowania preindukcji porodu jest czynnikiem ryzyka ukończenia porodu na drodze cięcia cesarskiego.

Konieczność stosowania preindukcji nie pogarsza wyników neonatologicznych.

Piśmiennictwo:

1. World Health Organization Dept. of Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. t. 2011.
2. Osterman MJK, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. NCHS Data Brief. 2014(155): 1–8, indexed in Pubmed: 24941926.
3. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. Ginekol Pol. 2017; 88(4): 224–234, doi: 10.5603/GP.a2017.0043, indexed in Pubmed: 28509326.
4. Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, et al. PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? BJOG. 2007; 114(9): 1097–1103, doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01328.x, indexed in Pubmed: 17617197.
5. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. N Engl J Med. 2018; 379(6): 513–523, doi: 10.1056/NEJMoa1800566, indexed in Pubmed: 30089070.
6. Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications. MFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(1): B2.
7. Joyce A, Martin MP, Brady E, et al. Division of Vital Statistics. Births: Final Data for 2017. National Vital Statistics Reports. 2018; 67(8).
8. Bajcarczyk R, Florek R. Determinants of procreative attitudes of Polish women over the years. Medical Studies. 2018; 34(3): 252–258, doi:10.5114/ms.2018.78690.
9. Wing DA, Brown R, Plante LA, et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013; 122(2 Pt

1): 201–209, doi: 10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6, indexed in Pubmed: 23857539.

10. Chen W, Xue J, Peprah MK, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG*. 2016; 123(3): 46–354, doi: 10.1111/1471-0528.13456, indexed in Pubmed: 26538408.

11. Bierut A, Dowgiałło-Smolarczyk J, Pieniążek I, et al. Misoprostol Vaginal Insert in Labor Induction: A Cost-Consequences Model for 5 European Countries- An Economic Evaluation Supported with Literature Review and Retrospective Data Collection. *Adv Ther*. 2016; 33(10): 1755–1770, doi: 10.1007/s12325-016-0397-3, indexed in Pubmed: 27549327.

12. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683–691, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8, indexed in Pubmed: 9250266.

13. Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A, Tyloch M, et al. Obstetric outcomes of pre-induction of labor with a 200 µg misoprostol vaginal insert. *Ginekol Pol*. 2017; 88(11): 606–612, doi: 10.5603/GP.a2017.0109, indexed in Pubmed: 29303214.

14. Meier K, Parrish J, D’Souza R. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019; 98(9): 1100–1112, doi: 10.1111/aogs.13589, indexed in Pubmed: 30793763.

15. Młodawski J., Młodawska M., Galuszewska J et al. "Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study", *Journal of Pregnancy*, vol. 2020, Article ID 4985693, 5 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4985693>

Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction — single center retrospective observational study of obstetrical outcome

Jakub Młodawski¹ , Marta Młodawska¹ , Justyna Plusajska¹ ,
Jagoda Galuszczyńska² , Kamila Glijer² , Stanisław Gluszek¹ 

¹Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

²ESKULAP Student Scientific Organization, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

ABSTRACT

Objectives: Induction of labour is one of the most common procedures used in obstetrics and its prevalence tends to increase. In patients with an unripe cervix (Bishop score < 7) pre-induction procedures are used before the start of oxytocin induction. Currently there is no consensus among scientific societies on the optimal way of pre-induction. We have conducted a single-centre retrospective observational study comparing obstetric induction results of patients after 37 weeks of gestation who were pre-induced with misoprostol vaginal insert (MVI) with 200 µg of misoprostol (Misodel — Ferring Pharmaceuticals Poland) or Foley catheter (20 F, 60 mL balloon).

Material and methods: We have reviewed the medical records of 503 patients (group A pre-induced MVI — 135 patients, group B pre-induced Foley catheter — 368 patients) who were in a single, full-term pregnancy, pre-induced due to unripe cervixes (Bishop score < 7) with a Foley catheter or Misodel (MVI 200 µg). We compared obstetric results between groups.

Results: Group A patients had a lower chance of using oxytocin in labour induction/augmentation (OR = 0.21 95% CI = 0.13–0.32), and a greater chance of surgical delivery by caesarean section (OR = 2.14 95% CI = 1.42–3.23) and vacuum extraction (OR = 3.29 95% CI = 1.08–10.00). Group A patients also had a greater chance of abnormal CTG (OR = 2.66 95% CI = 1.5–4.7) compared to group B. The groups did not differ in terms of meconium stained amniotic fluid and postpartum haemorrhage. The percentage of children born with a pH from umbilical cord blood < 7.2 and < 7.1 and newborns of medium general condition (Apgar 4–7) did not differ between the groups.

Conclusions: Neonatological results of children from Foley catheters and MVI induced delivery do not differ. Patients pre-induced with MVI rarely require labour augmentation with oxytocin. MVI-preinduced patients have a better chance of having a delivery by CS or VE compared to the Foley catheter.

Key words: misoprostol; induction of labour; dinoprostone; cervical ripening; Foley catheter

Ginekologia Polska 2020; 91, 11: 700–703

INTRODUCTION

Induction of labour (IOL) is a procedure whose prevalence varies dramatically from country to country and may range from 1.4% to 35.5% [1]. In countries with high levels of economic development, it is used in about 1 in 5 pregnant women after the 37th week of pregnancy [2]. It is undoubtedly a procedure reducing the mortality and morbidity of newborns and pregnant women in the case of specific complications in pregnancy and should be used when, in the opinion of the clinician, the risk associated with waiting for spontaneous onset of labour is greater than the risks associated with shortening the duration of pregnancy by IOL. It seems to be generally accepted that for unripe cer-

vix (usually defined by Bishop score < 7) cervical ripening (pre-induction of labour) is necessary. At present, there is no consensus among scientific societies in the world on the optimal method of IOL, and the differences in local recommendations mainly concern cervical ripening methods due to their diversity.

Objectives

Comparison of obstetric results of patients pre-induced with misoprostol vaginal insert which contains 200 µg of misoprostol slowly released 7 µg/hour for 24 hours (Misodel — Ferring Pharmaceuticals Poland) with patients in whom a Foley catheter was used to pre-induce labour. (20 F, 60 mL).

Corresponding author:

Jakub Młodawski

Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

e-mail: jakub.mlodawski@ujk.edu.pl

MATERIAL AND METHODS

We reviewed the medical records of 503 patients who delivered in the Department of Gynecology and Obstetrics of the Provincial Hospital Complex in Kielce between 4.03.2017 and 21.07.2018. All labours were induced. Indications for labour induction were in accordance with the recommendations of the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians [3]. The study included patients with single, full-term pregnancy (completed 37 weeks of pregnancy) who had unripe cervixes (Bishop score < 7) at the time of the decision on labour induction. MVI 200 (misoprostol vaginal insert with 200 micrograms of misoprostol) — (group A — 135 patients) or Foley catheter (group B — 368 patients) 20 F thick with 60 mL of saline balloon filling were used for labour pre-induction. Patients were sent to the delivery room at the start of regular contraction and cervical dilation of 3–4 cm or 20–24 hours after pre-induction in the absence of the start of labour. Oxytocin was used for induction and labour stimulation in a low-dose protocol, at 4–6 cm dilation amniotomy was performed. The groups were compared for obstetric results: — Apgar scores in one minute, pH from venous cord blood — in quantitative terms, as well as the percentage of children born with pH < 7.2 and < 7.1.

Table 1. Characteristics of groups

	A (n = 135)	B (n = 368)	
age [years] (mean ± SD)	27.5 ± 4.15	28.37 ± 4.72	p = 0.43
pluripara	17.78%	20.92%	p = 0.48
gestational age (median, IQR)	40 (0.8)	40 (0.8)	p = 0.93
Membranes rupture before pre-induction	17.05%	0%	p < 0.01
epidural analgesia	15%	21%	p = 0.06

SD — standard deviation; IQR — interquartile range

We compared the percentage of meconium stained amniotic fluid (MSAF), surgical deliveries [vacuum extraction (VE) and cesarean section (CS)], postpartum haemorrhage (PPH), and the duration of stay in the delivery room. We performed the statistical analysis using Statistica 13.1 (StatSoft Poland). For continuous variables we presented the arithmetic mean when the distribution was close to normal and as a median for skewed distributions. Standard deviation and interquartile range were used as measures of scatter, respectively. We compared the groups when the assumptions of near-normal distribution and equal variance were met with the Student's t-test, and when the above-mentioned criteria were not met with the Kruskalis-Wallis U test. In case of qualitative variables, we presented the data as a percentage of events in a given group and the quotient of chances of group A vs. B (OR), and compared the groups using Pearson's χ^2 test, and in case of small expected numbers we used Yates correction. The differences were considered statistically significant in case of $p < 0.05$.

RESULTS

The demographic characteristics of the groups were presented in Table 1.

The groups did not differ in terms of age, fertility, median gestational age and the percentage of patients who received epidural analgesia. The Foley catheter was not used for patients with pre-labour rupture of membranes (PROM). In group A, the percentage of patients with amniotic fluid drainage prior to MVI insertion was 17.05% (23 patients). The total percentage of CS was 32% and VE 2.5%.

The results of the comparison of groups A and B are presented in Table 2.

Among patients in group A compared to group B, oxytocin was used significantly less frequently in the stimulation or induction of labour [26% vs 62% ($p < 0.001$, OR = 0.21 95%

Table 2. Comparison of groups

	A (n = 135)	B (n = 368)	p	OR (95% CI)
oxitocin stimulation/induction	26%	62%	$p < 0.001$	0.21 (0.13–0.32)
time at delivery room [h] (median, IQR)	8.75 (7.83)	8.16 (5.58)	$p = 0.13$	N/A
cesarean section	45.19%	27.72%	$p < 0.001$	2.14 (1.42–3.23)
unreassuring fetal heart rate pattern	24.55%	10.88%	$p < 0.001$	2.66 (1.5–4.7)
arrested labour and failed induction	19.26%	13.59%	$p = 0.11$	1.51 (0.90–2.55)
vacuum extraction	5.19%	1.63%	$p = 0.02$	3.29 (1.08–10.00)
postpartum haemorrhage	2.22%	2.17%	$p = 0.97$	1.02 (0.26–3.19)
meconium stained amniotic fluid	12.59%	12.50%	$p = 0.97$	1.00(0.55–1.82)
pH (median, IQR)	7.358 (0.085)	7.374 (0.068)	$p < 0.01$	N/A
pH < 7.2	3.70%	2.17%	$p = 0.33$	1.73 (0.55–5.38)
pH < 7.1	0%	0%	N/A	N/A
Apgar 4–7 points	2.96%	1.63%	$p = 0.34$	1.83 (0.51–6.61)

CI = 0.13–0.32)]. Considering only the patients and groups A and B, whose labour ended in natural ways, the difference is similar (28.3% vs. 67.67%, $p < 0.001$, OR = 0.18 95% CI = 0.10–0.33). Patients pre-induced with MVI compared to the group pre-induced with Foley catheter had a significantly higher chance of completion of labour through CS (OR = 2.14 95% CI 1.42–3.23) as well as VE (OR = 3, 29.95% CI = 1.08–10), the most common indication for operative labour in group A was nonreassuring fetal heart rate tracing, which was statistically more frequent in comparison to group B (OR = 2.66 95% CI = 1.5–4.7). Among patients in group A and B who gave birth by nature the chance for VE was more than 5 times higher (9.46% vs 1.88%, $p = 0.001$, OR = 5.45 95% CI = 1.62–17.72). Groups A and B did not differ in terms of the most frequent indication for operative delivery, *i.e.* incorrect fetal CTG recording as well as frequency of MSAF and PPH. The median pH in group A was significantly lower, although both values were within the norm range (7.35 vs 7.37 $p = 0.008$), groups A and B did not differ in terms of the percentage of newborns born with pH < 7.2 and < 7.1. Patients in groups A and B did not differ in terms of the time they spent in the delivery room. In the whole study group, there were no newborns born in severe condition (defined as Apgar scores in 1 minute of life ≤ 3). Therefore, we compared groups in terms of the percentage of newborns born in general medium condition (Apgar 4–7 points in 1 minute), the groups did not differ significantly.

DISCUSSION

Although induction of labor (IOL) is one of the most common interventions in obstetrics, the proportion of patients who will undergo this procedure may increase significantly in the coming years. Post-term pregnancy is one of the most common indications for induction of labour. The practice of post-term induction differs between countries [4], but usually in low-risk pregnancies this procedure is not used until the 41st week of pregnancy. A multi-centre randomized study published in 2018 indicates that induction of a low-risk pregnancy at 39th week of pregnancy may reduce the percentage of caesarean sections, hypertension-related pregnancy complications, improve patient satisfaction and through the reduction of pain without compromising neonatal outcomes [5]. Following the results of the this ARRIVE study [5]. The Society for Maternal-Fetal Medicine concluded that it is reasonable to offer elective induction to low-risk nulliparous women who are $\geq 39 + 0$ weeks of gestation [6]. In the year preceding the publication in the United States, delivery after the 41st week of gestation concerned about 7% of pregnancies, and between 40 and 41 weeks of gestation about 25% of pregnancies [7]. The implementation of the results of the ARRIVE study into clinical practice may result

