

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktorin: Prof. Dr. Tanja N. Fehm

Geburtseinleitung an der Universitätsfrauenklinik
Düsseldorf
– Welche Bedeutung hat der Wehencocktail?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Sara Mehrnami
2022

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Eugen Ruckhäberle

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Thomas Höhn

Zusammenfassung

Die Rate an Geburtseinleitungen ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen und liegt in den Industrieländern heutzutage bei über 20 %. Orales Misoprostol, ein Prostaglandin-E1-Analogon, gilt nach derzeitiger Studienlage als das effektivste medikamentöse Mittel zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix. Mittel aus der Komplementär- und Alternativmedizin sind in der Geburtshilfe weit verbreitet. Eines der am häufigsten in der Geburtshilfe eingesetzten naturheilkundlichen Mittel ist das Rizinusöl, dem eine wehenfördernde Wirkung zugeschrieben wird. Es wird meist in Form eines Wehencocktails verabreicht, für den es unterschiedliche Rezepturen gibt. Am Universitätsklinikum Düsseldorf wird seit 2013 ein Wehencocktail zur Geburtseinleitung angeboten, der neben Rizinusöl Mandelmus, Aprikosensaft und Eisenkrautöl auch wahlweise Sekt oder Wasser enthält. Setzte hiernach keine Wehentätigkeit ein, wurde die Einleitung am darauffolgenden Tag mit oralem Misoprostol (Cytotec®) fortgesetzt. Wirksamkeit und Risiken des Wehencocktails sind bislang nicht ausreichend belegt.

Ziel unserer Studie ist es, das seit 2013 um den Wehencocktail ergänzte Einleitungsverfahren mit der Einleitung unter alleiniger Verwendung von oralem Misoprostol (Cytotec®) zu vergleichen. Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie betrachteten wir Einlingsgeburten ab 37+0 SSW in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf. Aus den Jahren 2013-2015 wurden alle Geburten erfasst, die zunächst mit dem Wehencocktail und ggf. anschließend mit oralem Misoprostol (Cytotec®) eingeleitet wurden. Als Vergleichsgruppe dienten 211 Geburten aus den Jahren 2011-2012, die ausschließlich mit oralem Misoprostol (Cytotec®) eingeleitet wurden. Primärer Endpunkt der Studie ist die Einleitungsdauer als Zeit von Einleitungsbeginn bis Geburtsbeginn bzw. Geburt. Zudem verglichen wir das mütterliche und kindliche Outcome in den beiden Gruppen. Außerdem betrachteten wir, welche Faktoren mit einem Geburtsbeginn nach alleiniger Einnahme des Wehencocktails assoziiert sind.

612 Patientinnen haben insgesamt in den Jahren 2013-2015 den Wehencocktail zur Geburtseinleitung erhalten. Bei 355 Schwangeren (58,0%) setzten nach alleiniger Einnahme des Wehencocktails Geburtswehen ein. Unter Einsatz des Wehencocktails waren die Zeit von der ersten Gabe des Einleitungsmittels bis zum Geburtsbeginn sowie bis zur Entbindung signifikant kürzer und die Rate an Geburten innerhalb von 12 Stunden ca. doppelt so hoch wie bei den reinen Cytotec®-Einleitungen. Die Rate an pathologischen MBUs (pH < 7.20) war unter Wehencocktail-Einnahme mit < 1 % vs. 3,8 % signifikant seltener. Scheidenrisse waren bei Patientinnen, die den Wehencocktail erhalten hatten, mit 39,2 % signifikant häufiger als bei reinen Cytotec®-Einleitungen mit 26,9 %, während bei reinen Cytotec®-Einleitungen signifikant häufiger eine Episiotomie durchgeführt wurde (37,5 % vs. 26,3 %). Der Entbindungsmodus unterscheidet sich nicht signifikant. Multiparität und ein vorzeitiger Blasensprung waren mit dem erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails assoziiert, während sich fetale Makrosomie und ein zunehmender BMI ungünstig auswirkten.

Schlussfolgernd ist der Wehencocktail eine wirksame Ergänzung zu medikamentösen Einleitungsmitteln. Unsere Daten deuten darauf hin, dass er die Zeit bis zur Geburt verkürzen kann. Die peripartale Komplikationsrate und das Outcome von Mutter und Kind unterscheiden sich nur geringfügig zwischen Einleitungen mit und ohne Wehencocktail.

Abstract

In the last decades the rates of labor induction have increased significantly. Today more than 20 % of pregnant women in developed countries undergo induction of labor. According to recent data Misoprostol, a synthetic prostaglandin E₁ analogue, is the most effective labor induction agent in the presence of an unripe cervix. The use of complementary and alternative medicine (CAM) is widespread among obstetricians and midwives. Castor oil is one of the most popular herbal remedies for induction of labor. Usually it is administered as a ‚labor cocktail‘ with varying formulas. Since 2013 a labor cocktail is being offered at the University hospital in Düsseldorf (Universitätsklinikum Düsseldorf) which contains castor oil, almond butter, apricot juice, verbena oil and either sparkling wine or water. If labor did not start after the use of labor cocktail, induction was continued with oral Misoprostol (Cytotec®). There is insufficient evidence regarding the efficacy and safety of castor oil (cocktails).

The aim of this study is to compare the induction procedure started in 2013 which additionally contains the labor cocktail with the conventional induction procedure containing oral Misoprostol (Cytotec®) only. This retrospective cohort study includes singleton pregnancies with a gestational age of at least 37+0 weeks who delivered at the maternity clinics of University hospital Düsseldorf. Pregnancies that were induced with the labor cocktail and, if necessary, afterwards with oral Misoprostol (Cytotec®) in 2013-2015 were compared to Pregnancies from 2011-2012 which were induced with oral Misoprostol (Cytotec®) only. Our primary endpoint was time from start of labor induction to onset of labor and to delivery. Furthermore, we compared neonatal and maternal outcomes and assessed factors associated with an onset of labor after labor cocktail only.

From 2013 to 2015 612 women received the labor cocktail for induction of labor. 355 of them (58,0 %) began active labor after administration of the labor cocktail only. Time from first administration of an induction agent to onset of labor and to delivery were significantly shorter when using the labor cocktail. There were two times more deliveries within 12 hours after use of the labor cocktail in comparison to the group that received Cytotec® only. The number of pathologic micro-blood sampling results was significantly lower in the labor-cocktail-group (< 1 % vs. 3,8 %). After use of the labor cocktail, we observed a significantly higher vaginal laceration rate of 39,2 % compared to 26,9 % in the Cytotec®-only-group while the episiotomy rate was significantly higher in the Cytotec®-only-group (37,5 % vs. 26,3 %). There were no differences concerning the mode of delivery. Multiparity and premature rupture of membranes (PROM) were positive predictors for successful use of the labor cocktail, while macrosomia and an increasing BMI were associated with the labor cocktail's failure.

In conclusion the labor cocktail is an effective addition to pharmacologic methods of labor induction. Our data suggest that it can shorten the time to delivery compared to using oral Misoprostol only. We observed few differences regarding perinatal complications and maternal and neonatal outcome.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| µg | Microgramm |
| A. | Arteria |
| Aa. | Arteriae |
| Abb. | Abbildung |
| ACOG | The American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ANOVA | Analysis of Variance |
| AP | Austreibungsphase |
| BGA | Blutgasanalyse |
| BMI | Body Mass Index |
| CAM | Complementary and Alternative Medicine |
| cm | Zentimeter |
| CTG | Kardiotokographie |
| DGGG | Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe |
| dl | Deziliter |
| DVI | Dinoproston-Vaginalinsert |
| EP | Eröffnungsphase |
| FHF | fetale Herzfrequenz |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| g | Gramm |
| GDM | Gestationsdiabetes mellitus |
| h | Stunden |
| IUGR | Intrauterine Wachstumsretardierung (Intrauterine growth retardation) |

| | |
|---------------|---------------------------------------|
| KI | Konfidenzintervall |
| MANOVA | Multivariate Analysis of Variance |
| MBU | Mikroblutuntersuchung |
| min | Minuten |
| ml | Milliliter |
| mmHg | Millimeter-Quecksilbersäule |
| MVI | Misoprostol-Vaginalinsert |
| N | Fallzahl |
| OP | Operation |
| OR | Odd's Ratio |
| PGE | Prostaglandin E |
| PGF | Prostaglandin F |
| rel. | relativ |
| SGA | Small for gestational age |
| SIH | Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie |
| SSW | Schwangerschaftswoche(n) |
| V. a. | Verdacht auf |
| WC | Wehenscocktail |
| WHO | World Health Organization |
| Z. n. | Zustand nach |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Zusammenfassung..... | I |
| Abstract | II |
| Abkürzungsverzeichnis | III |
| Inhaltsverzeichnis | V |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Definition und Epidemiologie der Geburtseinleitung..... | 1 |
| 1.2 Indikationen | 2 |
| 1.2.1 Terminüberschreitung und Übertragung | 2 |
| 1.2.2 Vorzeitiger Blasensprung..... | 3 |
| 1.2.3 Oligohydramnion | 4 |
| 1.2.4 „Small for gestational age“ und intrauterine Wachstumsrestriktion | 5 |
| 1.2.5 Gestationsdiabetes..... | 7 |
| 1.2.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie | 8 |
| 1.2.7 Makrosomie..... | 8 |
| 1.2.8 elektive Geburtseinleitung (“Wunscheinleitung”) | 9 |
| 1.3 Kontraindikationen | 9 |
| 1.4 Günstige und ungünstige Faktoren..... | 10 |
| 1.5 Methoden | 10 |
| 1.5.1 Medikamentöse Methoden..... | 11 |
| 1.5.2 Komplementär- und alternativmedizinische Methoden..... | 17 |
| 1.6 Ziele der Arbeit | 22 |
| 2 Material und Methoden | 23 |
| 2.1 Einleitungsmethoden und -ablauf | 23 |
| 2.2 Patientenkollektiv | 23 |
| 2.3 Datenerhebung | 24 |

| | | |
|-------|---|----|
| 2.4 | Statistische Auswertung..... | 26 |
| 3 | Ergebnisse..... | 29 |
| 3.1 | Anamnestiche Merkmale des Patientenkollektivs..... | 31 |
| 3.2 | Indikationen zur Geburtseinleitung..... | 32 |
| 3.3 | Prädiktoren für Einleitungserfolg mit dem Wehencocktail..... | 34 |
| 3.4 | Zeitliche Aspekte des Einleitungs- und Geburtsvorgangs | 37 |
| 3.5 | Entbindungsmodus | 40 |
| 3.6 | Intrapartale Komplikationen und Besonderheiten..... | 41 |
| 3.7 | Outcome des Neugeborenen..... | 42 |
| 3.8 | Outcome der Mutter..... | 43 |
| 4 | Diskussion | 45 |
| 4.1 | Erfolgsrate des Wehencocktails..... | 45 |
| 4.2 | Cytotec®-Dosis | 46 |
| 4.3 | Anamnestiche Merkmale des Patientenkollektivs..... | 47 |
| 4.4 | Bishop-Score | 47 |
| 4.5 | Indikationen zur Geburtseinleitung..... | 48 |
| 4.6 | Prädiktoren für Einleitungserfolg mit dem Wehencocktail..... | 48 |
| 4.7 | Zeitliche Aspekte des Einleitungs- und Geburtsvorgangs | 50 |
| 4.8 | Entbindungsmodus | 52 |
| 4.9 | Intrapartale Komplikationen und Besonderheiten..... | 53 |
| 4.9.1 | Protrahierte Geburt, Geburtsstillstand und Einstellungsanomalien..... | 53 |
| 4.9.2 | Mekoniumhaltiges Fruchtwasser | 53 |
| 4.9.3 | Pathologisches CTG | 54 |
| 4.9.4 | Pathologische MBU und weitere seltene Komplikationen | 55 |
| 4.10 | Outcome des Neugeborenen | 57 |
| 4.11 | Outcome der Mutter | 58 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4.11.1 | Geburtsverletzungen | 58 |
| 4.11.2 | Sonstige Parameter des mütterlichen Outcomes | 59 |
| 4.12 | Limitationen der Studie | 59 |
| 4.13 | Schlussfolgerung | 61 |
| | Literatur- und Quellenverzeichnis | 63 |

1 Einleitung

Mit Zunahme des mittleren Alters der Schwangeren sowie der steigenden Adipositas-Prävalenz bei Frauen im gebärfähigen Alter in den letzten Jahrzehnten hat auch die Wahrscheinlichkeit für Schwangerschaftspathologien, die medizinische Interventionen notwendig machen, zugenommen. Zu den häufigsten geburtshilflichen Interventionen zählt die Geburtseinleitung, deren Anteil in den entwickelten Ländern auf derzeit über 20 % angestiegen ist [1-7].

Auf der einen Seite beobachten wir die Zunahme von Risikoschwangerschaften, die mit dem immer häufigeren Einsatz von geburtsmedizinischen Interventionen verbunden sind. Andererseits besteht bei vielen Schwangeren wie auch Hebammen der Wunsch nach einer möglichst naturnahen Geburtshilfe mit wenig invasiven Mitteln. Methoden aus der Komplementär- und Alternativmedizin werden von Hebammen gerne eingesetzt und sind auch bei Schwangeren beliebt [8, 9]. Einer der in der Geburtshilfe am häufigsten eingesetzten pflanzlichen Arzneimittel ist das Rizinusöl, dem eine wehenfördernde Wirkung zugeschrieben wird [10]. Zur Geburtseinleitung wird er meist in Form eines Wehencocktails verabreicht, der neben Rizinusöl Mandelmus, Fruchtsaft, Alkohol (Sekt oder Schnaps) oder Wasser und weitere Zutaten enthalten kann [11]. Wie bei vielen naturheilkundlichen Mitteln sind jedoch Wirksamkeit und Risiken des Wehencocktails bislang nicht ausreichend belegt [12].

1.1 Definition und Epidemiologie der Geburtseinleitung

Unter Geburtseinleitung versteht man das Auslösen von Wehen mit dem Ziel, den Geburtsvorgang in Gang zu setzen, bevor dieser spontan beginnt.

Die Rate an Geburtseinleitungen ist in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen und beträgt in den entwickelten Ländern heutzutage über 20 % [4, 6, 7]. Im Jahr 2016 lag der Anteil in Deutschland bei 21,42 % [1]. Die Geburtseinleitung zählt somit zu den häufigsten geburtshilflichen Interventionen.

Gründe hierfür können unter anderem eine Zunahme des durchschnittlichen mütterlichen Alters bei Geburt [13] sowie eine Zunahme der Prävalenz von Adipositas bei gebärfähigen Frauen in Deutschland sein [2], die beide mit einem erhöhten Risiko für hypertensive

Schwangerschaftserkrankungen, Gestationsdiabetes und geburtshilfliche Komplikationen einhergehen [14-16]. Beide Faktoren sind daher mit einer erhöhten Rate an Geburtseinleitungen assoziiert [3, 5].

1.2 Indikationen

Es kann zwischen einer medizinisch indizierten und elektiven Geburtseinleitung unterschieden werden.

Eine Geburtseinleitung ist medizinisch indiziert, wenn das Risiko der Fortführung einer Schwangerschaft höher eingeschätzt wird als das Risiko durch vorzeitiges Beenden der Schwangerschaft [17].

Mögliche medizinischen Indikationen sind im Folgenden aufgeführt [17, 18]:

- Terminüberschreitung (ab 41+0 SSW)
- Vorzeitiger Blasensprung
- Vorbestehender Diabetes mellitus oder Gestationsdiabetes
- Oligohydramnion
- Fetale Wachstumsretardierung
- Z. n. intrauterinem Fruchttod
- Mütterliches Alter > 40 Jahre
- Schwangerschaftscholestase
- Schwangerschaftshypertonie, Präeklampsie

Die häufigsten Indikationen in Deutschland sind nach Angaben des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) die Terminüberschreitung (29,79 %) sowie der vorzeitige Blasensprung (24,97 %) [1].

1.2.1 Terminüberschreitung und Übertragung

Man spricht von Terminüberschreitung, wenn die Schwangerschaftsdauer 280 Tage bzw. 40+0 Schwangerschaftswochen (SSW) überschreitet. Ab einer Dauer von 42+0 SSW (294 Tage) gilt die Schwangerschaft als übertragen [19]. In Deutschland liegt laut Daten aus dem Jahr 2016 bei 37,50 % aller Schwangerschaften eine Terminüberschreitung vor, wohingegen weniger als 1% der Schwangerschaften übertragen sind [1].

Statistische Erhebungen zeigen, dass ein Schwangerschaftsalter jenseits des errechneten Geburtstermins mit einer erhöhten fetalen und neonatalen Morbidität und Mortalität assoziiert ist [20, 21]. Als Ursache nimmt man eine zunehmende plazentare Insuffizienz und ein damit einhergehendes erhöhtes Risiko für hypoxisch bedingte Komplikationen an [22]. Auch bei erhaltener Plazentafunktion können Komplikationen auftreten: so steigt das Risiko für Makrosomie-assoziierte Geburtskomplikationen wie Schulterdystokie und Erb'sche Lähmung des Neugeborenen aufgrund der mit steigendem Gestationsalter zunehmenden fetalen Größe an [21, 23, 24]. Middleton et al. zeigten in einer Metaanalyse, dass die Geburtseinleitung jenseits des errechneten Geburtstermins im Vergleich zu abwartendem Vorgehen mit einer geringeren perinatalen Morbidität und Mortalität einhergeht. Zusätzlich kann die Rate an Sectiones durch Geburtseinleitung gesenkt werden [25].