in a significant increase in the IOL percentage in the future, through additional qualification for induction of labour of approximately 30% of pregnant women. Additional factors like increasing population rate of obesity and age of procreation will also take their role in this process [8]. Due to the large scale of the problem, research is needed to optimize the entire process of IOL in terms of woman and child safety as well as cost-effectiveness. One of the pre-induction methods used in patients with an unripe cervix is MVI. It is a therapeutic system applied to the posterior vaginal vault releasing misoprostol (prostaglandin E1 analogue — PGE1) at a dose of about 7 μ g per hour for a period of 24 hours (the total dose of misoprostol is 200 μ g). The unquestionable advantage of the preparation is the ease of removal in the case of complications occurring during the application and the possibility of use at the outflow of amniotic fluid, moreover, the preparation is registered from the end of 36 weeks of pregnancy. MVI is removed from the vagina at the beginning of labour or at 4 cm cervical dilation, 30 minutes after the removal of the preparation, an infusion of oxytocin can be started. In the Phase 3 key study for product registration, the product was used in patients [9] in whom cervical maturity was assessed to be 4 or less on the Bishop scale. There are no studies in the literature that directly compare the efficacy and obstetric performance of Foley catheter-induced patients to MVI, but there are studies to evaluate other forms of misoprostol in IOL. The 2016 meta-analysis showed that vaginal use of misoprostol tablets (compared to Foley catheter, vaginal dinoprostone and oral misoprostol) is associated with the highest chance of vaginal delivery within 24 hours and the highest risk of uterine hyperstimulation and abnormal CTG recording [10]. The main advantage of MVI is its ease of removal in case of the above-mentioned complications. The risk of developing hyperstimulation in a patient pre-induced with MVI is about 13% and is one of the most common complications [9]. One of the studies [11] to analyze the use of MVI for pharmacoeconomic purposes used an indirect comparison of MVI with the Foley catheter for prenatal pre-induction in accordance with Bucher's method [12]. In the study cited, dinoprostone vaginal insert (DVI — 10 mg of dinoprostone in insert releasing 0.3 mg/h — Propess, Cervidil) was the common comparator. The median time needed to achieve active phase of labour with MVI was 44% lower than with Foley catheter (95% CI 33.5–54.3%), there were no differences in the percentage of patients who gave birth vaginally, percentage of CS, frequency of PPH, MSAF and chorioamnionitis. In the group of MVI pre-induced patients, less frequent prenatal oxytocin before delivery was used (RR = 0.5 95% CI 0.39–0.62). The risk of tachysystole was almost 40 times higher compared to the Foley catheter (RR = 39.91 95% CI = 5.02–317.5) [11]. In our cohort of patients, these correlations were similar, the chance of using oxytocin was about 5 times lower in the group of

patients who were pre-induced with MVI compared to those pre-induced with Foley catheter, this regularity applied both to patients who gave birth vaginally and to those who had a CS. The limitation of our study involves the lack of data about induction to delivery time (ID — time), it only includes the time the patient spent in the delivery room, which did not differ significantly. This value is less useful especially in the context of cost-effectiveness studies. The Expadite randomized study [9] comparing MVI with DVI revealed no differences in the percentage of caesarean sections between groups and the percentage of CS in the MVI group was 26%. However, observational studies in the Polish population indicate a higher percentage of CS. In one of the works in the Polish cohort of patients published by Jagielska et al. [13] the percentage of caesarean sections was 40.58% in the primigravida and 16.13% in the plurigravida group, and the overall percentage of caesarean sections in the group of patients induced by MVI was 33%, which is lower than in our cohort. However, in the study cited above [12], the proportion of plurigravidas to the primigravidas in the studied group ($31/69 = 0.45$) was higher, and in our studies it was lower ($24/111 = 0.21$), ($p = 0.018$). Numerous studies show that vaginal childbirth in the history is one of the strongest predictive factors of induction efficiency and occurs in most of the predictive models published in the literature [14, 15]. In our opinion, this proportion is crucial if we want to compare the percentage of caesarean sections between individual studies. This study demonstrates the high effectiveness of misoprostol in the form of MVI as the only method without the need to augment the delivery, however, the higher risk of surgical delivery compared to Foley catheter brings some concern. Clinical and biochemical condition of newborns did not differ significantly between groups. The question remains open whether this situation was influenced by the increased number of obstetric interventions (CS and VE) undertaken by supervising obstetricians. The limitation of the study is also related to the lack of division of patients according to the indications for induction of labour.

CONCLUSIONS

Neonatalogical results of children from births induced with Foley catheter and MVI 200 do not differ.

Patients pre-induced with MVI 200 less frequently require oxytocin augmentation of labor.

MVI 200 pre-induced patients have a greater chance of delivery by CS and VE compared to patients pre-induced with Foley catheter.

Funding

Project financed under the program of the Minister of Science and Higher Education called "Regional Initiative of Excellence" in the years 2019–2022, project no. 024/RID/2018/19, amount of financing 11 999 000,00 PLN.

REFERENCES

1. World Health Organization Dept. of Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. t. 2011.
2. Osterman MJK, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. NCHS Data Brief. 2014(155): 1–8, indexed in Pubmed: 24941926.
3. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. Ginekol Pol. 2017; 88(4): 224–234, doi: 10.5603/GPa.2017.0043, indexed in Pubmed: 28509326.
4. Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, et al. PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? BJOG. 2007; 114(9): 1097–1103, doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01328.x, indexed in Pubmed: 17617197.
5. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. N Engl J Med. 2018; 379(6): 513–523, doi: 10.1056/NEJMoa1800566, indexed in Pubmed: 30089070. [brak odnośnika??]
6. Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications. MFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(1): B2.
7. Joyce A, Martin MP, Brady E, et al. Division of Vital Statistics. Births: Final Data for 2017. National Vital Statistics Reports. 2018; 67(8).
8. Bajcarczyk R, Florek R. Determinants of procreative attitudes of Polish women over the years. Medical Studies. 2018; 34(3): 252–258, doi: 10.5114/ms.2018.78690.
9. Wing DA, Brown R, Plante LA, et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013; 122(2 Pt 1): 201–209, doi: 10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6, indexed in Pubmed: 23857539.
10. Chen W, Xue J, Peprah MK, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. BJOG. 2016; 123(3): 346–354, doi: 10.1111/1471-0528.13456, indexed in Pubmed: 26538408.
11. Bierut A, Dowgiałło-Smolarczyk J, Pieniążek I, et al. Misoprostol Vaginal Insert in Labor Induction: A Cost-Consequences Model for 5 European Countries—An Economic Evaluation Supported with Literature Review and Retrospective Data Collection. Adv Ther. 2016; 33(10): 1755–1770, doi: 10.1007/s12325-016-0397-3, indexed in Pubmed: 27549327.
12. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683–691, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8, indexed in Pubmed: 9250266.
13. Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A, Tyloch M, et al. Obstetric outcomes of pre-induction of labor with a 200 µg misoprostol vaginal insert. Ginekol Pol. 2017; 88(11): 606–612, doi: 10.5603/GPa.2017.0109, indexed in Pubmed: 29303214.
14. Meier K, Parrish J, D'Souza R. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019; 98(9): 1100–1112, doi: 10.1111/aogs.13589, indexed in Pubmed: 30793763.
15. Młodawski J, Młodawska M., Gałuszewska J et al. "Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study", Journal of Pregnancy, vol. 2020, Article ID 4985693, 5 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4985693>

Dopochwowy insert z misoprostolem i cewnik Foleya w indukcji porodu – jednoośrodkowe badanie obserwacyjne wyników położniczych.

Wstęp

Indukcja porodu (IOL) jest procedurą, której prevalencja różni się dramatycznie pomiędzy poszczególnymi krajami i może dotyczyć od 1.4% do 35.5% kobiet ciężarnych (1). W krajach o wysokim poziomie rozwoju gospodarczego stosowana jest u około 1 na 5 pacjentek po ukończonym 37 tygodniu ciąży (2). Jest to niewątpliwie procedura zmniejszająca zachorowalność i śmiertelność matek i noworodków. IOL powinna być stosowana w sytuacji, gdy w ocenie klinicysty ryzyko związane z oczekiwaniem na spontaniczne rozpoczęcie porodu jest większe niż ryzyko związane ze skróceniem czasu trwania ciąży. Powszechna wydaje się opinia, że w przypadku niedojrzałej szyjki macicy (zwykle ocenianej jako ocena w skali Bishopa < 7 punktów) konieczne jest zastosowanie metod zwiększających dojrzałość szyjki (preindukcja porodu). Obecnie brak jest konsensusu towarzystw naukowych na świecie co do optymalnej metody indukcji porodu. Różnice w lokalnych zaleceniach dotyczą głównie metod preindukcji porodu ze względu na ich różnorodność.

Cele

Porównanie wyników położniczych pacjentek preindukowanych przy pomocy preparatu Misodel (insert dopochwowy zawierający 200 μg misoprostolu 7 $\mu\text{g}/\text{godzinę}$ przez 24 godziny) z wynikami położniczymi pacjentek, u których do preindukcji porodu wykorzystano wewnątrzszyjkowy cewnik Foleya (20 F, 60 ml).

Materiał i metody

Przeanalizowaliśmy dokumentację medyczną 503 pacjentek, które urodziły w Klinice Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Kielcach w okresie od 4.03.2017 do 21.07.2018. Wszystkie porody były indukowane. Wskazania do indukcji porodu były zgodne z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (3). Do badania zostały zakwalifikowane pacjentki w ciąży pojedynczej, donoszonej (po ukończonym 37 tygodniu ciąży), które w momencie podjęcia decyzji o indukcji porodu miały niedojrzałą szyjkę macicy (ocena w skali Bishopa <7 punktów). Do preindukcji porodu używano MVI 200 (insert dopochwowy z misoprostolem zawierający 200 mikrogram substancji aktywnej) – grupa A (135 pacjentek) lub cewnika Foleya zakładanego do szyjki macicy o grubości 20 F z wypełnieniem balonu 60 ml soli fizjologicznej - grupa B (368 pacjentek). Pacjentki kierowano na salę porodową w momencie rozpoczęcia regularnej czynności skurczowej i rozwarcia szyjki macicy 3-4 cm lub po 20-24 godzinach od założenia preindukcji w przypadku braku samoistnego rozpoczęcia porodu. Do indukcji i stymulacji porodu używano oksytocyny w protokole niskich dawek, przy rozwarciu 4-6 cm wykonywano amniotomię. Grupy porównano po kątem wyników położniczych: punktacji noworodków w skali Apgar w 1 minucie życia, pH z żyłnej krwi pępowinowej – w ujęciu ilościowym, a także odsetka dzieci urodzonych z pH < 7.2 oraz < 7.1 . Porównaliśmy odsetek pacjentek z zielonymi wodami płodowymi (MSAF - meconium stained amniotic fluid), odsetek porodów zabiegowych (próżniociąg położniczy – VE i cięcia cesarskiego – CS), odsetek krwotoku poporodowego (PPH), a także czas przebywania na sali porodowej. Analizę statystyczną wykonaliśmy przy użyciu programu Statistica 13.1 (StatSoft Polska). W przypadku zmiennych ciągłych jako miarę tendencji centralnej przedstawiliśmy średnią arytmetyczną, gdy rozkład był zbliżony do normalnego, oraz jako medianę w przypadku rozkładów skośnych. Jako miary rozrzutu użyliśmy

odpowiednio odchylenia standardowego i rozstępu międzykwartylowego. Grupy w przypadku spełnienia założeń o rozkładzie zbliżonym do normalnego i równości wariancji porównaliśmy za pomocą testu t-Studenta, a w przypadku braku spełnienia wyżej wymienionych kryteriów przy pomocy testu U Kruskala-Wallisa. W przypadku zmiennych jakościowych dane przedstawiliśmy jako odsetek zdarzeń w danej grupie oraz iloraz szans grupy A vs B (OR – *odds ratio*), a grupy porównaliśmy przy pomocy testu χ^2 Pearsona, w przypadku małych licznosci oczekiwanych stosowaliśmy poprawkę Yatesa. Różnice uznano za istotne statystycznie w przypadku $p < 0.05$.

Wyniki

Charakterystyka demograficzna grup została przedstawiona w tabeli 1. Grupy nie różniły się pod kątem wieku rodzących, rodności, mediany wieku ciążowego oraz odsetka pacjentek, u których zastosowano znieczulenie zewnątrzoponowe. Cewnika Foleya do preindukcji porodu nie stosowano w przypadku odpływania płynu owodniowego. W grupie A odsetek pacjentek z odpływaniem płynu owodniowego przed założeniem MVI wynosił 17,05% (23 pacjentki). Sumaryczny odsetek CS wynosił 32%, a VE 2,5 %. Wyniki porównania grupy A i B przedstawia tabela 2.

Wśród pacjentek grupy A w porównaniu do grupy B oksytocyna w stymulacji lub indukcji porodu stosowana była znacznie rzadziej 26% vs 62% ($p < 0.00001$, OR = 0.21, 95% CI = 0.13-0.32). Biorąc pod uwagę jedynie pacjentki, u których poród zakończył się drogami natury różnica w zastosowaniu oksytocyny kształtuje się podobnie (28.3% vs 67.67%, $p < 0.0001$, OR=0.18, 95% CI = 0.10-0.33). Pacjentki preindukowane MVI w porównaniu do grupy preindukowanej cewnikiem Foleya miały istotnie większą szansę ukończenia porodu na drodze zabiegowej poprzez CS (OR= 2.14, 95% CI = 1.42-3.23), jak również VE (OR = 3.29, 95% CI = 1.08-10), a najczęstszym wskazaniem do porodu zabiegowego w grupie A był nieprawidłowy zapis KTG, który występował statystycznie częściej

w porównaniu do grupy B (OR = 2.66, 95% CI = 1.5-4.7). Wśród pacjentek z grupy A i B, które urodziły drogami natury szansa na ukończenie porodu przez VE była ponad 5 razy większa (9.46% vs 1.88%, $p=0.001$, OR=5.45, 95% CI = 1.62-17.72). Grupy A i B nie różniły się pod kątem najczęstszego wskazania do porodu zabiegowego, którym był nieprawidłowy zapis KTG płodu, jak również częstością MSAF i PPH. Mediana pH w grupie A była znamiennej niższa, aczkolwiek obie wartości mieściły się w zakresie normy (7.35 vs 7.37, $p=0.008$). Grupy A i B nie różniły się pod kątem odsetka noworodków urodzonych z pH < 7.2 oraz < 7.1. Pacjentki z grupy A i B nie różniły się między sobą pod względem czasu, który spędzały na sali porodowej. W całej grupie badanej nie było noworodków urodzonych w stanie ogólnym ciężkim (definiowanym jako punktacja w skali Apgar w 1 minucie życia ≤ 3). Grupy porównaliśmy więc pod kątem odsetka noworodków urodzonych w stanie ogólnym średnim (Apgar 4-7 punktów w 1 minucie życia)- nie wykazano istotnej statystycznie różnicy.