Tabelle 1 zeigt das Vorgehen ab Erreichen des errechneten Geburtstermins nach der Leitlinie der DGGG [19].

| | |
|-------------------|---|
| 40+0 bis 40+6 SSW | Am errechneten Geburtstermin: Evaluation von Risikofaktoren*; Ultraschallkontrolle mit fetaler Gewichtsschätzung und Bestimmung der Fruchtwassermenge** niedriges Risiko: Zuwarten bis 40+6 SSW; alle 3 Tage sonographische Bestimmung der Fruchtwassermenge und CTG-Kontrollen |
| 41+0 bis 41+6 SSW | Ab 41+0 SSW Geburtseinleitung anbieten Ab 41+3 SSW Geburtseinleitung empfehlen Schwangere wünscht abwartendes Vorgehen bis 41+6 SSW: alle 2 Tage sonographische Bestimmung der Fruchtwassermenge und CTG-Kontrollen |
| Ab 42+0 SSW | Geburtseinleitung oder Sectio caesarea unabhängig von weiteren Risikofaktoren indiziert |

Tabelle 1 - Vorgehen bei Terminüberschreitung nach Leitlinie der DGGG [19]

*) BMI > 30, Alter > 35 J., Nikotinkonsum während der Schwangerschaft, Primiparität

**) Ausschluss von IUGR und Oligohydramnion

1.2.2 Vorzeitiger Blasensprung

Nach aktuellen Daten tritt bundesweit bei ca. 22 % aller Schwangerschaften ein vorzeitiger Blasensprung ein [1]. Ein Blasensprung vor Eintritt regelmäßiger Wehen geht mit einem erhöhten Risiko für ein Amnioninfektionssyndrom einher [26, 27]. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine geplante Beendigung der Schwangerschaft durch Geburtseinleitung bei vorzeitigem Blasensprung ab 37+0 SSW das Risiko für Chorioamnionitis, Endomyometritis sowie neonatale Infektionen senken kann [28]. Häufig

kommt es jedoch innerhalb von 24 Stunden nach Blasensprung zum spontanen Einsetzen der Wehentätigkeit [29]. Während bei Schwangerschaften vor 34+0 SSW Einigkeit darüber herrscht, dass eine Geburtseinleitung nicht grundsätzlich von Vorteil ist, gibt es bezüglich des Vorgehens zwischen 34+0 und 36+9 SSW keine eindeutige wissenschaftliche Evidenz. Die aktuelle Leitlinie der DGGG empfiehlt bei frühem vorzeitigem Blasensprung die Geburtseinleitung spätestens ab 37+0 SSW, falls kein Hinweis für ein Amnioninfektionssyndrom besteht [30]. Laut den Leitlinien des *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK)* sollte die Geburt ab 37+0 SSW nach 24-stündiger Beobachtungszeit im Anschluss an einen vorzeitigen Blasensprung eingeleitet werden [31]. Im Falle des vorzeitigen Blasensprungs zwischen 34+0 und 36+9 SSW empfiehlt das *NICE* eine individuelle Abwägung mit Berücksichtigung der Risikofaktoren für Mutter und Neugeborenes. Van der Ham et al. konnten in einer randomisierten kontrollierten Studie nachweisen, dass die Geburtseinleitung zwischen 34+0 und 36+6 SSW keine Verbesserung des Outcomes von Mutter und Neugeborenem bringt [32]. Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration zeigte darüber hinaus, dass ein abwartendes Vorgehen bei vorzeitigem Blasensprung vor 37+0 SSW mit einem besseren Outcome für Mutter und Kind assoziiert ist, vorausgesetzt es sprechen keine anderen Gründe gegen ein Fortführen der Schwangerschaft. Sie schloss jedoch Schwangerschaften bereits ab 24+0 SSW ein [33].

1.2.3 Oligohydramnion

Eine Verringerung der Fruchtwassermenge, sonographisch definiert als ein Fruchtwasserindex < 5 cm bzw. tiefstes vertikales Fruchtwasserdepot < 2 cm [34], kann mit einer erhöhten Rate an perinatalen Komplikationen einhergehen. Dem Oligohydramnion kann eine uteroplazentare Insuffizienz zugrunde liegen. Gleichzeitig können in Folge einer verminderten Fruchtwassermenge vermehrt Nabelschnurkompressionen sowie Mekonium-haltiges Fruchtwasser auftreten [35]. Auch unabhängig von weiteren Risikofaktoren war laut einer Metaanalyse das isolierte Vorliegen eines Oligohydramnions mit einem schlechteren kurzfristigen neonatalen Outcome assoziiert [36]. Aufgrund der genannten Zusammenhänge wurde in der Vergangenheit die allgemeine Empfehlung ausgesprochen, bei Vorliegen eines Oligohydramnion ab 37+0 SSW stets die Entbindung anzustreben [35]. Ob die Geburtseinleitung bei isoliertem Vorliegen eines

Oligohydramnions tatsächlich zu einer Verbesserung des perinatalen Outcomes führt, ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht geklärt, da lediglich eine einzige prospektive randomisierte Studie vorliegt, die abwartendes Vorgehen mit Geburtseinleitung bezüglich mütterlichem und neonatalem Outcome vergleicht, welche zudem eine geringe Stichprobenzahl aufweist [36]. Diese konnte keine signifikante Besserung des Outcomes durch Geburtseinleitung zeigen [37]. Zudem existieren retrospektive Studien, die nahelegen, dass bei isoliertem Oligohydramnion eine frühzeitige Einleitung keine Verbesserung des Outcomes bewirkt [38, 39]. Die aktuelle Leitlinie der DGGG empfiehlt keine routinemäßige Geburtseinleitung bei Oligohydramnion ab der 37+0 SSW. Bei Vorliegen eines Oligohydramnion ab 39+0 SSW und insbesondere bei Vorhandensein weiterer Risikofaktoren könne die Indikation zur Geburtseinleitung trotz unklarer Evidenzlage großzügiger gestellt werden [30].

1.2.4 „Small for gestational age“ und intrauterine Wachstumsrestriktion

Der Begriff „Small for gestational age“ (SGA), der lediglich ein Schätzwert $< 10.$ Perzentile bezeichnet, muss von der intrauterinen Wachstumsrestriktion (*intrauterine growth retardation*, IUGR) abgegrenzt werden. Letztere wird von der DGGG definiert als Schätzwert $< 10.$ Perzentile oder nicht perzentilengerechtes Wachstum im Verlauf in Kombination mit pathologischer Dopplersonographie (Aa. uterinae, A. umbilicalis) oder mit einem Oligohydramnion [40]. In einem internationalen Expertenkonsens aus dem Jahr 2016 einigte man sich auf die 32. SSW als Cut-off-Wert, um zwischen der Early-Onset IUGR (< 32 SSW) und der Late-Onset IUGR (≥ 32 SSW) zu unterscheiden, denen jeweils unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen [41, 42]. Die aus diesem Expertenkonsens hervorgehende Definition der IUGR zieht zusätzlich einen Abdomenumfang $< 10.$ Perzentile als weiteres Kriterium heran. Darüber hinaus wurde festgelegt, dass die Diagnose IUGR auch bei alleinigem Auftreten eines Schätzwertes oder eines Abdomenumfangs $< 3.$ Perzentile gestellt werden kann [41]. Während ein SGA konstitutionsbedingt sein kann und nicht zwingend pathologisch ist, sind für das Auftreten einer IUGR unterschiedliche Faktoren wie Chromosomenanomalien, Infektionen oder eine chronische Unterversorgung des Fetus aufgrund plazentarer Insuffizienz verantwortlich [43]. Die IUGR ist mit einer erhöhten neonatalen Morbidität und Mortalität, einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen intrauterinen Fruchttod sowie einem schlechteren Langzeit-

Outcome des Neugeborenen assoziiert [44, 45]. Nach aktueller Studienlage können keine klaren Aussagen darüber getroffen werden, zu welchem Zeitpunkt und unter welchen Bedingungen im Falle einer IUGR eine Geburtseinleitung indiziert ist [42]. Die Ergebnisse der TRUFFLE-Studie, einer großen europaweit durchgeführte randomisierte Multicenter-Studie, weisen darauf hin, dass bei Early-Onset IUGR (26.-32. SSW) die Schwangerschaft beendet werden sollte, wenn frühe oder späte pathologische Veränderung des Ductus-venosus-Flussprofils auftreten. Die Autoren der Studie betonen allerdings, dass bei unauffälliger Doppleruntersuchung des Ductus venosus das computergestützte CTG dennoch bei der Entscheidung berücksichtigt werden sollte [46]. Das Vorgehen bei Early-Onset sowie Late-Onset IUGR nach Leitlinie der DGGG ist in Abb. 1 dargestellt: Derzeit schlägt die DGGG ein individualisiertes Vorgehen mit engmaschigem Monitoring und Beendigung der Schwangerschaft per Geburtseinleitung oder Sectio in einem Perinatalzentrum in Abhängigkeit von der Dopplersonographie vor [40]. Bei Geburten ab 36+0 SSW konnte eine randomisierte kontrollierte Studie keinen Unterschied der Geburtseinleitung zu exspektativem Vorgehen bezüglich des perinatalen Outcomes zeigen [47]. Da die Wahrscheinlichkeit für einen intrauterinen Fruchttod ab 37 SSW steigt, ist jedoch spätestens ab diesem Zeitpunkt die Beendigung der Schwangerschaft zu erwägen [48]. Bei isoliertem SGA beziehungsweise unauffälliger Dopplersonographie kann eine Geburtseinleitung ab 38+0 SSW angeboten, eine Terminüberschreitung sollte jedoch vermieden werden [40].