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna grup. [SD – odchylenie standardowe, IQR-rozstęp międzykwartylowy, PROM – odpłynięcie wód płodowych przed rozpoczęciem preindukcji porodu]

	A (n=135)	B (n=368)	p
wiek [lata] (średnia, SD)	27.5 ± 4.15	28.37 ± 4.72	$p=0.43$
Wieloródka	17,78%	20,92%	$p=0.48$
Wiek ciążowy (mediana, IQR)	40 (0.8)	40 (0.8)	$p=0.93$
PROM	17.05%	0%	$p<0.01$
znieczulenie zewnątrzoponowe	15%	21%	$p=0.06$

Tabela 2. Porównanie grup [OR – iloraz szans, N/A – nie dotyczy, IQR – rozstęp kwartyłowy]

	A (n=135)	B (n=368)	p	OR (95% CI)
stosowanie oksytocyny w indukcji/stymulacji porodu	26%	62%	p<0.001	0.21 (0.13-0.32)
czas spędzony w Sali porodowej [h] (mediana, IQR)	8.75 (7.83)	8.16 (5.58)	p=0.13	N/A
cięcie cesarskie	45.19%	27.72%	p<0.001	2.14 (1.42-3.32)
nieprawidłowy zapis KTG	24.55%	10.88%	p<0.001	2.66 (1.5-4.7)
brak postępu porodu/nieskuteczna indukcja	19.26%	13.59%	p=0.13	1.51 (0.9-2.55)
próżniociąg położniczy	5.19%	1.63%	p=0.02	3.29(1.08-10.0)
krwotok poporodowy	2.22%	2.17%	p=0.97	1.02(0.26-3.19)
zielone wody płodowe	12.59%	12.50%	p=0.97	1 (0.55-1.82)
pH (mediana, IQR)	7.358 (0.085)	7.373 (0.068)	p<0.01	N/A

pH < 7.2	3.70%	2.17%	p=0.33	1.73(0.55-5.38)
pH<7.1	0%	0%	N/A	N/A
Apgar 4-7 punktów w pierwszej minucie życia	2.96%	1.63%	p=0.34	1.83 (0.51-6.61)

Dyskusja

Pomimo, że IOL jest jedną z najczęstszych interwencji stosowanych w położnictwie to w najbliższych latach odsetek pacjentek, które będą poddawane tej procedurze może się znacząco zwiększyć. Jednym z najczęstszych wskazań do indukcji porodu jest ciąża po terminie porodu. Praktyka postępowania w zakresie indukcji porodu u pacjentek po terminie różni się pomiędzy krajami (4), jednak zwykle w ciążach niskiego ryzyka procedura ta nie jest stosowana do 41 tygodnia ciąży. Opublikowane w 2018 roku wielośrodkowe badanie z randomizacją wskazuje, że indukcja porodu w ciąży niskiego ryzyka w 39 tygodniu ciąży może zmniejszać odsetek cięć cesarskich oraz powikłań ciąży związanych z nadciśnieniem, poprawić zadowolenie rodzącej poprzez zmniejszenie dolegliwości bólowych, jednocześnie nie pogarszając wyników neonatologicznych (5). W związku z wynikami badania ARRIVE (5) Towarzystwo Medycyny Matczyno-Płodowej uznało, że rozsądnym jest proponowanie elektywnej indukcji porodu pierwiastkom w ciąży niskiego ryzyka, które ukończyły 39 tydzień ciąży (6). W roku poprzedzającym publikację w Stanach Zjednoczonych poród po ukończonym 41 tygodniu ciąży dotyczył około 7 % ciąż, a pomiędzy 40 a 41 tygodniem ciąży ok. 25 % ciąż (7). Implementacja wyników badania ARRIVE do praktyki klinicznej może skutkować znacznym zwiększeniem odsetka IOL w przyszłości, poprzez dodatkową kwalifikację do

indukcji porodu ok. 30% ciężarnych. W związku z tak dużą skalą problemu niezbędne są badania dążące do optymalizacji całego procesu pod kątem bezpieczeństwa rodzącej i dziecka oraz oceny stosunku efektywności do kosztów. Jedną z metod preindukcji stosowanych u pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy jest MVI. Jest to system terapeutyczny aplikowany do tylnego sklepienia pochwy uwalniający misoprostol (analog prostaglandyny E1 - PGE1) w dawce 7 µg na godzinę przez okres 24 h (sumaryczna dawka misoprostolu wynosi 200 µg). Niewątpliwą zaletą preparatu jest łatwość usunięcia w przypadku występujących powikłań w trakcie stosowania, możliwość stosowania przy odpływananiu płynu owodniowego oraz rejestracja preparatu od ukończonego 36 tygodnia ciąży. MVI usuwa się z pochwy w chwili rozpoczęcia porodu lub przy rozwarciu szyjki macicy 4 cm, a 30 min po usunięciu preparatu można rozpocząć wlew oksytocyny. W badaniu 3 fazy (8) kluczowym do zarejestrowania produktu, MVI był stosowany u pacjentek, których dojrzałość szyjki została oceniona na 4 lub mniej punktów w skali Bishopa. W literaturze nie znaleźliśmy badań bezpośrednio porównujących skuteczność lub wyniki położnicze pacjentek indukowanych cewnikiem Foleya w porównaniu do MVI, istnieją jednak badania oceniające inne postacie misoprostolu w preindukcji porodu. W metaanalizie z 2016 r. wykazano, że stosowanie dopochwowe tabletek z misoprostolem (w porównaniu z cewnikiem Foleya, dopochwowym dinoprostonem oraz doustnym misoprostolem) związane jest z największą szansą porodu pochwowego w ciągu 24 godzin oraz największym ryzykiem hiperstymulacji macicy i wystąpienia nieprawidłowego zapisu KTG (9). Podstawową zaletą MVI jest łatwość usunięcia w przypadku powyższych powikłań. Ryzyko rozwinięcia hiperstymulacji u pacjentki preindukowanej MVI wynosi ok. 13 % i jest jednym z najczęstszych powikłań stosowania preparatu (8). W jednym z badań (10) mających na celu analizę użycia MVI do celów farmakoeconomicznych posłużono się porównaniem pośrednim MVI z cewnikiem Foleya w procesie preindukcji porodu zgodnie metodą Bucher'a (11). W cytowanej pracy wspólnym elementem

porównawczym (*comparator*) był dopochwowy insert z dinoprostonem (10 mg dinoprostonu w insercie uwalniającym 0,3 mg/godzinę). Mediana czasu potrzebna do osiągnięcia aktywnej fazy porodu przy stosowaniu MVI była 44 % krótsza niż w przypadku cewnika Foleya (95% CI = 54.3% -33.5%). Nie wykazano różnic w odsetku pacjentek, które urodziły drogami natury, odsetku CS, częstości PPH, MSAF oraz zapalenia błon płodowych. W grupie pacjentek preindukowanych MVI rzadziej stosowano oksytocynę przed porodem (RR=0.5, 95% CI= 0.39-0.62). Ryzyko wystąpienia tachystole było prawie 40 razy większe w porównaniu do cewnika Foleya (RR=39.91, 95% CI = 5.02-317.5) (10). W naszej kohorcie pacjentek zależności te kształtowały się podobnie: szansa zastosowania oksytocyny była około 5 razy niższa w grupie pacjentek, które były preindukowane MVI w porównaniu do tych preindukowanych cewnikiem Foleya, a prawidłowość ta odnosiła się zarówno do pacjentek, które urodziły drogami natury jak również tych, u których poród został ukończony cięciem cesarskim. Ograniczeniem naszego badania jest brak danych o czasie od rozpoczęcia indukcji do porodu (*induction to delivery time* – IDT). Dysponowaliśmy jedynie danymi o czasie, który pacjentki spędzały na sali porodowej i on nie różnił się znamienne. Wartość ta jest jednak mniej przydatna w kontekście badań nad oceną stosunku efektywności do kosztów.

W badaniu z randomizacją Expadite (8) porównującym MVI z DVI nie odnotowano różnic w odsetku cięć cesarskich pomiędzy grupami, a odsetek CS w grupie MVI wynosił 26%. Badania obserwacyjne na polskiej populacji wskazują jednak większy odsetek CS. W jednej z prac w kohorcie polskich pacjentek opublikowanych przez Jagielską i wsp. (12) odsetek cięć cesarskich wynosił 40.58% wśród pierwsiastek i 16.13% wśród wieloródek, a ogólny odsetek cięć cesarskich w grupie pacjentek indukowanych MVI wynosił 33%- jest to odsetek niższy niż w naszej kohorcie. W cytowanej pracy (12) większa jest jednak proporcja wieloródek do pierwsiastek w badanej grupie ($31/69 = 0.45$); w naszym

opracowaniu proporcja ta była mniejsza ($24/111 = 0.21$), ($p=0.018$). Liczne prace pokazują, że poród pochwowy w wywiadzie jest jednym z najsilniejszych czynników predykcyjnych skuteczności indukcji i występuje w większości opublikowanych w literaturze modeli predykcyjnych szacujących szansę na powodzenie IOL (13). W naszej opinii proporcja ta jest kluczowa, jeśli chcemy porównać odsetek cięć cesarskich pomiędzy poszczególnymi badaniami i ośrodkami. Niniejsze badanie dowodzą dużej skuteczności misoprostolu w formie MVI jako jedynej metody indukcji bez konieczności stymulacji oksytocyną, niepokój budzi jednak większe ryzyko porodu zabiegowego w porównaniu z cewnikiem Foleya. Kliniczny i biochemiczny stan noworodków nie różnił się istotnie pomiędzy grupami. Kwestią otwartą pozostaje pytanie, czy na taki wynik miała wpływ zwiększona ilość interwencji położniczych (CS i VE) podejmowanych przez lekarzy. Ograniczeniem badania jest również brak podziału pacjentek w zależności od wskazań do indukcji porodu.

Wnioski

Wyniki neonatologiczne dzieci z porodów indukowanych z zastosowaniem cewnika Foleya i MVI nie różnią się.

Pacjentki preindukowane przy pomocy MVI rzadziej wymagają stymulacji porodu oksytocyną.

Pacjentki preindukowane MVI w porównaniu do cewnika Foleya mają większą szansę ukończenia porodu na drodze zabiegowej zarówno przez CS jak również VE.

Piśmiennictwo:

1. World Health Organization Dept. of Reproductive Health and Research. WHO recommendations for induction of labour. t. 2011.
2. Osterman MJK, Martin JA. Recent declines in induction of labor by gestational age. NCHS Data Brief. 2014(155): 1–8, indexed in Pubmed: 24941926.
3. Bomba-Opoń D, Drews K, Huras H, et al. Polish Gynecological Society Recommendations for Labor Induction. Ginekol Pol. 2017; 88(4): 224–234, doi: 10.5603/GP.a2017.0043, indexed in Pubmed: 28509326.
4. Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, et al. PERISTAT Group. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact? BJOG. 2007; 114(9): 1097–1103, doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01328.x, indexed in Pubmed: 17617197.
5. Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. N Engl J Med. 2018; 379(6): 513–523, doi: 10.1056/NEJMoa1800566, indexed in Pubmed: 30089070.
6. Society of Maternal-Fetal (SMFM) Publications. MFM Statement on Elective Induction of Labor in Low-Risk Nulliparous Women at Term: the ARRIVE Trial. Am J Obstet Gynecol. 2019; 221(1): B2.
7. Joyce A, Martin MP, Brady E, et al. Division of Vital Statistics. Births: Final Data for 2017. National Vital Statistics Reports. 2018; 67(8).

8. Bajcarczyk R, Florek R. Determinants of procreative attitudes of Polish women over the years. *Medical Studies*. 2018; 34(3): 252–258, doi: 10.5114/ms.2018.78690.
9. Wing DA, Brown R, Plante LA, et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(2 Pt 1): 201–209, doi: 10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6, indexed in Pubmed: 23857539.
10. Chen W, Xue J, Peprah MK, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol, and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labour. *BJOG*. 2016; 123(3): 346–354, doi: 10.1111/1471-0528.13456, indexed in Pubmed: 26538408.
11. Bierut A, Dowgiałło-Smolarczyk J, Pieniążek I, et al. Misoprostol Vaginal Insert in Labor Induction: A Cost-Consequences Model for 5 European Countries- An Economic Evaluation Supported with Literature Review and Retrospective Data Collection. *Adv Ther*. 2016; 33(10): 1755–1770, doi: 10.1007/s12325-016-0397-3, indexed in Pubmed: 27549327.
12. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6): 683–691, doi: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8, indexed in Pubmed: 9250266.
13. Jagielska I, Kazdepka-Ziemińska A, Tyloch M, et al. Obstetric outcomes of pre-induction of labor with a 200 µg misoprostol vaginal insert. *Ginekol Pol*. 2017; 88(11): 606–612, doi: 10.5603/GP.a2017.0109, indexed in Pubmed: 29303214.
14. Meier K, Parrish J, D’Souza R. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*.

2019; 98(9): 1100–1112, doi: 10.1111/aogs.13589, indexed in Pubmed: 30793763.

15. Mlodawski J., Mlodawska M., Galuszevska J et al. "Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study", Journal of Pregnancy, vol. 2020, Article ID 4985693, 5 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4985693>



OPEN

Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome

Jakub Młodawski^{1,2✉}, Marta Młodawska¹, Justyna Armanska², Grzegorz Swiercz^{1,2} & Stanisław Gluszek¹

Induction of labour (IOL) is increasingly used in obstetric practice. For patients with unfavourable cervix, we are constantly looking for an optimal, in terms of effectiveness and safety, ripening of cervix protocol. It was retrospective cohort study. We analyzed obstetrical results in 481 patients undergoing IOL in one center using two different vaginal inserts that release prostaglandins at a constant rate for 24 h—misoprostol vaginal insert (MVI) with 200 µg of misoprostol ($n = 367$) and dinoprostone vaginal insert (DVI) with 10 mg of dinoprostone ($n = 114$). Full-term, single pregnancy patients with intact fetal membranes and the cervix evaluated in Bishop score ≤ 6 were included in the analysis. In the group of MVI patients, the labour ended with caesarean section more often (OR 2.71 95% CI 1.63–4.47) and more frequent unreassuring cardiotocographic trace indicating the surgical delivery occurred (OR 2.38 95% CI 1.10–5.17). We did not notice any differences in the percentage of vacuum extraction and patients in whom the use of oxytocin was necessary during labour induction. The clinical status of newborns after birth and the pH of cord blood did not differ between groups. The use of MVI 200 µg in patients with an unripened cervix is associated with a greater chance of completing delivery by caesarean section and increased chance of abnormal intrapartum CTG trace compared to the use of DVI 10 mg. These differences do not affect the clinical and biochemical status of the newborn.