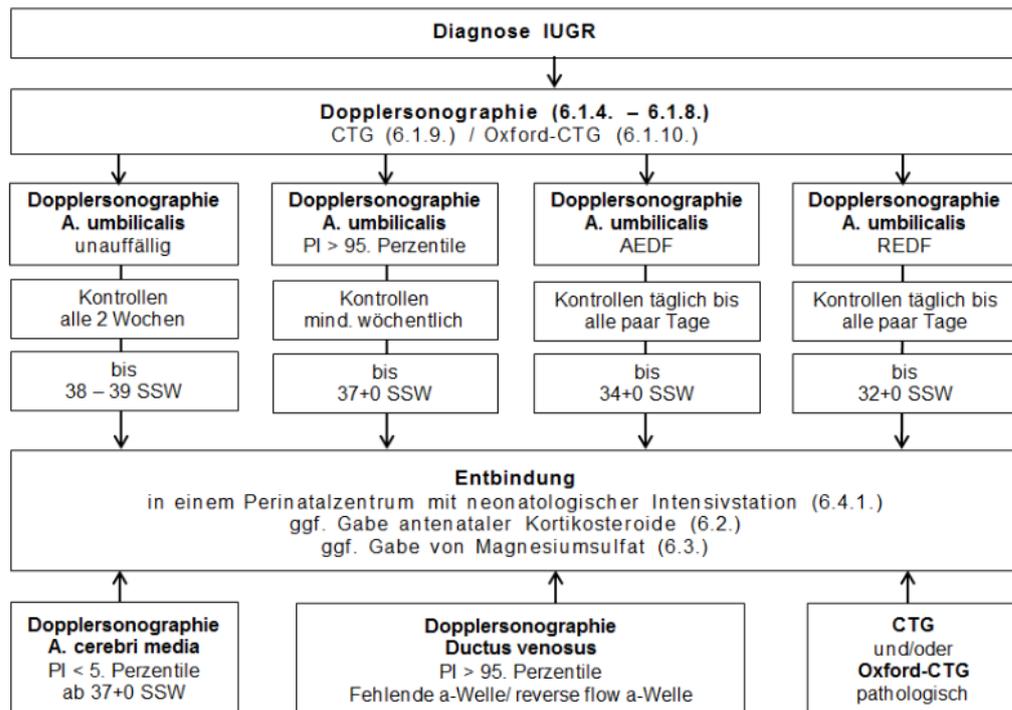


Abb. 1 - Vorgehen bei IUGR nach Leitlinie der DGGG [40]

1.2.5 Gestationsdiabetes

Die Geburtseinleitung bei Schwangeren mit Gestationsdiabetes mellitus (GDM) wird vor allem mit dem Ziel eingesetzt, die Entwicklung einer fetalen Makrosomie und damit einhergehende Komplikationen wie Schulterdystokie und die Entbindung per Sectio zu verhindern [49]. Auch die Rate an intrauterinen Fruchttoden kann durch Geburtseinleitung am Geburtstermin gesenkt werden [50].

Die meisten derzeit existierenden Studien unterscheiden nicht zwischen insulinpflichtigem und diätetisch eingestelltem GDM. Die DGGG empfiehlt, Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM ab 40+0 SSW eine Geburtseinleitung anzubieten [51]. Eine Studie kam mithilfe eines Decision-Analytic-Modells zu dem Schluss, dass auch Schwangere mit diätetisch eingestelltem GDM von einer Geburtseinleitung am Termin profitieren könnten [52]. Die DGGG spricht jedoch keine Empfehlung für eine Geburtseinleitung bei diätetisch eingestelltem GDM aus [51], während die ACOG in solchen Fällen zu abwartendem Vorgehen bis 40+6 SSW rät [53]. Studien konnten zeigen, dass eine Geburtseinleitung vor der vollendeten 40. SSW im Vergleich zur Einleitung mit 40+0 SSW keinen Vorteil bezüglich der Sectiorate bei gleichzeitig verschlechtertem perinatalem Outcome bringt [51, 54]. Erst bei Einleitung mit 41+0 SSW zeigte sich eine erhöhte Sectiorate bei ebenfalls erhöhter perinataler Mortalität im Vergleich zur Einleitung mit 40+0 SSW [52, 54]. Je nach

Ultraschallbefunden, Insulinbedarf der Mutter, mütterlichen Komorbiditäten wie einer Präeklampsie und vorausgegangenen Schwangerschaftsverläufen kann individuell eine Einleitung der Geburt auch schon ab 38+0 SSW in Betracht gezogen werden [51].

1.2.6 Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie

Von einer schwangerschaftsinduzierten Hypertonie (SIH) spricht man, wenn eine arterielle Hypertonie erstmals nach der 20. SSW diagnostiziert wird. Ist eine SIH mit Proteinurie oder Endorganschäden vergesellschaftet, wird sie als Präeklampsie bezeichnet [55]. Bei Schwangeren mit schwerer SIH wurde unabhängig davon, ob eine Proteinurie vorliegt, eine erhöhte Rate an Frühgeburten und SGA-Geburten beobachtet [56]. Darüber hinaus droht ein Fortschreiten der SIH zur Präeklampsie oder Eklampsie [57], die wiederum Komplikationen wie beispielsweise Nierenversagen, Leberversagen, disseminierte intravasale Koagulation, vorzeitige Plazentalösung, intrauterinen Fruchttod oder Tod des Neugeborenen nach sich ziehen können [58]. Die Eklampsie zählt weltweit zu den häufigsten Ursachen für die peripartale mütterliche Sterblichkeit [58].

Eine randomisierte kontrollierte Studie konnte zeigen, dass bei Schwangeren mit SIH oder milder Präeklampsie eine Geburtseinleitung ab der 37. SSW mit einem verbesserten mütterlichen Outcome einhergeht [59]. Um das Auftreten von Komplikationen zu verhindern, wird grundsätzlich eine Geburtseinleitung ab der vollendeten 37. SSW empfohlen, bei schwerer Präeklampsie dagegen schon ab der vollendeten 34. SSW. Die Entscheidung, ab wann genau eine Geburtseinleitung begonnen wird, muss jedoch in Abhängigkeit vom klinischen Bild und den diagnostischen Befunden der Schwangeren individuell getroffen werden [60-62].

1.2.7 Makrosomie

Bei fetaler Makrosomie (Geburtsgewicht > 4000 g bzw. Geburtsgewicht oberhalb der 95. Perzentile) ist das Risiko für das Auftreten einer Schulterdystokie, Geburtsverletzungen des Neugeborenen wie die Erb'sche Lähmung, eine Verlegung auf die Neugeborenen-Intensivstation sowie die Notwendigkeit einer Notsectio erhöht [24]. Ob und wann bei fetaler Makrosomie eine Geburtseinleitung indiziert ist, wird kontrovers diskutiert. Erschwerend kommt hinzu, dass die sonographische Schätzung des Geburtsgewichts eine hohe Unsicherheit aufweist [24]. Neuere Metaanalysen konnten zeigen, dass eine

Geburtseinleitung die Rate an Schulterdystokien und damit einhergehender Verletzungen des Neugeborenen senken kann [63, 64]. Gleichzeitig musste jedoch nach Geburtseinleitung häufiger eine Phototherapie durchgeführt werden [63]. Einige internationale Fachgesellschaften, darunter die amerikanische Fachgesellschaft ACOG, raten aufgrund der nicht eindeutigen Datenlage nach wie vor von einer Geburtseinleitung bei Verdacht auf fetale Makrosomie ab [65]. Laut Leitlinie der DGGG von 12/2020 sollte ab einem Schätzwert über der 95. Perzentile die Geburtseinleitung ab 39+0 SSW angeboten werden [30].

1.2.8 elektive Geburtseinleitung (“Wunscheinleitung”)

Es gibt Hinweise, dass auch die Rate an Geburtseinleitungen ohne medizinische Indikation in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat [66]. Gründe für eine elektive Geburtseinleitung können beispielsweise eine psychische Belastung der Mutter oder logistische Überlegungen sein. Die Geburt sollte in diesen Fällen nicht vor der vollendeten 39. SSW eingeleitet werden, da anderenfalls das Risiko für neonatale Komplikationen wie das Atemnotsyndrom des Neugeborenen, eine Pneumonie oder die Notwendigkeit einer Verlegung des Neugeborenen auf eine Intensivstation erhöht ist [67]. Die Rate an operativen Entbindungen ist durch elektive Geburtseinleitung nicht erhöht und die perinatale Mortalität scheint sogar verringert zu sein [25, 68].

1.3 Kontraindikationen

Für die Geburtseinleitung gelten grundsätzlich die gleichen Kontraindikationen wie für eine spontan-vaginale Entbindung. Im Folgenden sind absolute Kontraindikationen aufgeführt [69, 70]:

- Placenta praevia
- Vasa praevia
- Nabelschnurvorfal
- Querlage
- Z. n. Sectio caesarea mit korporaler Längsuterotomie
- Z. n. transmuraler Uterotomie (z. B. Myomektomie)
- Aktiver Herpes genitalis

- Deformitäten des Beckens
- Invasives Zervixkarzinom
- Vorangegangene Uterusruptur
- V. a. absolutes cephalo-pelvines Missverhältnis
- Manifestes Amnioninfektionssyndrom
- Vorzeitige Plazentalösung

Hinzu kommen folgende relative Kontraindikationen [71]:

- Grand Multipara
- Gemini
- Beckenendlage
- Z. n. Sectio caesarea mit transisthmischer Inzision

1.4 Günstige und ungünstige Faktoren

Als die wichtigsten prognostischen Faktoren für den Erfolg eines Einleitungsversuchs gelten der Reifegrad der Zervix (üblicherweise gemessen am Bishop-Score) sowie die Parität [72]. Nulliparität und ein unreifer Zervixbefund sind ungünstige Faktoren, während eine frühere vaginale Geburt und eine geburtsbereite, reife Zervix mit einer erfolgreichen Geburtseinleitung assoziiert sind.