Induction of labour (IOL) is a medical procedure widely used in the world. Globally, this procedure applies to every 10th pregnant woman, and in some parts of the world even every third labour is induced¹. The indications to the IOLs are constantly being expanded. Studies on increasingly larger cohorts of patients lead to the determination of the optimal time of delivery, which is the balance of benefits and risks in cases of fetal and maternal complications. Recently published multicenter study shows that even in the case of a nulliparous woman in low risk pregnancy, induction of labour after 39 weeks of pregnancy allows for the improvement of maternal outcomes and a reduction in the caesarean section (CS) rate without worsening neonatal outcome compared to expectant management². Physiologically, the cervix undergoes a ripening before delivery, which is associated with shortening, softening, changing the utero-cervical angle and opening the cervix. The Bishop score (BS) is commonly used in clinical examination to assess the cervix before delivery, which allows us to evaluate the chance of successful induction of labour^{3,4}. Higher BS score before starting the IOL has strong negative correlation with the duration of the induction procedure ($r = -0.59$ $p < 0.01$)⁵ which may increase the patient's satisfaction with the IOL⁶. Labour induction in case of favourable cervix is rather straightforward—amniotomy and oxytocin infusion. The field of discussion is only a choice between the low and high dose oxytocin protocol and the timing of the oxytocin infusion stop. In the case of patients with unfavorable cervix (low BS score), the problem is more complex due to the multitude of cervical ripening methods used. We are constantly looking for the optimal protocol of labour induction for such patients. In our study, we decided to evaluate two commercially available vaginal inserts used in pre-induction of labour: misoprostol vaginal insert (MVI) containing 200 µg of misoprostol with steady release of substance for 24 h (Misodel, Ferring Pharmaceuticals Poland) and dinoprostone vaginal insert (DVI) containing 10 mg of dinoprostone released for 24 h (Cervidil, Ferring Pharmaceuticals Poland). We chose MVI 200 µg for evaluation in our study because it the only form of misoprostol registered in Poland for IOL. DVI 10 mg was selected on the basis of the same pharmaceutical form and release time. The aim of the study was to compare the above-mentioned devices in the context of obstetrical outcomes.

¹Collegium Medicum, Jan Kochanowski University in Kielce, Kielce, Poland. ²Clinic of Obstetrics and Gynecology, Provincial Combined Hospital in Kielce, Kielce, Poland. ✉email: Jakub.mlodawski@ujk.edu.pl

	MVI	DVI	p
Age (mean, SD)	30.17 (4.98)	29.31 (5.25)	p = 0.51
Gestational age at delivery in weeks (median, IQR)	40 (1)	40 (0.7)	p = 0.8
Multipara	36.51%	41.23%	p = 0.36
Epidural analgesia	10.90%	8.77%	p = 0.52

Table 1. Demographic characteristic of study groups. *SD* standard deviation, *IQR* interquartile range.

Materials and methods

It was retrospective, observational, single-center cohort study. The consent for the analysis was given by the bioethical commission at the Jan Kochanowski University in Kielce (number of approval 3/21). All methods were performed in accordance with the relevant local regulations and guidelines of ethical commission.

The analysis included medical records of 481 patients who had an IOL at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Provincial Combined Hospital in Kielce (tertiary referral hospital) between 01/02/2018 and 31/09/2020. Indications for labour induction were in line with the current recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians⁷. Informed consent have been obtained from all participants before start of the procedure.

The study included patients who were qualified for the IOL procedure due to medical indications and at the same time had an unfavourable cervix (BS < 7 points)⁷. All patients included were in singleton, term pregnancy (≥ 37 weeks) with fetus in cephalic presentation and no signs of labour before pre-induction applied. Exclusion criteria included all contraindications to vaginal delivery and IOL according to Polish recommendations⁷. Additionally, patients with prelabour rupture of membranes (PROM) were excluded from the study, as only one of the products (MVI) is registered in this indication. Prostaglandins in the form of slowly released vaginal inserts were used in all patients, the method of inserting the devices was in accordance with the manufacturer's instructions—we inserted product high into the posterior vaginal fornix. The patients were divided into two groups depending on the insert used. MVI group (Misodel 200 µg, Ferring Pharmaceutical Poland, n = 367) and DVI group (Cervidil 10 mg, Ferring Pharmaceutical Poland, n = 114). The disproportion in the sample size between the groups was not due to medical indications, but only to the subsequent introduction of DVI to the Polish market. The pre-induction was removed after a maximum of 24 h or when the active phase of labour began, defined as regular contractions with dilation of the cervix ≥ 4 cm. All patients from the beginning of the oxytocin infusion were subject to continuous CTG recording with computerized analysis. DVI was also removed in case of membranes rupture. In the absence of spontaneously initiated labour, oxytocin was used in the low-dose protocol for induction or augmentation of labour⁸. The amniotomy was performed with a dilatation of 4–6 cm. We considered the IOL ineffective when oxytocin infusion lasted > 12 h without achieving an active phase of labour. Arrested labor was defined as 4 h with no progression of cervical dilatation with normal uterine systolic function or no descending and no head rotation for 2 h in the second stage of labour.

We compared the groups in terms of the percentage of vaginal birth (VB), percentage of CS and vacuum extraction (VE) and the most common indications for these procedures. We also compared the groups in terms of the presence of meconium-stained amniotic fluid (MSAF), postpartum haemorrhage (PPH) and the postnatal condition of the newborn—Apgar score and umbilical cord blood pH. Statistical analysis was performed using the Statistica 13.1 program (TIBCO Software Inc.). For continuous variables we presented the arithmetic mean when the distribution was close to normal and as a median for skewed distributions. As measures of dispersion, we used standard deviations (SD) and interquartile range (IQR), respectively. Continuous variables with a distribution close to the normal meeting the assumptions about the equality of variance were compared using the Student's t-test, in the case of failure to meet the above-mentioned criteria, we used the Mann–Whitney U test. In the case of qualitative variables, we presented the data as the proportion of events in a given group and the odds ratio (OR) when applicable (MVI group vs DVI group) with 95% confidence interval, we compared the groups using Pearson's χ^2 test. In case of small expected numbers we used Yates correction. The differences were considered statistically significant in case of $p < 0.05$.

Results

481 patients (MVI group = 367, DVI group = 114) were included in the analysis. The demographic characteristics of the groups are presented in Table 1. Post-term pregnancy was the most common indication for IOL, which accounted for 56% of the total indications. The groups did not differ in terms of IOL indications (Table 2). We excluded from analysis patients with the accidental insert prolapse from the vagina (5 patients in MVI group and 2 patients in DVI group), and women's in whom insert was removed on their request (3 patients in MVI group).

In the studied groups, only one newborn was born in a severe condition (with Apgar < 4 points in the 1st minute of life). No newborn was in serious condition in the 5th minute of life. Therefore, we compared the groups in terms of the percentage of newborns born with Apgar ≤ 7 at 1 and 5 min of life. We analyzed difference in the median cord blood pH between groups as well as percentage of newborns born with pH < 7.1 and < 7.2. No newborns were born with a pH < 7.0 in any of the groups. Due to the low prevalence of neonatal complications and limitations resulting from the power of the study, in the case of comparing neonatal results, there is a high chance of a type II error.

The results show a greater chance of completing delivery by cesarean section in the MVI group (OR 2.71, 95% CI 1.63–4.47). In the MVI group, unreassuring fetal cardiotocographic (CTG) trace, causing CS or VE completion

Indication for induction of labour	MVI (n = 367)	DVI (n = 114)	Total (n = 481)	p
Post-term pregnancy [n,%]	203 (55.3%)	66 (57.9%)	269 (56%)	0.62
Gestational diabetes [n,%]	55 (14.9%)	12 (10.5%)	67 (13.9%)	0.22
Hypertensive disorders in pregnancy [n,%]	47 (12.8%)	16 (14.03%)	63 (13%)	0.73
Fetal hypotrophy (FGR/SGA) [n,%]	26 (7%)	6 (5%)	32 (6.4%)	0.49
Other indications [n,%]	36 (9.8%)	14 (12.2%)	50 (10.3%)	0.45

Table 2. Distribution of indication for IOL in particular groups. *FGR* fetal growth restriction, *SGA* small for gestation age.

	MVI group (n = 367)	DVI group (n = 114)	p	OR (95% CI)
Cesarean section [n,%]	149 (40.60%)	23 (20.18%)	p < 0.001	2.71 (1.63–4.47)
Vacuum extraction [n,%]	9 (2.45%)	5 (4.39%)	p = 0.28	0.54 (0.18–1.67)
Oxytocin augmentation [n,%]	98 (26.70%)	41 (35.96%)	p = 0.05	0.64 (0.41–1.01)
Meconium stained amniotic fluid [n,%]	47 (12.81%)	7 (6.14%)	p = 0.04	2.24 (1.01–5.11)
Placental abruption [n,%]	5 (1.36%)	0 (0.00%)	p = 0.21	N/A
Postpartum hemorrhage [n,%]	5 (1.36%)	3 (2.63%)	p = 0.35	0.51 (0.12–2.17)
Failed induction or arrested labour (as CS indication) [n,%]	65 (17.71%)	11 (9.65%)	p = 0.04	2.01 (1.02–3.96)
Unreassuring CTG trace (as operative delivery indication) [n,%]	56 (15.26%)	8 (7.02%)	p = 0.02	2.38 (1.10–5.17)
1st minute Apgar < 8 [n,%]	29 (7.92%)	10 (8.77%)	p = 0.77	0.89 (0.42–1.89)
5th minute Apgar < 8 [n,%]	12 (3.28%)	3 (2.63%)	p = 0.73	1.25 (0.35–4.52)
pH < 7.2 [n,%]	14 (3.81%)	5 (4.42%)	p = 0.77	0.85 (0.30–2.43)
pH < 7.1 [n,%]	0 (0%)	1 (0.88%)	p = 0.53	N/A
pH (median, IQR)	7.362 (0.085)	7.358 (0.093)	p = 0.65	N/A

Table 3. Comparison of obstetrical and neonatological outcome.

of labour (OR 2.38 95% CI 1.10–5.17), as well as failed induction or arrested labour being an indication for CS (OR 2.01 95% CI 1.02–3.96) and MSAF (OR 2.24 95% CI 1.01–5.11) were more often observed, however the last two results were at the borderline of statistical significance ($p = 0.04$). The groups did not differ in the percentage of patients who required the use of oxytocin, but the difference was at the borderline of statistical significance ($p = 0.05$). Due to the large amount of missing data, we do not report the percentage of uterine tachysystole in individual groups. The results of the comparative analysis are presented in Table 3.

Discussion

The results of our study indicate an increased odds of CS in the group of patients induced with MVI 200 mcg compared to DVI 10 mg and the main reason for this difference is the increased frequency of fetal unreassuring CTG trace.

In the pivotal registration study assessing the safety and efficacy of the MVI 200 mcg (EXPADITE—multi-center, double-blind, randomised trial) in patients with unfavourable cervix. The use of MVI was associated with a shorter time from the onset of induction to vaginal delivery compared to DVI (21.5 vs 32.8 h, $p < 0.001$). This difference was evident in both the nulliparous and multiparous patients groups. In the MVI group, more patients had vaginal delivery within 12 h and within 24 h (19.8% vs 8.4% and 54.6% vs 34%, respectively, $p < 0.001$). The use of MVI was therefore characterized by a faster onset and potency, and a lower percentage of patients who needed oxytocin augmentation (48.1% vs 74.1%, $p < 0.001$). The caesarean section rate and the condition of the newborn did not differ between the groups, but in the group of patients who received MVI, there was a higher risk of tachysystole (RR 3.34 95% CI = 2.2–5.07), tachysystole with abnormal fetal CTG trace (RR 3.90 95% CI 2.35–6.48), and intrapartum tocolysis use (2.97 95% CI 1.96–4.50). The above-mentioned intrapartum events did not affect the neonatal outcome. Post-hoc analysis of data from the above study¹⁰ assessing adverse effects leading to insert removal showed that leading causes were tachysystole with FHR involvement and category II/III fetal heart rate (FHR) patterns. The inserts had to be removed due to adverse events in 11.4% of the MVI group and 4% of patients in the DVI group, respectively ($p < 0.001$). Removal of the insert due to adverse events did not prolong time to delivery in both study arms¹⁰.

The faster and stronger effect of the MVI 200 is associated with a greater risk of adverse effects. In the EXPADITE study presented above, the adverse effects did not translate into a higher risk of CS, however, in clinical practice, the rates of caesarean section and the attitudes of physicians to this procedure varies significantly between countries, therefore, the authors of this paper believe, it is difficult to extrapolate data on the risk of CS from country to country.

This problem creates space for observational studies that, despite the limitations of sample selection and randomized allocation of patients to individual groups, provide unique information from clinical practice adjusted for variance resulting from obstetric practices in a given country. All centers participating in the EXPADITE study⁹ were in the United States, and during the period, the overall caesarian sections rate in the USA was 32.8%¹¹. At the time of this analysis, the average caesarean section in Poland was 43.83%¹². According to the authors, in countries with a higher CS rate, this procedure is more frequently performed in the case of complications such as tachysystole with fetal heart involvement or category II (“suspicious” according to FIGO)¹³ fetal CTG trace. Obstetrician’s caesarian section rate is an independent variable found in predictive models that estimate IOL completion by CS³, and this obstetrician’s attitude toward CS we believe is country-specific and shaped by environment doctor works in.

In countries with a high basic percentage of CS, it is particularly important to limit adverse events that may result in the surgical completion of labour.

Studies show that the efficacy and risk profile of the 10 mg DVI corresponds to that of the MVI with a dose of 100 µg of misoprostol. In a study directly comparing these two inserts¹⁴ (DVI 10 mg with MVI 100 µg), there were no differences in the median time to vaginal delivery between the groups of patients, both in the nulliparous and parous woman groups, the percentage of CSs, intrapartum nonreassuring fetal heart rate pattern and uterine tachysystole. Neonatal outcomes were similar in both study arms¹⁴.

In an observational study from a Scottish center published in 2019 comparing the use of MVI 200 µg with DVI 10 mg¹⁵ a higher risk of tachysystole (increase in odds of 22%) and hyperstimulation (defined by tachysystole with adverse changes in the fetal heart rate pattern on CTG) was shown in the MVI group (15.6% increase of odds) compared to DVI. MVI group was characterized by reduction of median to delivery time by 77%. In both groups there was a similar percentage of caesarean sections (in our cohort the difference was significant), as mentioned earlier, this difference may be due to the high overall percentage of caesarean sections in Poland—43.83% (vs. 27.4% in the United Kingdom)^{12,16} and a more liberal approach to surgical deliveries via the abdominal route in Poland. This approach may lead to a faster CS decision in the event of CTG abnormalities more common in MVI 200 group. The authors of Scottish study¹⁵ showed no differences in the percentage of patients who received intrapartum oxytocin (in our analysis, the difference was on the verge of statistical significance). However, the lack of difference between the groups in this respect may be due to the labour induction protocol used, as 8% and 33% of patients in the MVI and DVI groups respectively received additional prostaglandins after removal of the inserts ($p < 0.0001$). In our study, oxytocin infusion was used even if the Bishop score was below 7 after 24 h. In the cited study¹⁵ obstetric results and pH of cord blood did not differ (however, less than 50% of newborns were analyzed for acid–base balance). The authors of the study emphasize that the lack of experience of the obstetric team with MVI may result in earlier than necessary removal of the insert from the vagina, and that tachysystole may be one of the reasons for the removal of the insert. Uterine tachystole in the EXPADITE study concerned almost 50% of patients who received MVI 200, and 20% of them have an abnormal CTG recording⁹. Overall, clinically significant tachysystole (with CTG abnormalities or requiring tocolytic therapy) were reported in 13.3% of MVI-induced patients and 4% of DVI-induced patients⁹.

The pharmaceutical form of the inserts has the advantage of being easy to remove in the event of such complications over nonrevivable forms. Resolution of tachysystole is faster with dinoprostone than misoprostol due to the difference in half-life (3 min vs. 40 min)¹⁰, clinically, this translates into a large difference in the median of resolution time of this complication (8.5 min for DVI and 1 h 35 min for MVI)¹⁰. Therefore, DVI appears to be safer in terms of both the incidence of this complication and its treatment options. It is worth noting, however, that in none of the studies found the obstetric results in the group of MVI-induced patients were worse than in the DVI^{9,14,15,17}, which also applies to patients with hypertensive disorders of pregnancy¹⁸ and patients who experienced adverse events after using MVI or DVI¹⁰, although in this last case the cited analysis seems to have too little statistical power to detect differences. Relatively high safety of DVI results in attempts to use it in an outpatient setting¹⁹, combining it with mechanical pre-induction using a Foley catheter²⁰ and in patients after CS²¹. An undoubted advantage of MVI is the registration for use during pregnancy from 36 weeks and in the case of the rupture of the membranes. DVI is not used in the latter indication due to the lack of data on the release profile of the substance in the amniotic fluid environment.

The limitation of our study was the lack of an induction to delivery time assessment. This parameter is of great importance from the pharmacoeconomic point of view. Knowing the distribution of the number of deliveries in individual hours from the start of induction can optimize the time of vaginal insertion so that the majority of deliveries take place during the daytime, with as little night-shifts as possible. This allows to reduce costs and potentially increases patient safety²². Research indicates that despite the fact that MVI 200 µg has a shorter interval to delivery time, which is associated with lower costs related to employing medical staff, this assumption should be adjusted for the frequency of CS performance, which brings additional costs.

Another limitation of our analysis is its observational character and the lack of adjustment of results for potential confounding factors, such as BMI, parity, and the exact BS score, but the idea behind the analysis was to reflect the general population by including all patients meeting the inclusion criteria in a given time period.

The advantage of the study is that it covers the analysis of umbilical cord blood pH in the majority of newborns (99.7%). From the epidemiological point of view, the predictive value is better than the obtained Apgar score in relation to the neurological development of children in the future^{23,24}.

Findings

The use of MVI 200 µg in patients with unfavorable cervix is associated with an increased likelihood of CS compared to the use of DVI 10 mg, and the main reason for this difference is the increased risk of abnormal CTG recording in this group of patients.

Clinical status and pH of umbilical cord blood does not differ between groups.

Data availability

The data that support the findings of this study are openly available in OSF Storage at <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/ECYU9>.

Received: 14 December 2020; Accepted: 16 April 2021

Published online: 27 April 2021

References

1. World Health Organization. *WHO Recommendations for Induction of Labour*. 2011. 1, BACKGROUND. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131965/> (2011).
2. Grobman, W. A. *et al.* Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N. Engl. J. Med.* **379**(6), 513 (2018).
3. Parrish, K. M. J. & D'Souza, R. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **98**(9), 1100–1112. <https://doi.org/10.1111/aogs.13589> (2019).
4. Marta, M. J. M., Jagoda, G., Kamila, G. & Stanislaw, G. Is unfavourable cervix prior to labor induction risk for adverse obstetrical outcome in time of universal ripening agents usage? Single center retrospective observational study. *J. Pregnancy* <https://doi.org/10.1155/2020/4985693> (2020).
5. Jung, A. & Beckmann, M. Predicting the duration of induction of labour in nulliparous women. *J. Obstet. Gynaecol.* **40**(2), 167–170. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1606173> (2020).
6. 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.* **123**(1), 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.03.004> (2005).
7. Bomba-Opoń, D. *et al.* Polish gynecological society recommendations for labor induction. *Ginekol Pol.* **88**(4), 224–234. <https://doi.org/10.5603/GPa2017.0043> (2017).
8. Budden, A., Chen, L. J. & Henry, A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* **10**, CD009701. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009701.pub2> (2014).
9. Wing, D. A. *et al.* Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* **122**(2 Pt 1), 201–209. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6> (2013).
10. Rugarn, O., Tipping, D., Powers, B. & Wing, D. A. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: Outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. *BJOG* **124**(5), 796–803. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14147> (2017).
11. Osterman, M. J. K. & Martin, J. A. Division of vital statistics. Trends in Low-risk Cesarean Delivery in the United States, 1990–2013. *Natl. Vital Stat. Rep.* **63**(6), 1–15 (2014).
12. Wielgos, M. *et al.* Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding caesarean sections. *Ginekol Pol.* **89**(11), 644–657. <https://doi.org/10.5603/GPa2018.0110> (2018).
13. Ayres-de-Campos, D., Spong, C. Y., Chandraran, E. & FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **131**(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.0> (2015).
14. Wing Deborah, A. & Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* **112**(4), 801–812. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318187042e> (2008).
15. Rankin, K., Chodankar, R., Raymond, K. & Bhaskar, S. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **235**, 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.025> (2019).
16. OECD. *Health at a Glance 2019: OECD Indicators* (OECD Publishing, 2019).
17. Młodawski, J. *et al.* Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction—single center retrospective observational study of obstetrical outcome. *Ginekol. Pol.* **91**(11), 700–703. <https://doi.org/10.5603/GPa2020.0118,2020> (2020).
18. Sheibani, L., Raymond, K., Rugarn, O. & Wing, D. A. Associations of hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of labor induction with prostaglandin vaginal inserts. *Hypertens. Pregnancy.* **37**(1), 51–57. <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1420800> (2018).
19. Bhide, A. *et al.* Prostaglandin insert dinoprostone versus trans-cervical balloon catheter for outpatient labour induction: A randomised controlled trial of feasibility (PROBIT-F). *Pilot Feasibility Stud.* **6**, 113. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00661-7> (2020).
20. Edwards, R. K. *et al.* Controlled release dinoprostone insert and foley compared to foley alone: A randomized pilot trial. *Am. J. Perinatol.* <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705113> (2020).
21. Choo, S. N. *et al.* MEchanical Dilatation of the Cervix— in a Scarred uterus (MEDICS): The study protocol of a randomised controlled trial comparing a single cervical catheter balloon and prostaglandin PGE2 for cervical ripening and labour induction following caesarean deli. *BMJ Open* **9**(11), e028896. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-028896> (2019).
22. Miller, H., Goetzl, L., Wing, D. A., Powers, B. & Rugarn, O. Optimising daytime deliveries when inducing labour using prostaglandin vaginal inserts. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* **29**(4), 517–522. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1011117> (2016).
23. Młodawski, J. *et al.* Cerebral palsy and obstetric-neonatal interventions. *Ginekol Pol.* **90**(12), 722–727. <https://doi.org/10.5603/GPa2019.0124> (2019).
24. Yeh, P., Emary, K. & Impey, L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* **119**(7), 824–831. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x> (2012).

Acknowledgements

Project financed under the program of the Minister of Science and Higher Education called “Regional Initiative of Excellence” in the years 2019–2022, project no. 024/RID/2018/19, amount of financing 11 999 000,00 zł.

Author contributions

J.M.: statistical analysis, interpretation of results, article draft. M.M.: article draft. J.A.: data collection. G.S.: result interpretation, article draft. S.G.: content supervision.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.M.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

Porównanie wyników położniczych w przypadku stosowania insertów dopochwowych z dinoprostonem i misoprostolem.

Wstęp

Indukcja porodu (IOL – *induction of labour*) jest procedurą medyczną szeroko stosowaną na świecie. W skali globalnej procedura ta dotyczy co 10-tej ciężarnej, a w niektórych rejonach świata nawet co trzeci poród jest indukowany (1). Wskazania do IOL są ciągle rozszerzane. Badania przeprowadzane na coraz większych kohortach pacjentek prowadzą do ustalania optymalnego czasu ukończenia ciąży stanowiącego bilans korzyści i ryzyka w przypadkach powikłań płodowych i matczynych. W literaturze pojawiają się również wieloośrodkowe badania wskazujące, że nawet w przypadku nieródek w ciąży niskiego ryzyka, indukcja porodu po ukończonym 39 tygodniu ciąży pozwala na poprawę wyników matczynych oraz zmniejszenie odsetka cięć cesarskich (CS – *cesarean section*) bez pogorszenia wyników neonatologicznych (2). Fizjologicznie szyjka przed porodem przechodzi proces dojrzewania (*ripening*), który wiąże się ze skracaniem szyjki, zmianą konsystencji i kąta pochwowo-szyjkowego oraz jej rozwieraniem. Do oceny szyjki macicy przed porodem w badaniu klinicznym powszechnie stosowana jest skala Bishopa (BS – *Bishop score*), dzięki której możemy ocenić szansę na powodzenie indukcji porodu (3) (4). Wyższa punktacja w BS przed rozpoczęciem IOL ma silną ujemną korelację z czasem trwania indukcji porodu ($r=-0.59$, $p<0.01$) (5) przez co może zwiększać satysfakcję pacjentki z procedury (6). IOL w przypadku dojrzałej szyjki macicy opiera się na amniotomii oraz wlewie oksytocyny. Pole do dyskusji stanowi jedynie wybór pomiędzy protokołem niskich i wysokich dawek oksytocyny oraz momentem zatrzymania jej wlewu. W przypadku pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy (niską punktacją w BS) mamy do czynienia z bardziej złożonym problemem ze względu na mnogość używanych metod służących przygotowaniu szyjki, czyli preindukcji porodu. Dla takich pacjentek ciągle poszukujemy optymalnego protokołu postępowania. W naszym badaniu postanowiliśmy ocenić dwa dostępne na rynku inserty dopochwowe stosowane w preindukcji porodu: insert dopochwowy zawierający misoprostol (MVI – *misoprostol vaginal insert*) - 200 µg misoprostolu uwalnianego przez 24 godziny (*Misodel, Ferring Pharmaceuticals Poland*) oraz insert dopochwowy z dinoprostonem (DVI – *dinoprostone vaginal insert*) zawierający 10 mg dinoprostonu uwalnianego przez 24 godziny (*Cervidil, Ferring Pharmaceuticals Poland*). Badanie miało na celu porównanie wyżej wymienionych leków w kontekście wyników położniczych.

Materiał i metody

Badanie miało charakter jednoośrodkowy, obserwacyjny i retrospektywny. Zgodę na przeprowadzenie badania wydała komisja bioetyczna przy Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach (nr zgody 3/21).

Do analizy włączono 481 pacjentek, które były poddane IOL w Klinice Położnictwa i Ginekologii Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach (szpital trzeciej referencyjności) w okresie od 01.02.2018 do 31.09.2020 r. Wskazania do indukcji porodu były zgodne z aktualnymi rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (7).

Do badania włączono pacjentki, które zostały zakwalifikowane do procedury indukcji porodu ze wskazań medycznych i jednocześnie miały niedojrzałą szyjkę macicy (BS < 7 punktów). Wszystkie włączone pacjentki były w donoszonej ciąży pojedynczej (≥ 37 tygodnia ciąży), z płodem w położeniu podłużnym główkowym, bez samoistnej czynności skurczowej w momencie zakładania preindukcji porodu. Kryteriami wykluczenia z badania były wszystkie przeciwwskazania do porodu drogami natury oraz IOL według rekomendacji Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników (7). Dodatkowo z badania wykluczono pacjentki, u których wskazaniem do IOL było przedwczesne pęknięcie błon płodowych (PROM – *prelabour rupture of membranes*), ponieważ tylko jeden z produktów (MVI) jest zarejestrowany w takim wskazaniu. Do badania były włączone również pacjentki, u których pomimo zastosowania preindukcji cewnikiem Foleya po 24 godzinach nie osiągnięto 6 punktów w BS i dalsza preindukcja odbywała się z użyciem prostaglandyn. U wszystkich pacjentek zastosowano prostaglandyny w postaci wolno uwalnianych insertów dopochwowych, a sposób aplikacji insertów był zgodny z instrukcją załączoną przez producenta – produkty umieszczano w tylnym sklepieniu pochwy.

Pacjentki podzielono na dwie grupy w zależności od zastosowanego preparatu. Grupa MVI (Misodel 200 μ g, Ferring Pharmaceutical Poland, n=367) oraz grupa DVI (Cervidil 10 mg, Ferring Pharmaceutical Poland, n=114). Dysproporcja liczności pomiędzy grupami nie była spowodowana wskazaniami medycznymi, a jedynie późniejszym wprowadzeniem DVI na rynek polski. Preindukcję usuwano po maksymalnie 24 godzinach lub w przypadku rozpoczęcia aktywnej fazy porodu, definiowanej jako regularna czynność skurczowa z rozwarciem szyjki macicy ≥ 4 cm. Wszystkie pacjentki od momentu rozpoczęcia wlewu oksytocyny były objęte ciągłym zapisem kardiograficznym z cyfrową analizą zapisu. DVI był również usuwany w przypadku pęknięcia błon płodowych. W przypadku braku samoistnie rozpoczętego porodu oksytocyna w celu indukcji lub stymulacji porodu była stosowana w protokole niskich dawek (8). Amniotomia była wykonywana przy rozwarciu 4-6 cm. IOL uznawaliśmy za nieskuteczną w przypadku wlewu oksytocyny > 12 godzin bez uzyskania aktywnej fazy porodu. Brak postępu porodu był zdefiniowany jako 4 godziny bez postępu rozwierania

szyjki macicy przy prawidłowej czynności skurczowej lub brak zstępowania i rotacji główki przez 2 godziny w drugim okresie porodu. Porównaliśmy grupy pod kątem odsetka porodów drogami natury (VB – *vaginal birth*), odsetka cięć cesarskich (CS – *cesarean section*) i porodu zabiegowego przy pomocy próżniociągu położniczego (VE-*vacuum extraction*) oraz najczęstszych wskazań do tych procedur. Grupy porównaliśmy również pod kątem występowania zielonych wód płodowych (MSAF- *meconium-stained amniotic fluid*), krwotoku poporodowego (PPH – *postpartum haemorrhage*), a także stanu pourodzeniowego noworodka – punktacji w skali Apgar oraz pH krwi pępowinowej. Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 13.1 (StatSoft Polska). W przypadku zmiennych ciągłych jako miary rozrzutu użyliśmy średniej arytmetycznej, gdy rozkład był zbliżony do normalnego lub jako medianę w przypadku rozkładów skośnych. Jako miarę rozrzutu użyliśmy odpowiednio odchyłeń standardowych (SD – *standard deviation*) oraz rozstępu międzykwartylowego (IQR – *interquartile range*). Zmienne ciągłe o rozkładzie zbliżonym do normalnego spełniającym założenia o równości wariancji porównaliśmy przy pomocy testu t-Studenta, a w przypadku braku spełnienia wyżej wymienionych kryteriów użyliśmy testu U Kruskala-Wallisa. W przypadku zmiennych jakościowych przedstawiliśmy dane jako proporcję zdarzenia w danej grupie oraz ilorazu szans (OR – *odds ratio*) (grupa MVI vs DVI) z 95% przedziałem ufności, grupy porównaliśmy przy pomocy testu χ^2 Pearsona. W przypadku małych oczekiwanych licznosci używaliśmy poprawki Yatesa. Różnice uznaliśmy za istotne statystycznie w przypadku $p < 0.05$.