Als weiterer alltagsrelevanter Faktor ist der BMI zu nennen. Adipositas ist mit einer erhöhten Rate an frustranen Geburtseinleitungen und Entbindungen per Sectio caesarea nach Einleitung assoziiert. Dabei nimmt mit steigendem WHO-Grad der Adipositas auch die Rate frustraner Geburtseinleitungen zu [73].

Hinzu kommen mütterliches Alter, mütterliche Erkrankungen wie z. B. Gestationsdiabetes und Gestationsalter als weitere mögliche prädiktive Faktoren [74, 75].

1.5 Methoden

Die Methoden zur Geburtseinleitung lassen sich in medikamentöse, komplementär- bzw. alternativmedizinische und mechanische Mittel einteilen [76]. Infolge der breiten

Verfügbarkeit von Oxytocin und Prostaglandinen seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts, die sich als sehr effektive und sichere Mittel zur Geburtseinleitung etabliert haben, rückte die Bedeutung von traditionellen wehenfördernden Mitteln in den Hintergrund [77]. In den letzten Jahrzehnten wurden Methoden aus der Komplementär- und Alternativmedizin (englisch: *Complementary and Alternative Medicine*; CAM) wieder vermehrt Beachtung geschenkt, da sowohl auf Seiten von Hebammen und Geburtshelfern als auch von Schwangeren großes Interesse daran besteht, möglichst natürliche Hilfs- und Heilmittel zur Geburtseinleitung einzusetzen [8, 9]. Welche Methode am besten geeignet ist, hängt von verschiedenen Faktoren wie Zervixreife (Bishop-Score), Z. n. Sectio, Indikation der Geburtseinleitung und Vorlieben der Schwangeren ab [78].

1.5.1 Medikamentöse Methoden

Die am weitesten verbreiteten pharmakologischen Mittel zur Geburtseinleitung sind Oxytocin und Prostaglandine [79].

1.5.1.1 Oxytocin

Oxytocin ist ein Nonapeptid-Hormon, das an Oxytocin-Rezeptoren der Myometrium-Zellen bindet und über eine G-Protein-Kaskade vermittelt Kontraktionen der Uterusmuskulatur bewirkt [80]. Es galt lange Zeit als das klassische Mittel zur Weheneinleitung [71]. Während im Allgemeinen Prostaglandine gegenüber Oxytocin in Bezug auf die Zeit bis zur Geburt und die Rate an vaginalen Geburten überlegen sind und von den Fachgesellschaften der Entwickelten Länder primär empfohlen werden, ist bei reifer Zervix (Bishop-Score > 6) Oxytocin Mittel der Wahl [79, 81, 82]. Haben bereits Wehen eingesetzt, wird Oxytocin häufig zur Verstärkung der Wehentätigkeit genutzt [83]. Ein Vorteil von Oxytocin ist die gute Steuerbarkeit aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit. Gleichzeitig müssen Nebenwirkungen wie eine Überstimulation des Uterus oder eine Verdünnungs-Hyponatriämie aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit Vasopressin im Falle einer Überdosierung beachtet werden [83].

1.5.1.2 Prostaglandine

Prostaglandine sind eine zu den Eikosanoiden gehörende Gruppe zyklischer Fettsäure-Verbindungen und werden mithilfe des Enzyms Cyclooxygenase aus Arachidonsäure synthetisiert [84]. Sie existieren in vielen verschiedenen menschlichen Geweben, darunter

auch Zervix und Myometrium des Uterus. Je nachdem, an welchen Rezeptorsubtyp sie binden, haben Prostaglandine unterschiedliche Wirkungen [85], die sie über G-Proteingekoppelte Rezeptoren vermitteln. Es existieren verschiedene Prostaglandin-(Sub)Typen, von denen Prostaglandin E und F (PGE und PGF) im Zusammenhang mit dem Geburtsvorgang am bedeutendsten zu sein scheinen [84].

1.5.1.2.1 Wirkung am schwangeren Uterus

Bevor der eigentliche Geburtsvorgang beginnen kann, muss die Zervix zunächst strukturelle Veränderungen durchlaufen. Im Rahmen dieses Vorgangs wird die Zervix weicher, verkürzt sich und weitet sich bereits zu einem gewissen Maß [86]. Dieser Vorgang wird als Reifung der Zervix bezeichnet und kann mithilfe des Bishop-Scores quantifiziert werden [81]. Dem liegt auf molekularer Ebene eine Abnahme des relativen Anteils an kollagenen Fasern und eine verminderte Vernetzung dieser Fasern innerhalb der extrazellulären Matrix zugrunde. Kollagen zählt zu den Proteinen, die vornehmlich für die Stabilität und Festigkeit der Zervix verantwortlich sind. Grund für die Abnahme des Kollagenanteils ist eine Zunahme an wasserbindenden Proteinen wie Glykosaminoglykanen, während eine erhöhte Aktivität von Kollagenasen die verminderte Vernetzung der kollagenen Fasern verursacht [87].

Gleichzeitig nimmt durch den Einfluss verschiedener Hormone und Neuropeptide die Kontraktilität des Myometriums zu. Infolgedessen kommt es zum Geburtsbeginn, der als regelmäßige, schmerzhafte Wehentätigkeit mit fortschreitender Verkürzung der Zervix und Eröffnung des Muttermunds definiert ist. Der Geburtsablauf wird in eine Eröffnungsphase (EP) und eine Austreibungsphase (AP) eingeteilt. In der EP tritt der kindliche Kopf durch die Wehentätigkeit tiefer, wodurch sich der Muttermund vollständig eröffnet (auf ca. 10 cm). Die AP beginnt, sobald der Muttermund vollständig eröffnet ist, und endet mit der Geburt des Kindes. Im Laufe der AP erreicht der kindliche Kopf den Beckenboden, was bei der Gebärenden einen Pressdrang auslöst [88].

Es ist nachgewiesen, dass Prostaglandine sowohl eine Reifung und Eröffnung der Zervix als auch den Eintritt von Geburtswehen bewirken [89]. Dabei zeigte zervikales Gewebe, das mit PGE₂ behandelt wurde, ähnliche biochemische Eigenschaften wie die natürlicherweise gereifte Zervix. So war der Kollagenanteil vermindert, die Kollagenase-Aktivität erhöht und es wurden vermehrt Proteoglykane synthetisiert. Zudem haben PGE₂ und PGF_{2α} auch eine direkte kontraktionsfördernde Wirkung auf die Zellen des Myometriums [87]. Wenngleich

es Hinweise gibt, dass Prostaglandine auch beim natürlichen Geburtsbeginn eine entscheidende Rolle spielen [90], ist ihr Wirkmechanismus bei der spontanen Zervixreifung und dem natürlichen Wehenbeginn noch nicht ausreichend verstanden [89].

Nach Einleitung mit Prostaglandinen wurden im Vergleich zu Oxytocin häufiger vaginale Geburten innerhalb von 24 Stunden und eine niedrigere Sectiorate beobachtet. Insbesondere bei unreifer Zervix scheinen Prostaglandine effektiver als Oxytocin zu sein [82]. Gleichzeitig muss das häufigere Auftreten von Überstimulationen der Wehentätigkeit im Vergleich zu Oxytocin bedacht werden [76].

Die zur Geburtseinleitung üblicherweise genutzten Prostaglandin-Derivate sind Prostaglandin E₂ (PGE₂) und Prostaglandin E₁ (PGE₁) [78]. Für beide Substanzen existieren verschiedene Applikations- und Darreichungsformen. Verglichen mit Dinoproston (PGE₂) und der vaginalen Anwendung von Misoprostol scheint oral verabreichtes Misoprostol (PGE₁) bezüglich Effektivität und Risiken überlegen zu sein. Zudem ist es kostengünstiger und kann im Gegensatz zu Dinoproston bei Zimmertemperatur gelagert werden [76, 89].

1.5.1.2.2 Prostaglandin E2 (Dinoproston)

PGE₂, auch als Dinoproston bezeichnet, wird üblicherweise intravaginal oder intrazervikal angewandt und ist in diesen Formen zur Geburtseinleitung zugelassen. In Deutschland ist es als Vaginalgel (Minprostin E2®), Vaginaltabletten (Minprostin E2®), Vaginalinsert (Propess®) und Zervikalgel (Prepidil®) erhältlich [91].

PGE₂ war lange Zeit das Mittel der Wahl zur Geburtseinleitung. Seine Anwendung wird dadurch limitiert, dass es gekühlt gelagert werden muss und im Vergleich zu anderen Einleitungsmethoden teurer ist [92].

In einer Metaanalyse zeigten sowohl vaginal als auch zervikal angewendetes PGE₂ im Vergleich zu Placebo eine höhere Rate an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden. Vergleicht man vaginales und zervikales PGE₂ miteinander, so scheint die vaginale Anwendung bezüglich der Rate an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden überlegen zu sein [76]. Die verschiedenen vaginalen Anwendungsformen von PGE₂ (Gel, Insert, Tabletten) hingegen scheinen gleich effektiv zu sein und zeigten nur geringe Unterschiede in Bezug auf das geburtshilfliche Outcome [93]. Unter Anwendung des Vaginalinserts treten im Vergleich zum Vaginalgel zwar häufiger Hyperstimulationen mit Alteration der fetalen

Herzfrequenz auf, es kann jedoch auch bei Bedarf leicht entfernt werden, sodass kein Wirkstoff mehr freigesetzt wird [89]. In einer systematischen Übersichtsarbeit waren die Alterationen der fetalen Herzfrequenz in allen betrachteten Studien innerhalb von 15 Minuten nach Entfernen des Inserts nicht mehr zu beobachten [94].