Wyniki

Do analizy włączono 481 pacjentek (grupa MVI = 367, grupa DVI = 114). Charakterystyka demograficzna grup została przedstawiona w tabeli 1. Najczęstszym wskazaniem do IOL była ciąża po terminie porodu, co stanowiło 56% ogółu wskazań. Grupy nie różniły się pod kątem wskazań do IOL (tabela 2). Z analizy wyklucziliśmy pacjentki, u których doszło do przypadkowego wypadnięcia insertu z pochwy (5 pacjentek w grupie MVI oraz 2 pacjentki w grupie DVI), oraz pacjentki, u których insert został usunięty na ich prośbę (3 pacjentki). Wyniki analizy porównawczej przedstawia tabela 2. W badanych grupach tylko jeden noworodek urodził się w stanie ciężkim (< 4 punkty w skali Apgar w 1 minucie życia), w 5 minucie życia żaden noworodek nie pozostawał w stanie ciężkim. W związku z powyższym porównaliśmy grupy pod kątem odsetka noworodków urodzonych z Apgar ≤ 7 w 1 i 5 minucie życia. Grupy porównaliśmy również pod kątem mediany pH krwi pępowinowej, oraz jakościowo jako odsetek noworodków urodzonych z pH < 7.1 oraz < 7.2 . W żadnej z grup nie urodziły się noworodki z pH < 7.0 . Z powodu niskiej prevalencji powikłań neonatologicznych oraz ograniczeń wynikających z mocy badania istnieje duże ryzyko popełnienia

błędu II rodzaju w przypadku porównywania wyników neonatologicznych. W wynikach zaznaczona jest większa szansa ukończenia porodu drogą CS w grupie MVI (OR = 2.71, 95% CI = 1.63 - 4.47). W tej grupie również częściej obserwowano nieprawidłowy zapis KTG, będący przyczyną ukończenia porodu przez CS lub VE (OR = 2.38, 95% CI = 1.10 - 5.17), jak również nieskuteczną indukcję porodu lub brak postępu porodu będącego wskazaniem do CS (OR = 2.01, 95% CI = 1.02 - 3.96) oraz MSAF (OR = 2.24, 95% CI = 1.01- 5.11). Dwa ostatnie wyniki były na granicy istotności statystycznej (p=0.04). Grupy nie różniły się pod kątem odsetka pacjentek, u których występowała konieczność zastosowania oksytocyny, różnica ta była na granicy istotności statystycznej (p=0.05).

Tabela 1. Charakterystyka demograficzna grupy. [SD – odchylenie standardowe, IQR – rozstęp międzykwartylowy]

	MVI	DVI	p
wiek [lata] (średnia, SD)	30.17 (4.98)	29.31 (5.25)	p=0.51
wiek ciążowy w momencie porodu [tygodnie] (mediana, IQR)	40 (1)	40 (0.7)	p=0.8
wieloródka [%]	36.51%	41.23%	p=0.36
znieczulenie zewnątrzoponowe [%]	10.9%	8.77%	p=0.52

Tabela 2. Wskazania do indukcji porodu w poszczególnych grupach. [SGA –płód konstytucjonalnie mały, FGR - wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu płodu]

wskazanie do indukcji porodu	MVI (n=367)	DVI (n=114)	suma (n=481)	p
ciąża po terminie porodu [n,%]	203 (55.3%)	66 (57.9%)	269 (56%)	0.62
cukrzyca ciążowa [n,%]	55 (14.9%)	12 (10.5%)	67 (13.9%)	0.22
naciśnienie tętnicze w ciąży [n,%]	47 (12.8%)	16 (14.03%)	63 (13%)	0.73
hipotrofia płodu [FGR/SGA] [n,%]	26 (7%)	6 (5%)	32 (6.4%)	0.49
inne wskazania [n,%]	36 (9.8%)	14 (12.2%)	50 (10.3%)	0.45

Tabela 3. Porównanie wyników położniczych i neonatologicznych. [OR – iloraz szans, CS – cesarskie cięcie, IQR – rozstęp międzykwartyłowy]

	grupa MVI	grupa DVI	p	OR (95% CI)
cięcie cesarskie [n%]	149 (40.60%)	23 (20.18%)	p < 0.001	2.71 (1.63—4.47)
próżniociąg położniczy [n,%]	9 (2.45%)	5 (4.39%)	p = 0.28	0.54 (0.18–1.67)
stymulacja porodu oksytocyną [n,%]	98 (26.70%)	41 (35.96%)	p = 0.05	0.64 (0.41–1.01)
zielone wody płodowe [n,%]	47 (12.81%)	7 (6.14%)	p = 0.04	2.24 (1.01–5.11)
przedwczesne oddzielenie łożyska [n,%]	5 (1.36%)	0 (0.00%)	p = 0.21	N/A
krwotok poporodowy [n,%]	5 (1.36%)	3 (2.63%)	p = 0.35	0.51 (0.12–2.17)
nieskuteczna indukcja porodu lub brak postępu porodu (jako wskazanie do CS) [n,%]	65 (17.71%)	11 (9.65%)	p = 0.04	2.01 (1.02–3.96)
nieprawidłowy zapis KTG (jako wskazanie do porodu zabiegowego) [n,%]	56 (15.26%)	8 (7.02%)	p = 0.02	2.38 (1.10–5.17)
punktacja Apgar w 1 minucie < 8 punktów [n,%]	29 (7.92%)	10 (18.77%)	p = 0.77	0.89 (0.42–1.89)
punktacja Apgar w 5 minucie < 8 punktów [n,%]	12 (3.28%)	3 (2.63%)	p = 0.73	1.25 (0.35–4.52)
pH < 7.2 [n,%]	14 (3.81%)	5 (4.42%)	p = 0.77	0.85 (0.30–2.43)
pH < 7.1 [n,%]	0 (0%)	1 (0.88%)	p = 0.53	N/A
pH (mediana, IQR)	7.362 (0.085)	7.358 (0.093)	p = 0.65	N/A

Dyskusja

Wyniki naszego badania wskazują na zwiększoną szansę CS w grupie pacjentek indukowanych przy pomocy MVI 200 µg w porównaniu do DVI 10 mg, a główną przyczyną jest zwiększona częstość występowania nieprawidłowego zapisu KTG. W kluczowym badaniu rejestracyjnym oceniającym bezpieczeństwo i skuteczność MVI 200 µg (EXPADITE—wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie z randomizacją) u pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy użycie MVI było związane z krótszym czasem od rozpoczęcia indukcji porodu do porodu pochwowego w porównaniu do DVI (21.5 vs 32.8 godzin, $p < 0.001$). Różnicę tą zaobserwowano zarówno w grupie pierwiastek, jak również wieloródek. W grupie MVI więcej pacjentek urodziło drogą pochwową w ciągu 12 godzin, jak również w ciągu 24 h (odpowiednio 19.8% vs 8.4% oraz 54.6% vs 34 %, $p < 0.001$). Stosowanie MVI cechowało się więc szybszym początkiem i większą siłą działania, oraz mniejszym odsetkiem pacjentek, u których była konieczność stymulowania porodu oksytocyną (48.1% vs 74.1%, $p < 0.001$). Odsetek CS oraz stan urodzeniowy noworodka nie różnił się w obu grupach. W grupie pacjentek, u których zastosowano MVI występowało większe ryzyko hiperstymulacji macicy (RR [*relative risk* – ryzyko względne] 3.34, 95% CI = 2.2 - 5.07), hiperstymulacji macicy z nieprawidłowym zapisem KTG (RR 3.90, 95% CI= 2.35 – 6.48), oraz śródporodowego używania tokolizy (RR = 2.97, 95% CI= 1.96 – 4.50). Wyżej wymienione zdarzenia okołoporodowe nie wpływały na wyniki noworodkowe. Analiza post-hoc danych z powyższego badania (10) oceniająca działania niepożądane prowadzące do usunięcia insertu pokazała, że główną przyczyną było tachysystole z zaburzeniami czynności serca płodu oraz wątpliwy lub nieprawidłowy zapis KTG. Inserty musiały być usunięte z powodu działań niepożądanych odpowiednio u 11.4% grupie MVI oraz u 4% pacjentek w grupie DVI ($p < 0.001$). Usunięcie insertu z powodu działań niepożądanych nie wydłużało czasu do porodu w obu ramionach badania (10).

Szybszy i silniejszy efekt działania MVI okupiony jest większym ryzykiem działań niepożądanych. W przedstawionym wcześniej badaniu EXPADITE działania niepożądane nie przekładały się na większe ryzyko CS, jednak w praktyce klinicznej odsetek CS oraz stosunek lekarzy do tej procedury znacznie różni się pomiędzy krajami, dlatego zdaniem autorów ciężko ekstrapolować dane dotyczące ryzyka CS pomiędzy poszczególnymi ośrodkami. Stwarza to przestrzeń dla badań obserwacyjnych, które pomimo ograniczeń dotyczących selekcji próby i braku randomizowanej alokacji pacjentów do poszczególnych grup, dostarcza unikalnych informacji klinicznych skorygowanych o wariację wynikającą z praktyk położniczych w danym kraju. Wszystkie ośrodki biorące udział w badaniu EXPADITE (9) znajdowały się na terenie Stanów Zjednoczonych, a w okresie jego przeprowadzania całkowity odsetek CS w USA wynosił 32.8% (11). W okresie przeprowadzania niniejszej analizy odsetek CS

wynosił w Polsce średnio 43.83% (12). Zdaniem autorów w krajach o wyższym odsetku cięć cesarskich w przypadku powikłań takich jak tachysystole lub podejrzany zapis KTG (kategoria II wg FIGO) częściej wykonywane są CS. Odsetek cięć cesarskich wykonywanych przez położnika i jego stosunek do tej procedury jest niezależną zmienną występującą w modelach predykcyjnych szacujących ryzyko ukończenia IOL przez CS (3). Naszym zdaniem w krajach o dużym podstawowym odsetku cięć cesarskich szczególnie ważne jest ograniczanie działań niepożądanych mogących skutkować ukończeniem operacyjnym porodu.

Badania wskazują, że profil skuteczności i ryzyka DVI 10 mg odpowiada profilowi MVI z dawką 100 µg misoprostolu. W badaniu bezpośrednio porównującym te dwa inserty (13) (DVI 10 mg z MVI 100 µg) pomiędzy grupami pacjentek nie było różnic w zakresie mediany czasu do porodu pochwowego zarówno w grupie nieródek i wieloródek, odsetku cięć cesarskich, śródporodowego nieprawidłowego zapisu KTG oraz tachysystole. Wyniki noworodkowe nie różniły się pomiędzy oboma ramionami badania (13).

W opublikowanym w 2019 roku badaniu obserwacyjnym ze szkockiego ośrodka porównujące stosowania MVI 200 µg z DVI 10 mg (14) wykazano większe ryzyko tachysystole (zwiększona szansa o 22%) oraz tachystole z nieprawidłowymi zmianami w czynności serca płodu w zapisie KTG (zwiększona szansa o 15.6%) w grupie MVI w porównaniu do DVI z jednoczesnym skróceniem mediany czasu do porodu w grupie MVI o 77%. W obu grupach występował podobny odsetek CS (w naszej kohorcie pacjentek występował istotna statystycznie różnica) i jak wspomniano wcześniej może to wynikać z dużego odsetka cięć cesarskich w Polsce – 43.83% (vs 27.4% w Zjednoczonym Królestwie) (12) (15) oraz bardziej liberalnego podejścia do porodów operacyjnych drogą brzuszną. Takie podejście może prowadzić do szybszej decyzji o cięciu cesarskim w przypadku wątpliwego lub nieprawidłowego zapisu KTG występującego częściej w przypadku zastosowania MVI 200. Autorzy (14) nie wykazali różnic w odsetku pacjentek, u których śródporodowo stosowano oksytocynę. W naszej analizie różnica w częstości stymulacji oksytocyną była na granicy istotności statystycznej. Brak różnicy pomiędzy grupami w tym zakresie może jednak wynikać z używanego w szkockim badaniu protokołu IOL, gdyż odpowiednio u 8% i u 33% pacjentek z grupy MVI i DVI stosowano dodatkowe dawki prostaglandyn po usunięciu pierwotnie zastosowanych insertów ($p < 0.0001$). W naszym badaniu stosowany był wlew oksytocyny nawet jeśli po 24 godzinach nie uzyskano 7 punktów w skali Bishopa. W cytowanym badaniu (14) wyniki położnicze oraz pH krwi pępowinowej nie różniły się pomiędzy sobą (jednak analizą równowagi kwasowo zasadowej było objęte mniej niż 50% noworodków). Autorzy badania podkreślają, że brak doświadczeń zespołu położniczego z MVI może skutkować wcześniejszym usuwaniem insertu z pochwy, a jedną z przyczyn usunięcia insertu może być tachysystole. To

powikłanie w badaniu EXPADITE dotyczyło prawie 50% pacjentek, u których zastosowano MVI 200, a u 20% z nich pojawia się nieprawidłowy zapis KTG (9). Ogółem istotne klinicznie tachysystole (z nieprawidłowym zapisem KTG lub wymagające leczenia tokolitycznego) dotyczyło 13.3% pacjentek preindukowanych MVI oraz 4% pacjentek preindukowanych DVI (9).