1.5.1.2.3 Prostaglandin E1 (Misoprostol)

Misoprostol ist ein synthetisch hergestelltes Prostaglandin-E₁-Analogon. Seit 1. September 2021 ist es in Deutschland unter dem Namen Augusta® in Form von 25 µg Tabletten zur oralen Einnahme auf dem deutschen Markt erhältlich, nachdem es September 2020 zur Anwendung in der Geburtshilfe in Deutschland und Österreich zugelassen wurde [30]. Zuvor war der Wirkstoff hierzulande nur als 200 µg Tabletten unter dem Namen Cytotec® erhältlich, welcher in Europa und den USA lediglich zur Vorbeugung und Therapie von Magen-/Duodenal-Ulcera zugelassen ist. Dennoch wurde Cytotec® seit Jahrzehnten weitläufig im *Off-label use* zur Zervixreifung und Weheneinleitung eingesetzt [89]. Laut einer Studie aus dem Jahr 2013 setzten 65 % der deutschen Geburtskliniken Misoprostol zur Geburtseinleitung ein [95]. Wie auch am Universitätsklinikum Düsseldorf wurden bisher an den meisten Kliniken für die Anwendung in der Geburtshilfe durch die klinikinternen Apotheken aus den 200 µg Cytotec®-Tabletten solche mit einer Dosis von 25 und 50 µg hergestellt, da vor dem 1. September 2021 auf dem deutschen Markt keine niedrigeren Dosierungen erhältlich waren. Niedrig dosiertes orales Misoprostol (Einzeldosis von maximal 50 µg) scheint nach derzeitiger Evidenzlage anderen Einleitungsmethoden insgesamt überlegen zu sein [96].

Misoprostol bietet maßgebliche Vorteile gegenüber PGE₂, da es effektiver zur Weheneinleitung und kostengünstiger ist und bei Zimmertemperatur gelagert werden kann [97]. Eine Metaanalyse zeigte, dass die vaginale Anwendung von Misoprostol im Vergleich zu Placebo, Oxytocin sowie vaginalem und intrazervikalem PGE₂ eine höhere Rate an vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden und weniger Bedarf an Periduralanästhesien zur Folge hat. [98]. Zudem konnte einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration zufolge orales Misoprostol die Rate an Entbindungen per Sectio caesarea im Vergleich zu Placebo oder vaginalem PGE₂ senken [99]. Die ausgeprägte uterotone Wirkung von Misoprostol geht jedoch auch mit einer im Vergleich zu PGE₂ erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Überstimulation des Uterus einher [76].

Vergleicht man die orale und vaginale Anwendung von Misoprostol miteinander, so scheint orales Misoprostol in Bezug auf das klinische Outcome überlegen zu sein. So war die Rate an uterinen Überstimulationen, niedrigen Apgar-Scores nach 5 Minuten und postpartalen Blutungen bei oraler Anwendung von Misoprostol niedriger. Da man zusätzlich bei oraler Anwendung mit einer höheren Akzeptanz auf Seiten der Patientinnen rechnen kann, raten die Autoren der Cochrane-Analyse, die orale Anwendung von Misoprostol zu bevorzugen [99]. Auch systematische Übersichtsarbeiten und Fachgesellschaften wie ACOG und WHO nennen orales Misoprostol als Mittel der Wahl zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix [18, 89, 100, 101]. Bezüglich der optimalen Dosis von Misoprostol bestehen noch Unklarheiten. In der Fachliteratur wird üblicherweise eine Einzeldosis von 25-50 µg alle 3-6 Stunden vorgeschlagen [89, 99].

Misoprostol in Form eines 200 µg Vaginalinsets (Misodel®, Ferring Pharmaceuticals), das in Europa seit 2014 zur Weheneinleitung ab der 37. SSW zugelassen ist, wurde mittlerweile aus ökonomischen Gründen vom Hersteller vom Markt genommen [30, 97, 102]. Es existieren nur wenige Studien, die das Misoprostol Vaginalinsert (MVI) mit Misoprostol in Tabletten-Form vergleichen. Dobert et al. zeigten in einer Fall-Kontroll-Studie, dass MVI die Zeit von Einleitungsbeginn bis zur Entbindung im Vergleich zu oralem Misoprostol verkürzt, gleichzeitig aber auch die Rate an Sectiones erhöht und ein schlechteres neonatales Outcome bewirkt [103].

1.5.1.2.4 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Eine der relevantesten Nebenwirkungen aller Einleitungsmethoden und insbesondere der Prostaglandine ist die Überstimulation der Wehentätigkeit, die mit und ohne Alteration der fetalen Herzfrequenz auftreten kann [89]. Im Vergleich zu anderen Einleitungsmethoden haben Prostaglandine häufiger eine uterine Überstimulation zur Folge [76]. Aus diesem Grund sollte die Geburtseinleitung von regelmäßigen CTG-Kontrollen begleitet werden. Da Prostaglandine die Sensibilität der Oxytocin-Rezeptoren erhöhen, sollte zudem innerhalb von 6 Stunden nach Prostaglandin-Gabe kein Oxytocin verabreicht werden [71]. Unter den verschiedenen Prostaglandinen und ihren Verabreichungsformen geht vaginales Misoprostol am häufigsten mit Überstimulationen einher [76].

Wenngleich Misoprostol als ein sicheres Medikament gilt, können bei seiner Anwendung zusätzlich auch systemische Nebenwirkungen auftreten. Insbesondere bei oraler

Anwendung sind gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen oder Obstipation häufig. Weitere Nebenwirkungen sind Zittern, Fieber, Schüttelfrost und Kopfschmerzen. Schwerwiegende systemische Nebenwirkungen, die nicht im Zusammenhang mit dem geburtshilflichen Outcome stehen (z. B. endokrinologisch, kardiovaskulär, respiratorisch) wurden bisher nicht berichtet [89, 104].

Die Uterusruptur ist eine seltene Komplikation der Geburtseinleitung. Sie ist jedoch insbesondere bei Patientinnen mit Z. n. Sectio caesarea oder anderen Uterusoperationen gefürchtet. Unter den heutzutage üblichen Einleitungsmethoden begünstigen insbesondere Prostaglandine das Auftreten einer Uterusruptur [105]. Zudem hatte innerhalb der Prostaglandine die Anwendung von Misoprostol im Vergleich zu PGE₂ signifikant häufiger eine Uterusruptur zur Folge. Daher ist laut Fachgesellschaften wie die DGGG, ACOG und WHO Misoprostol bei Z. n. Sectio kontraindiziert [18, 101, 106]. Es liegen derzeit nicht genügend Daten vor, um eine klare Aussage darüber treffen zu können, welche Einleitungsmethode bei Z. n. Sectio caesarea am besten geeignet ist [107]. Oxytocin und vaginales Prostaglandin E₂ scheinen insgesamt mit einem vergleichsweise geringeren Rupturrisiko einherzugehen [108]. Die DGGG empfiehlt in ihrer aktuellen Leitlinie, bei Indikation für eine Geburtseinleitung und Z. n. Sectio Minprostin®-Vaginalgel und/oder Oxytocin zur Zervixreifung bzw. Weheneinleitung einzusetzen [30].

Zusätzlich zu den allgemeinen Kontraindikationen gegen eine Geburtseinleitung gelten für Prostaglandine nach Herstellerangaben folgende Kontraindikationen [91]:

- Überempfindlichkeit gegenüber Prostaglandinen
- Vier oder mehr vorangegangene Geburten
- Mehrlingsschwangerschaften
- Uterusoperationen (z. B. Myomenukleation)
- Mütterlicher Status asthmaticus in der Vorgeschichte

Für Misoprostol gelten zusätzlich zu den oben genannten noch weitere Kontraindikationen [91]:

- Entzündliche Darmerkrankungen
- Schwere zerebrale Gefäßkrankheiten oder koronare Herzkrankheit (der Blutdrucksenkende Effekt kann zu Komplikationen durch Minderperfusion führen)

1.5.1.2.5 Kontroverse um Cytotec® in der Geburtshilfe

Der *Off-label use* von Cytotec® zur Geburtseinleitung wurde insbesondere nach einer Recherche der Süddeutschen Zeitung und des Bayerischen Rundfunks im Februar 2020 in den deutschsprachigen Medien kontrovers diskutiert. So gab die Süddeutsche Zeitung an, es käme „oft [...] zu schweren Nebenwirkungen“, dass „einige Mütter starben, nachdem ihre Gebärmutter nach der Gabe von Cytotec gerissen war“ und dass „mehrere Babys verstarben“ [109]. Es folgte eine öffentliche Debatte darüber, ob Cytotec®, welches nicht zur Geburtseinleitung zugelassen ist, bzw. der Wirkstoff Misoprostol ein sicheres Mittel zur Geburteinleitung sei.