Z doświadczenia autorów wynika, że istnieje grupa pacjentek u których obserwujemy nagle i bardzo silne działanie MVI z narastającymi zaburzeniami w zapisie KTG płodu. Zaletą postaci farmaceutycznej insertów nad postaciami nie przystosowanymi do szybkiego usunięcia jest łatwość wyjęcia w przypadku takich powikłań. Czas do ustąpienia tachysystole jest krótszy w przypadku dinoprostonu niż misoprostolu ze względu na różnicę w okresie półtrwania (3 minuty vs 40 minut) (10), klinicznie przekłada się to na dużą różnicę w medianie czasu do ustąpienia tego powikłania (8.5 minuty dla DVI oraz 1 godzina 35 minut dla MVI) (10). Biorąc pod uwagę zarówno częstość występowania tego powikłania, jak również możliwość jego leczenia wydaje się, że DVI jest bezpieczniejszy. Warto jednak zauważyć, że w żadnym ze znalezionych badań wyniki neonatologiczne w grupie pacjentek indukowanych MVI nie były gorsze niż w grupie DVI (9) (13) (14) (16), dotyczy to również pacjentek z nadciśnieniem tętniczym w ciąży (17) oraz pacjentek u których po użyciu MVI lub DVI wystąpiły działania niepożądane (10), choć w tym wypadku cytowana analiza wydaje się mieć zbyt małą moc statystyczną do wykrycia różnic. Stosunkowo duże bezpieczeństwo DVI skutkuje próbami stosowania go w warunkach ambulatoryjnych (18), łączenia z preindukcją mechaniczną przy użyciu wewnątrzszyjkowego cewnika Foleya (19) oraz stosowania go u pacjentek po cięciu cesarskim (20). Niewątpliwą zaletą w przypadku MVI jest natomiast rejestracja do stosowania w ciąży od ukończonego 36 tygodnia ciąży oraz w przypadku pękniętego pęcherza płodowego. DVI w tym drugim wskazaniu nie jest powszechnie stosowany z powodu braku danych na temat profilu uwalniania substancji w środowisku płynu owodniowego.

Ograniczaniem naszego badania był brak oceny czasu od rozpoczęcia preindukcji do porodu (IDT - *induction to delivery time*). Parametr ten ma duże znaczenie z punktu widzenia farmakoeconomicznego. Znajac rozkład ilości dokonanych porodów w poszczególnych przedziałach czasowych od rozpoczęcia indukcji, przy standardowym protokole postępowania można tak zoptymalizować godzinę zakładania systemów dopochwowych, aby większość porodów odbywała się w godzinach dziennych, z jak najmniejszym zaangażowaniem pracowników na zmianie nocnej. Pozwala to na redukcję kosztów związanych z zatrudnieniem personelu oraz potencjalne zwiększenie bezpieczeństwa pacjentów (21). Badania wskazują, że MVI 200 µg posiada krótszy IDT w porównaniu do DVI 10 mg, co

wiąże się z mniejszymi kosztami związanymi z zatrudnieniem kadry medycznej, założenie takie powinno być jednak skorygowane o częstość wykonywania CS (związane z dodatkowymi kosztami). Kolejnym ograniczeniem naszej analizy jest brak skorygowania wyników o potencjalne czynniki zakłócające takie jak BMI, rodność oraz dokładną punktację w BS, jednak ideą analizy było odzwierciedlenie populacji ogólnej poprzez zakwalifikowanie wszystkich pacjentek spełniających kryteria włączenia z danego przedziału czasowego.

Zaletą naszego badania jest objęcie analizą pH krwi pępowinowej większości noworodków (99,7%). Z punktu widzenia epidemiologicznego wartość pH krwi pępowinowej ma większą wartość predykcyjną w porównaniu do punktacji w skali Apgar w stosunku do rozwoju neurologicznego dzieci w przyszłości (22) (23).

Wnioski:

Stosowanie MVI 200 µg u pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy związane jest z większą szansą ukończenia porodu drogą cięcia cesarskiego w porównaniu do stosowania DVI 10 mg, a główną przyczyną tej różnicy jest zwiększone ryzyko wystąpienia nieprawidłowego zapisu KTG w tej grupie pacjentek.

Stan kliniczny noworodka oraz pH krwi pępowinowej nie różniły się pomiędzy grupami.

Piśmiennictwo:

1. World Health Organization. WHO Recommendations for Induction of Labour. 2011.1, BACKGROUND. [https:// www. ncbi. nlm.nih. gov/ books/ NBK13 1965/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131965/) (2011).
2. Grobman, W. et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N. Engl. J. Med.* 379(6), 513 (2018).
3. Meier K, Parrish J, D'Souza R. Prediction models for determining the success of labor induction: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Sep;98(9):1100-1112. doi: 10.1111/aogs.13589. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30793763.
4. Młodawski J. et al. Is unfavourable cervix prior to labor induction risk for adverse obstetrical outcome in time of universal ripening agents usage? Single center retrospective observational study. *J. Pregnancy* [https:// doi. org/10. 1155/ 2020/ 49856 93](https://doi.org/10.1155/2020/4985693) (2020).
5. Jung, A. & Beckmann, M. Predicting the duration of induction of labour in nulliparous women. *J. Obstet.. Gynaecol.* 40(2), 167–170.[https:// doi. org/ 10. 1080/ 01443 615. 2019. 16061 73](https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1606173) (2020).
6. 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.* 123(1), 56–61. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. ejogrb. 2005. 03. 004](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.03.004) (2005).
7. Bomba-Opoń, D. et al. Polish gynecological society recommendations for labor induction. *Ginek Pol.* 88(4), 224–234. [https://doi. org/ 10. 5603/ GP. a2017. 0043](https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0043) (2017).
8. Budden, A., Chen, L. J. & Henry, A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 10, CD009701. [https:// doi. org/ 10. 1002/ 14651 858. CD009 701. pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009701.pub2) (2014).
9. Wing, D. A. et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 122(2 Pt 1), 201–209. [https:// doi. org/ 10. 1097/ AOG. 0b013 e3182 9a2dd6](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829a2dd6) (2013).
10. Rugarn, O., Tipping, D., Powers, B. & Wing, D. A. Induction of labour with retrievable prostaglandin vaginal inserts: Outcomes following retrieval due to an intrapartum adverse event. *BJOG* 124(5), 796–803. [https:// doi. org/ 10. 1111/ 1471- 0528. 14147](https://doi.org/10.1111/1471-0528.14147) (2017).

11. Osterman, M. J. K. & Martin, J. A. Division of vital statistics. Trends in Low-risk Cesarean Delivery in the United States, 1990–2013. *Natl. Vital Stat. Rep.* 63(6), 1–15 (2014).
12. Wielgos, M. et al. Recommendations of the Polish Society of Gynecologists and Obstetricians regarding caesarean sections. *Ginekol Pol.* 89(11), 644–657. <https://doi.org/10.5603/GP.a2018.0110> (2018).
13. Ayres-de-Campos, D., Spong, C. Y., Chandrachud, E. & FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 131(1), 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.006> (2015).
14. Wing Deborah, A. & Misoprostol Vaginal Insert Consortium. Misoprostol vaginal insert compared with dinoprostone vaginal insert: A randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 112(4), 801–812. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318187042e> (2008).
15. Rankin, K., Chodankar, R., Raymond, K. & Bhaskar, S. Misoprostol vaginal insert versus dinoprostone vaginal insert: A comparison of labour and delivery outcomes. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 235, 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.07.025> (2019).
16. OECD. *Health at a Glance 2019: OECD Indicators* (OECD Publishing, 2019).
17. Mlodawski, J. et al. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction—single center retrospective observational study of obstetrical outcome. *Ginekol. Pol.* 91(11), 700–703. <https://doi.org/10.5603/GP.a2020.0118> (2020).
18. Sheibani, L., Raymond, K., Rugarn, O. & Wing, D. A. Associations of hypertensive disorders of pregnancy and outcomes of labor induction with prostaglandin vaginal inserts. *Hypertens. Pregnancy.* 37(1), 51–57. <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1420800> (2018).
19. Bhide, A. et al. Prostaglandin insert dinoprostone versus trans-cervical balloon catheter for outpatient labour induction: A randomised controlled trial of feasibility (PROBIT-F). *Pilot Feasibility Stud.* 6, 113. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00661-7> (2020).
20. Edwards, R. K. et al. Controlled release dinoprostone insert and foley compared to foley alone: A randomized pilot trial. *Am. J. Perinatol.* <https://doi.org/10.1055/s-0040-1705113> (2020).

21. Choo, S. N. et al. MEchanical Dilatation of the Cervix– in a Scarred uterus (MEDICS): The study protocol of a randomised controlled trial comparing a single cervical catheter balloon and prostaglandin PGE2 for cervical ripening and labour induction following caesarean deli. *BMJ Open* 9(11), e028896. [https:// doi. org/ 10. 1136/ bmj open- 2019- 028896](https://doi.org/10.1136/bmj.open-2019-028896) (2019).
22. Miller, H., Goetzl, L., Wing, D. A., Powers, B. & Rugarn, O. Optimising daytime deliveries when inducing labour using prostaglandin vaginal inserts. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 29(4), 517–522. [https:// doi. org/ 10. 3109/ 14767 058. 2015. 10111 17](https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1011117) (2016).
23. Mlodawski, J. et al. Cerebral palsy and obstetric-neonatological interventions. *Ginekol Pol.* 90(12), 722–727. [https:// doi. org/ 10.5603/ GP. 2019. 0124](https://doi.org/10.5603/GP.2019.0124) (2019).
24. Yeh, P., Emary, K. & Impey, L. The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51,519 consecutive validated samples. *BJOG* 119(7), 824–831. [https:// doi. org/ 10. 1111/j. 1471- 0528. 2012. 03335.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x) (2012)

4. Streszczenie

Wstęp

Indukcja porodu jest jedną z najczęstszych procedur stosowanych w położnictwie. W przypadku pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy konieczne jest zastosowanie metod służących przygotowaniu szyjki do rozpoczęciem wlewu oksytocyny – preindukcji porodu.

Cel

Przedstawiony cykl trzech oryginalnych publikacji obejmuje badania dotyczące stosowania metod preindukcji u pacjentek z niedojrzałą szyjką (ocenianą w skali Bishopa). Prace oceniają wyniki położnicze i neonatologiczne w poszczególnych grupach pacjentek.

Material i metodyka

Do cyklu publikacji włączono trzy retrospektywne badania obserwacyjne opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych. Wszystkie włączone pacjentki były poddane indukcji porodu w Klinice Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Zespólnego w Kielcach. W poszczególnych pracach pacjentki klasyfikowano do grup w zależności od sposobu przeprowadzania procedury. Grupy porównano pod kątem powikłań położnych oraz neonatologicznych.

Wyniki

W pierwszej pracy analizowaliśmy wyniki położnicze wśród pacjentek, u których zastosowana została preindukcja porodu niezależnie od jej rodzaju. Grupę kontrolną stanowiły pacjentki, u których ze względu na wysoką punktację w skali Bishopa (> 6 punktów) stosowany był jedynie wlew dożylny oksytocyny. Grupy te nie różniły się pod kątem stanu urodzeniowego noworodków, natomiast w grupie badanej zaobserwowaliśmy zwiększone ryzyko ukończenia porodu na drodze cesarskiego cięcia, pomimo zastosowanych metod przyspieszających

dojrzewanie szyjki macicy. W kolejnych dwóch publikacjach porównaliśmy wyniki położnicze i neonatologiczne w przypadku zastosowania różnych metod preindukcji porodu. W pierwszej z nich skupiliśmy się na porównaniu wyników położniczych wśród pacjentek poddawanych preindukcji porodu przy pomocy insertu dopochwowego zawierającego misoprostol w dawce 200 µg, uwalniającego substancję czynną przez 24 godziny (MVI – *misoprostol vaginal insert*). Do grupy kontrolnej zostały włączone pacjentki, u których wykorzystano wewnątrzszyjkowy cewnik Foleya. Wyniki wskazują na zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego w grupie MVI, przy braku różnic w odsetku powikłań neonatologicznych. Trzecie badanie włączone do cyklu prac stanowiło porównanie wyników położniczych i noworodkowych u pacjentek poddawanych preindukcji przy pomocy insertu dopochwowego zawierającego 10 mg dinoprostonu, uwalniającego aktywną substancję przez 24 godziny (DVI) oraz MVI. Badanie ponownie wskazywało na zwiększone ryzyko cięcia cesarskiego w przypadku zastosowania MVI, przy braku różnic w odsetku powikłań neonatologicznych.

Wnioski

Przedstawiony cykl publikacji wskazuje na niedoskonałość obecnie stosowanych metod preindukcji porodu. W praktyce klinicznej obserwowane są znaczne różnice wyników położniczych pomiędzy grupami, w których stosowane są poszczególne metody. Nie zaobserwowaliśmy różnic w stanie urodzeniowym noworodków.

5. Summary

Introduction

Induction of labour is one of the most common procedures used in obstetrics. In the case of patients with unfavourable cervix, it is necessary to use methods to prepare the cervix for the initiation of oxytocin infusion - labour pre-induction.

Aim of the study

The presented series of three original publications covers research on the use of pre-induction methods of labour in patients with an unripped cervix (assessed on the Bishop scale). Presented papers assesses obstetric and neonatal outcomes in individual groups of patients.

Material and methods

Three retrospective observational studies published in peer-reviewed journals were included in the publication series. All the included patients underwent labour induction in the Department of Gynecology and Obstetrics of the Provincial Combined Hospital in Kielce. In individual studies, patients were classified into groups depending on the method of induction of labor. The groups were compared in terms of obstetrical and neonatal complications.