Daraufhin wurde in einer gemeinsamen Stellungnahme der DGGG, der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin e.V. (AGG) in der DGGG, der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin e.V. (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V. (DGPGM) sowie der Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V. (BLFG) betont, dass der Wirkstoff Misoprostol unter geburtshilflichen Experten keinesfalls umstritten ist [110]. Es wurde deutlich gemacht, dass Studien die Effektivität und die vergleichsweise geringen Risiken von korrekt dosiertem oralen Misoprostol (unter der Voraussetzung, dass dieses nicht nach Uterusoperationen gegeben wird) belegen.

Die Tatsache, dass mit Angusta® nun ein zugelassenes Präparat zur Verfügung steht, kann den Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung vereinfachen, da mehr Rechtssicherheit für die anwendenden Geburtshelfer besteht.

1.5.2 Komplementär- und alternativmedizinische Methoden

Wie in anderen Bereichen der Medizin sind auch in der Geburtshilfe Mittel aus der Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) weit verbreitet [8, 111]. Der Pschyrembel definiert CAM als „Sammelbezeichnung für Therapieformen, die alternativ oder ergänzend zur Schulmedizin als Behandlungsmethoden gelten“ [112]. Insbesondere unter Hebammen erfreut sich CAM großer Beliebtheit. Eine Metaanalyse internationaler Studien konnte zeigen, dass ein Großteil der Hebammen sie im Rahmen der Geburtshilfe, unter anderem zur Einleitung und Verstärkung von Wehen, einsetzt [8]. Es kommen u. a. pflanzliche Arzneimittel, Akupunktur, homöopathische Mittel, Mamillenstimulation und Geschlechtsverkehr zur Anwendung [113]. Eine weitere Metaanalyse belegt, dass

Schwangere häufig auch eigenständig Mittel aus der Alternativ- und Komplementärmedizin anwenden [9].

Übliche pflanzliche Heilmittel zur Geburtseinleitung sind Himbeerblätter, blaue und schwarze Traubensilberkerze, Rizinusöl und Nachtkerzenöl [113]. Einer Studie zufolge, bei der Mitglieder des *American College of Nurse-Midwives* befragt wurden, ist das am häufigsten eingesetzte pflanzliche Mittel zur Geburtseinleitung Rizinusöl, gefolgt von Traubensilberkerze, Himbeerblättern und Nachtkerzenöl [10]. Es gibt Hinweise, dass auch im deutschsprachigen Raum Rizinusöl das präferierte pflanzliche Mittel zur Geburtseinleitung ist [114].

1.5.2.1 Rizinusöl

Rizinusöl wird aus den Samen des Wunderbaums (*Ricinus communis*) gewonnen. Es besitzt eine ausgeprägte abführende Wirkung und ist zudem als wehenförderndes Mittel bekannt. Das Öl besteht zu 90% aus Ricinolsäure, die sowohl für die abführende Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt als auch für die kontraktionsfördernde Wirkung auf den Uterus verantwortlich gemacht wird [115, 116]. Zur Geburtseinleitung wird es meist in Form eines „Wehencocktails“ verabreicht, für den sehr unterschiedliche Rezepturen existieren [11, 117]. Häufig enthält der Wehencocktail neben Rizinusöl Fruchtsaft (z. B. Aprikosensaft), Mandelmus und ein alkoholisches Getränk (meist Sekt), so auch der im Hebammenratgeber „Die Hebammensprechstunde“ beschriebene Wehencocktail. Der darin enthaltene Alkohol diene dazu, das Rizinusöl zu emulgieren. Man gehe davon aus, dass eine geringe Menge Alkohol am Ende der Schwangerschaft keine schädliche Wirkung auf das Ungeborene habe [117, 118]. Da man den negativen Effekt von einmaligem Alkoholkonsum auf das Ungeborene auch am Ende der Schwangerschaft nicht ausschließen kann, kann und sollte stets auch Wasser als Alternative zu Sekt angeboten werden. Um die pharmakologischen Effekte von Rizinusöl zu erzielen, wird üblicherweise eine Dosis von 15-60 ml Rizinusöl vorgeschlagen [115]. Der Wehencocktail, der in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf angeboten wird, enthält neben Rizinusöl Eisenkrautöl, Mandelmus, wahlweise Sekt oder Mineralwasser und Aprikosensaft.

Historische Dokumente belegen, dass die therapeutischen Eigenschaften der Samen bereits in der Antike bekannt waren. Die Verwendung u. a. als Laxans wurde erstmals im über 3500 Jahre alten Papyrus Ebers aus dem antiken Ägypten beschrieben [119]. Scarpa

et al. zeigten, dass Rizinusöl weltweit als traditionelles Heilmittel für die unterschiedlichsten Zwecke eingesetzt wird [120]. In Europa wurde die kontraktionsfördernde Wirkung von Rizinusöl auf den Uterus erstmals 1826 schriftlich erwähnt. Insbesondere seit Watson 1920 Rizinusöl als Mittel zur Geburtseinleitung beschrieb, nahm Rizinusöl Einzug in die Geburtshilfe [77, 121].

Heutzutage ist der Gebrauch von Rizinusöl als Mittel zur Geburtseinleitung weit verbreitet. McFarlin et al. zeigten in einer in den USA durchgeführten Studie, dass von den befragten Hebammen, die angaben, pflanzliche Heilmittel zu nutzen, 93% Rizinusöl einsetzten [10]. Die 1992 in den USA durchgeführte „*National Birth Center Study*“ identifizierte Rizinusöl sogar als das am häufigsten genutzte Mittel zur Geburtseinleitung in Geburtshäusern [122]. Einer Umfrage zufolge, bei der Hebammen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz eingeschlossen wurden, bevorzugten diese Rizinusöl (27%) in gleichem Maße wie Cytotec® oral (28%) gegenüber anderen Einleitungsmethoden. Rizinusöl wurde zudem am häufigsten als das Mittel genannt, das Hebammen ihrer besten Freundin empfehlen würden [114].

1.5.2.1.1 Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Rizinusöl war lange Zeit unklar. Die abführende Wirkung wurde in der Literatur mit einer Hemmung der Na⁺/K⁺-ATPase, Aktivierung der Adenylatzyklase sowie Freisetzung von Prostaglandinen oder des Plättchen-aktivierenden Faktors in Zusammenhang gebracht. Weiterhin wurde eine Schädigung der intestinalen Mukosa als Ursache diskutiert. Auch die wehenfördernde Wirkung der Ricinolsäure ist nicht ausreichend verstanden. Man ging davon aus, dass Rizinusöl über eine Hyperämisierung des Gastrointestinaltraktes eine reflektorische Stimulation des Uterus bewirkt [115]. Eine 2012 erschienene Studie von Tunaru et al. brachte neue Erkenntnisse, die darauf hinweisen, dass der Bestandteil Ricinolsäure als selektiver Agonist an Prostaglandin-Rezeptoren vom Typ EP₃ und EP₄ bindet. Über eine direkte Stimulation von EP₃-Rezeptoren werden die glatten Muskelzellen an Darm und Uterus aktiviert, was die pharmakologische Wirkung von Ricinolsäure vermittelt [123]. Dass die wehenfördernde Wirkung des Rizinusöls über Prostaglandin-Rezeptoren vermittelt wird, steht im Einklang mit der bereits beschriebenen Rolle der Prostaglandine bei der Zervixreifung und dem Beginn der Wehentätigkeit.

1.5.2.1.2 Effektivität und Sicherheit

Auf Basis der aktuellen Datenlage kann keine klare Aussage darüber getroffen werden, ob Rizinusöl eine sichere und effektive Alternative zu konventionellen Einleitungsmethoden ist. Es existieren nur wenige prospektive kontrollierte Studien, die allesamt geringe Stichprobenzahlen umfassen [12]. Garry et al., Azhari et al. und Gilad et al. kamen in kontrollierten prospektiven Studien zu dem Schluss, dass Rizinusöl ein effektives Mittel zur Geburtseinleitung ist [124-126]. Zwei retrospektive Studien, darunter eine von DeMaria et al. veröffentlichte, bestätigten ebenfalls die Effektivität von Rizinusöl [127, 128]. Lövin et al. zeigten in ihrer Studie, dass es nach Prostaglandin-Gabe im Vergleich zum Wehencocktail zwar häufiger innerhalb von 24 Stunden zur Geburt kam, betrachtete man jedoch die Geburten innerhalb von 12 Stunden, war der Wehencocktail überlegen. Die Autoren der Studie postulieren, dass der Wehencocktail im Falle, dass er wirksam ist, seine Wirkung nach dem „Alles oder Nichts“-Prinzip am ehesten innerhalb der ersten 12 Stunden zeigt [129]. In der neueren Literatur konnte lediglich eine retrospektive Studie identifiziert werden, die besagt, dass Rizinusöl keinen Effekt auf die Zeit bis zur Geburt hat. Sie ist jedoch mit methodischen Mängeln behaftet, da sie, nach eigenen Angaben der Autoren, ein hohes Risiko für Bias aufweist. So war die Zuteilung zu Interventions- und Kontrollgruppe nicht randomisiert und es wurde nicht erfasst, mit welcher Begründung eine Patientin kein Rizinusöl erhielt [130].

Das klinische Outcome unterscheidet sich laut einer Metaanalyse der Cochrane Collaboration bei Anwendung des Wehencocktails im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung nicht. Es konnte kein Unterschied in Bezug auf die Sectiorate, die Rate an vaginal-operative Entbindungen, das Auftreten von Mekonium-haltigem Fruchtwasser sowie von 5-Minuten-Apgar-Scores unter 7 festgestellt werden. Die Teilnehmerzahl war jedoch in allen berücksichtigten Studien zu gering, um verlässliche Aussagen zum Auftreten der genannten Ereignisse treffen zu können [12].