Results

In the first study, we analyzed obstetric results among patients who underwent preinduction of labour, the control group consisted of patients who, due to the high Bishop score (> 6 points), were only given an intravenous infusion of oxytocin in low-dose protocol. The groups did not differ in terms of the newborn's condition, while in the study group we observed an increased chance of caesarean section despite usage of cervical ripening agents. In the next two publications, we

compared obstetric and neonatal outcomes in the case of different methods of labour pre-induction. In the first of them, we focused on comparing obstetric results among patients pre-induced with a misoprostol 200 µg vaginal insert (MVI) which releases the active substance for 24 hours, in the control group we included patients pre-induced with intracervical Foley catheter. The study indicates an increased risk of caesarean section in the MVI group with no differences in the percentage of neonatal complications between groups. The third study included in this publication series was a comparison of obstetric and neonatal outcomes in patients pre-induced with a vaginal insert containing 10 mg dinoprostone (DVI), released substance for 24 hours and MVI. The study again indicated an increased risk of caesarean section in the case of MVI, with no difference in the percentage of neonatal complications.

Conclusions

The presented series of publications shows the imperfection of the currently used pre-induction methods. In clinical practice, significant differences in obstetric outcomes are observed between the groups in which the individual methods are used. We did not observe any differences in the birth condition of newborns.

Uchwała Komisji Bioetycznej

Nr 3/2021

Na podstawie art. 29 ustawy z dnia 05 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz.U. z 2015 r. poz. 464) oraz Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. z 1999 r. Nr 47 poz. 480) oraz działając zgodnie z zasadami GCP (Good Clinical Practice):

Komisja Bioetyczna przy Collegium Medicum Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach na posiedzeniu w dniu **12 stycznia 2021r.** zapoznała się z projektem badania pt. **„Indukcja porodu – retrospektywna ocena wyników okołoporodowych w zależności od zastosowanej metody preindukcji porodu”**

Przedstawionym przez: **Lek. Jakuba Młodawskiego**

Do Komisji wpłynęły następujące dokumenty:

1. Wniosek do Komisji Bioetycznej

Po zapoznaniu się z całością dokumentacji Komisja Bioetyczna stwierdza, że jest ona kompletna i zawiera wszelkie ustawowo wymagane dokumenty. Zawarte w dokumentach informacje dotyczące badanego problemu są jasne i wyczerpujące.

Celem badania jest znalezienie optymalnej metody pod względem bezpieczeństwa dla matki i dziecka, skuteczności metody oraz jej kosztów w indukcji porodu, szczególnie w grupie pacjentek z niedojrzałą szyjką macicy wymagających preindukcji porodu (przygotowania szyjki). Planowane jest badanie retrospektywne, obserwacyjne na podstawie danych pacjentek, które były poddane procedurze indukcji porodu w Klinice Ginekologii i Położnictwa Wojewódzkiego Szpitala Zespołowego w Kielcach ze szczególnym uwzględnieniem metody pre-indukcji oraz wyników okołoporodowych. Dane zostaną zebrane na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej pacjentek oraz zostaną zanonimizowane.

Metody badawcze zastosowane w pracy mają charakter nieinwazyjny.

Na podstawie przedstawionej dokumentacji i jej analizy Komisja Bioetyki wyraża pozytywną opinię na temat prezentowanej pracy i zgodę na jej przeprowadzenie.

Wydana uchwała dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej uchwały. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji, o ciężkich lub niespodziewanych zdarzeniach niepożądanych i nieprzewidzianych okolicznościach; o zakończeniu badania, o jego wynikach i istotnych decyzjach innych komisji bioetycznych.

Wyrażona przez Komisję Bioetyczną opinia może zawierać uzupełniające warunki dopuszczające przeprowadzenie opiniowanego projektu.

Komisja Bioetyczna może wyrazić stanowisko w sprawie uzupełnienia projektu opiniowanego eksperymentu medycznego o dodatkowe warunki dopuszczające jego przeprowadzenie. *¹

POUCZENIE

1. *Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:*
 - 1) *podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny,*
 - 2) *kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony,*
 - 3) *komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.*
2. *Odwołanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej, o której mowa w art. 29 ust. 5 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty, w terminie 14 dni od dnia otrzymania uchwały wyrażającej opinię.*
3. *Odwołanie powinno być rozpatrzone nie później niż w ciągu dwóch miesięcy od dnia jego wniesienia.*
4. *Do postępowania odwoławczego stosuje się odpowiednio przepisy z Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480) § 6 ust. 3-5, 7, 8 i 10.*

Kielce, dn. 12.01.2024

Zał.

- podpisy członków Komisji

* jeśli dotyczy

PRZEWODNICZĄCA
KOMISJI BIOETYCZNEJ
COLLEGIUM MEDICUM

dr n. med. Agata Horecka-Lewitowicz

Analiza bibliometryczna publikacji autorstwa lek. Jakuba Młodawskiego*

I. Oryginalne pełnotekstowe prace naukowe (bez streszczeń zjazdowych i konferencyjnych, prac w suplementach czasopism, listów do redakcji oraz udziału autora wymienionego w dodatku (appendix) jako uczestnika badań wieloosrodkowych, recenzji):

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MEiN
2022	Archives of Medical Science	1	3.318	100
2022	Ginekologia Polska	1	1.232	40
2022	Journal of Clinical Medicine	1	4.242	140
2021	Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology	1	0.146	40
2021	Ginekologia Polska	2	2.464	80
2021	Scientific Reports	2	8.760	280
2020	Ginekologia Polska	2	2.464	80
Łącznie:		10	22.626	760

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MEiN
2022	Medical Studies/Studia Medyczne	1	100
2021	Medical Studies/Studia Medyczne	1	100
2022	Pediatric Reports	1	70
2021	Pediatric Reports	1	70
2020	Journal of Pregnancy	1	70
Łącznie:		5	410

Opisy przypadków:

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MEiN
2022	Ginekologia Polska	1	1.232	40
Łącznie:		1	1.232	40

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MEiN
2020	Medical Studies/Studia Medyczne	1	100
Łącznie:		1	100

*Na podstawie zweryfikowanej listy publikacji dostarczonej przez Autora.

Prace przeglądowe:

A. W czasopismach z Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	IF	Punkty MEiN
2019	Ginekologia Polska	1	0.941	40
Łącznie:		1	0.941	40

B. W czasopismach bez Impact Factor:

Rok	Tytuł czasopisma	Liczba prac	Punkty MEiN
2021	Medical Studies/Studia Medyczne	3	300
2019	Ginekologia i Perinatologia Praktyczna	1	40
2018	Ginekologia i Perinatologia Praktyczna	2	2
Łącznie:		6	342

II. Publikacje w suplementach czasopism: liczba: 0

III. Publikacje książkowe (autorstwo lub współautorstwo):

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

IV. Rozdziały w wydawnictwach zwartych:

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

V. Redaktor naczelny czasopisma o zasięgu:

A. Międzynarodowym: liczba: 0

B. Krajowym: liczba: 0

VI. Redaktor naczelny wieloautorskiej publikacji książkowej:

A. W języku obcym: liczba: 0

B. W języku polskim: liczba: 0

Informacje dodatkowe:

VII. Liczba streszczeń: 1

VIII. Prace popularno-naukowe i inne: 1

IX. Liczba publikacji z udziałem autora
w badaniach wielośrodkowych: 0

Łączna liczba publikacji:	26
Łączna punktacja Impact Factor:	24.799
Łączna punktacja MEiN:	1692
Liczba cytowań (Web of Science Core Collection):	
sumaryczna liczba cytowań:	17
liczba cytowań bez autocytowań:	4
indeks Hirscha:	3

DYREKTOR
Biblioteki Uniwersyteckiej
w Kielcach
mgr Andrzej Antoniak
Podpis osoby zatwierdzającej

Kielce, dnia ...07.04.21

Imię i nazwisko współautora pracy : JAKUB MŁODAWSKI.
(doktoranta/uczestnika studiów doktoranckich/kandydata)

Nr PESEL :

Adres do korespondencji:

Nr telefonu:

E-mail: JAKUB.MLODAWSKI@UPK.EDU.PL

Rada Naukowa Instytutu
Pam. Medycyny
Uniwersytetu Jana Kochanowskiego
w Kielcach

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy
[autorzy, rok wydania, tytuł, czasopismo lub wydawca, tom, strony] mój udział polegał na [szczegółowy
opis wkładu doktoranta/uczestnika studiów doktoranckich /kandydata, będącego współautorem
w powstawaniu pracy]:.....

Oświadczam, że z współautorów
publikacji wraz z materiałem prezentacyjnym
przedstawiłem na oddzielnych zeszycach

Jakub Młodawski
podpis

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski Marty Młodawskiej w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Galuszevska J, Glijer K, Głuszek S; Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. J Pregnancy. 2020 Sep 1;2020:4985693. doi: 10.1155/2020/4985693. PMID: 32953176; PMCID: PMC7481947.

wynosi 10 %. Wkład w publikację polegał na interpretacji danych oraz korekcie językowej.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

28.03.21.
.....

Podpis współautora

Marta Młodawska
.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski Jagody Gałuszeńskiej w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Gałuszeńska J, Glijer K, Głuszek S; Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. J Pregnancy. 2020 Sep 1;2020:4985693. doi: 10.1155/2020/4985693. PMID: 32953176; PMCID: PMC7481947.

wynosi 5 %. Wkład w publikację polegał na usystematyzowaniu danych przed analizą.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

30.03.2021.....

.....Gałuszeńska Jagoda.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski Kamili Glijer w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Galuszevska J, Glijer K, Głuszek S; Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. J Pregnancy. 2020 Sep 1;2020:4985693. doi: 10.1155/2020/4985693. PMID: 32953176; PMCID: PMC7481947.

wynosi 5 %. Wkład w publikację polegał na usystematyzowaniu danych przed analizą.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

30.03.2021.....

Kamila Glijer.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski prof. dr hab. n. med. Stanisława Głuszka w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Galuszewska J, Glijer K, Głuszek S; Is Unfavourable Cervix prior to Labor Induction Risk for Adverse Obstetrical Outcome in Time of Universal Ripening Agents Usage? Single Center Retrospective Observational Study. J Pregnancy. 2020 Sep 1;2020:4985693. doi: 10.1155/2020/4985693. PMID: 32953176; PMCID: PMC7481947.

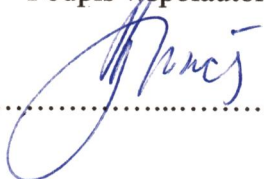
wynosi 10 %. Wkład w publikację polegał nadzorze merytorycznym nad publikacją.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

...30.03.2021

Podpis współautora

.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski Marty Młodawskiej

w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Galuszevska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. Ginekol Pol. 2020;91(11):700-703. doi: 10.5603/GP.a2020.0118. PMID: 33301165.

wynosi 10 %. Wkład w publikację polegał na współpracy w pisaniu manuskryptu oraz korekcie językowej.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

28.03.2021.....

Marta Młodawska.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski Justyny Plusajskiej

w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Galuszevska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. Ginekol Pol. 2020;91(11):700-703. doi: 10.5603/GP.a2020.0118. PMID: 33301165.

wynosi 5 %. Wkład w publikację polegał na przeszukaniu naukowych baz danych w celu znalezienia odpowiednich publikacji, które należało uwzględnić w dyskusji.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

29.03.2021 ✓

Podpis współautora

Justyna Plusajska

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski Kamili Glijer w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Galuszevska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. Ginekol Pol. 2020;91(11):700-703. doi: 10.5603/GP.a2020.0118. PMID: 33301165.

wynosi 5 %. Wkład w publikację polegał na usystematyzowaniu danych przed analizą.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

30.03.2021.....

Kamila Glijer.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, wkład autorski Jagody Gałuszeńskiej w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Gałuszeńska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. Ginekol Pol. 2020;91(11):700-703. doi: 10.5603/GP.a2020.0118. PMID: 33301165.

wynosi 5 %. Wkład w publikację polegał na usystematyzowaniu danych przed analizą.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

30.03.2021

Gałuszeńska Jagoda

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że wkład autorski prof. dr hab. n. med. Stanisława Głuszka w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Plusajska J, Galuszevska J, Glijer K, Gluszek S. Misoprostol vaginal insert and Foley catheter in labour induction - single center retrospective observational study of obstetrical outcome. Ginekol Pol. 2020;91(11):700-703. doi: 10.5603/GP.a2020.0118. PMID: 33301165.

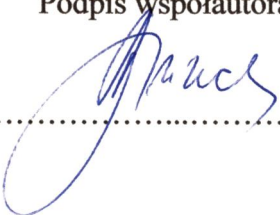
wynosi 10 %. Wkład w publikację polegał nadzorze merytorycznym nad publikacją.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

.....30.03.2021

Podpis współautora

.....

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że procentowy wkład autorski Marty Młodawskiej

w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Armanska J, Swiercz G, Gluszek S. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. Sci Rep. 2021 Apr 27;11(1):9077. doi: 10.1038/s41598-021-88723-5. PMID: 33907254; PMCID: PMC8079400

wynosi 20 %. Wkład w publikację polegał na interpretacji danych oraz korekcie językowej.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

31.03.2022 r.

Marta Młodawska

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że procentowy wkład autorski Justyny Armańskiej

w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Armanska J, Swiercz G, Gluszek S. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. Sci Rep. 2021 Apr 27;11(1):9077. doi: 10.1038/s41598-021-88723-5. PMID: 33907254; PMCID: PMC8079400

wynosi 20 %. Wkład w publikację polegał na zebraniu danych niezbędnych do analizy .

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

Podpis współautora

11/06/2021

Justyna Armańska

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że procentowy wkład autorski Grzegorza Świercza

w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Armanska J, Świercz G, Gluszek S. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. Sci Rep. 2021 Apr 27;11(1):9077. doi: 10.1038/s41598-021-88723-5. PMID: 33907254; PMCID: PMC8079400

wynosi 10 %. Wkład w publikację polegał na nadzorze merytorycznym nad publikacją.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

01/06/2021

Podpis współautora

Dr n. med. GRZEGORZ ŚWIERCZ
specjalista ginekologii i położnictwa ...
specjalista endokrynologii
ginekologicznej i rozrodczości
9280725 tel. 602 317 672

Oświadczenie współautora publikacji

Niniejszym oświadczam, że procentowy wkład autorski Stanisława Głuszka

w publikację:

Młodawski J, Młodawska M, Armanska J, Swiercz G, Gluszek S. Misoprostol vs dinoprostone vaginal insert in labour induction: comparison of obstetrical outcome. Sci Rep. 2021 Apr 27;11(1):9077. doi: 10.1038/s41598-021-88723-5. PMID: 33907254; PMCID: PMC8079400

wynosi 10 %. Wkład w publikację polegał na nadzorze merytorycznym nad publikacją.

Wyrażam zgodę na wykorzystanie danych publikacji do potrzeb wszczęcia przewodu doktorskiego.

Data

30/06/21

Podpis współautora