Aufgrund der fehlenden Evidenz empfiehlt die DGGG in ihrer aktuellen Leitlinie die Verwendung von Rizinusöl nur im Rahmen von Studien [30].

1.5.2.1.3 Nebenwirkungen

Als häufige Nebenwirkung zählt das Auftreten von Übelkeit. Dies traf auf sämtliche Frauen innerhalb der von der Cochrane-Collaboration berücksichtigten Studien zu, die Rizinusöl

eingekommen hatten [12]. Wie bei den Prostaglandinen zählen Erbrechen, Durchfälle, Koliken und Fieber zu den weiteren Nebenwirkungen [115]. Auch die uterine Überstimulation ist eine mögliche Nebenwirkung, weshalb die DGGG von einer Anwendung im ambulanten Setting abrät [30]. In einem Fallbericht wird von einer Uterusruptur berichtet, die bei einer Patientin mit Z. n. Sectio caesarea nach Einnahme von 5 ml Rizinusöl auftrat [131]. Es existieren zum jetzigen Zeitpunkt keine Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Rizinusöl als Einleitungsmethode bei Patientinnen im Z. n. Uterus-Operation untersuchen.

1.5.2.2 Eisenkraut

Eisenkraut (*Verbena officinalis*) wird eine wehenfördernde Wirkung nachgesagt. Am häufigsten wird die Heilpflanze als Tee oder in Form von Öl angewendet. Einige Wehencocktail-Rezepte enthalten ebenfalls Eisenkraut [132]. Wie in Kapitel 1.5.2.1 erwähnt, beinhaltet auch der am Universitätsklinikum Düsseldorf angebotene Wehencocktail neben Rizinusöl zusätzlich Eisenkrautöl. Für die wehenfördernde Wirkung des Eisenkrauts gibt es derzeit keine wissenschaftliche Evidenz.

1.6 Ziele der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, das um den Wehencocktail ergänzte Einleitungsprocedere und die ausschließlich mit oralem Misoprostol durchgeführte Geburtseinleitung im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit miteinander zu vergleichen. Zudem beschäftigten wir uns mit der Frage, ob es Faktoren gibt, die mit dem erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails assoziiert sind.

Konkret beantworten wir folgende Fragestellungen:

Primärer Endpunkt:

- Unterscheidet sich unter Hinzunahme des Wehencocktails die Zeit bis zum Einsetzen von Geburtswehen bzw. bis zur Entbindung?

Sekundäre Endpunkte:

- Hat die Hinzunahme des Wehencocktails einen Einfluss auf den Entbindungsmodus?
- Verändert sich die Rate Geburtskomplikationen bei Einnahme des Wehencocktails?
- Hat das Einleitungsprocedere einen Einfluss auf das Outcome von Mutter und Neugeborenem?
- Gibt es Eigenschaften, die mit einem Geburtsbeginn nach alleinigem Einsatz des Wehencocktails assoziiert sind?

2 Material und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive anonymisierte Kohortenstudie. Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vom 24.5.2016 mit der Studiennummer 5537 vor.

2.1 Einleitungsmethoden und -ablauf

Der am Universitätsklinikum Düsseldorf seit 2013 zur Geburtseinleitung angebotene Wehencocktail enthält Rizinusöl, Eisenkrautöl, Mandelmus, wahlweise Sekt oder Mineralwasser und Aprikosensaft. Kam es nach Einnahme des Wehencocktail nicht zum Geburtsbeginn, wurde die Geburtseinleitung am darauffolgenden Tag nach einer Wartezeit von ca. 12 Stunden mit Cytotec® (Misoprostol) oral fortgesetzt.

Die Geburtseinleitung mit Cytotec® oral wurde mit einer Dosis von 25 µg begonnen. Anschließend wurde die Geburtseinleitung jeweils mit einer Einzeldosis von 50 µg alle vier Stunden fortgesetzt, bis effektive Geburtswehen einsetzten. Da zum beobachteten Zeitraum Misoprostol oral nur als Cytotec® 200 µg Tabletten auf dem deutschen Markt erhältlich war, stellte die klinikinterne Apotheke daraus Tabletten mit einer Dosis von 25 µg und 50 µg her.

Bei Schwangeren mit vorzeitigem Blasensprung wird an der Universitätsfrauenklinik Düsseldorf frühestens ab 34+0 SSW die Geburtseinleitung mit dem Wehencocktail bzw. Cytotec® durchgeführt.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv besteht zum einen aus Geburten aus dem Zeitraum 2013 bis 2015 in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf, die initial den Wehencocktail zur Geburtseinleitung erhielten. Den Zeitraum ab 2013 wählten wir, da seit diesem Jahr am Universitätsklinikum Düsseldorf der Wehencocktail als Mittel zur Geburtseinleitung angeboten wird. In diese Gruppen schlossen wir ausschließlich diejenigen Patientinnen ein, die nur den Wehencocktail erhielten oder die nach Gabe des Wehencocktails zusätzlich Cytotec® (Misoprostol) oral einnahmen. Patientinnen, die nach Einnahme des

Wehencocktails ein anderes Einleitungsmittel außer Cytotec® erhielten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Als Vergleichsgruppe dienten 211 konsekutive Geburten aus den Jahren 2011-2012, ebenfalls in der Universitätsfrauenklinik, die ausschließlich mit Cytotec® oral eingeleitet wurden. Abb. 2 veranschaulicht das Patientenkollektiv.

Geburten vor der 37+0 SSW sowie Mehrlingsschwangerschaften wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen. Zwei Fälle aus dem Zeitraum 2011-2012 und 16 Fälle aus dem Zeitraum 2013-2015 konnten wir nicht in die Analyse mit einbeziehen, da die für unsere Datenanalyse erforderlichen Dokumentationen fehlten.

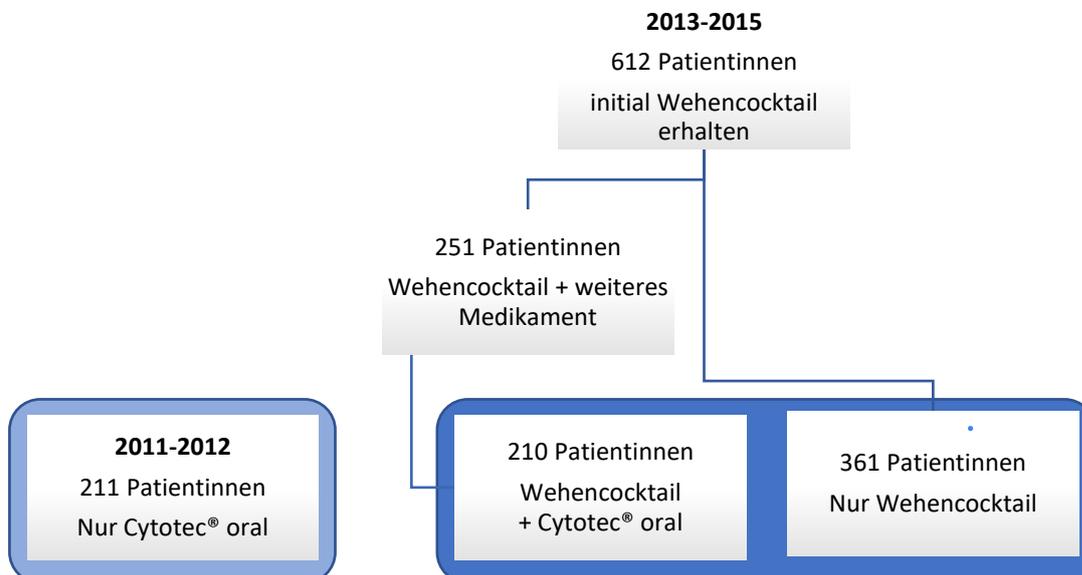


Abb. 2 – Zusammensetzung der zwei Patientengruppen

Die beiden in der Studie berücksichtigten Gruppen sind blau hinterlegt.

2.3 Datenerhebung

Die Auswahl geeigneter Geburten erfolgte anhand der Dokumentationen im elektronischen Krankenhausinformationssystem „Medico“. Die notwendigen Daten entnahmen wir den Geburtenbüchern, dem digitalen Archiv „Pegasos“ sowie den Akten im Archiv der Frauenklinik im Universitätsklinikum Düsseldorf. Die Erfassung der Daten erfolgte anonymisiert und es ist keine Zuordnung der Daten zu Einzelpersonen oder Personengruppen möglich.

Bei den Patientinnen aus dem Zeitraum 2013-2015 erfassten wir, ob nach dem Wehencocktail zusätzlich Cytotec® verabreicht wurde. Bei Gabe von Cytotec® erfassten wir die verabreichte Dosis in µg.

Wir dokumentierten folgende geburtshilflich relevante Daten aus der Anamnese der Schwangeren: Alter, Gravidität und Parität, Blutgruppe mit Rhesusfaktor, Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI, Nikotinkonsum und Schwangerschaftswoche- und Tag zum Zeitpunkt der Entbindung. Zudem erfassten wir das Vorliegen von ausgewählten Schwangerschaftsrisiken, schwangerschaftsabhängigen und -unabhängigen Vorerkrankungen. Außerdem erfassten wir die Indikationen, aufgrund derer man sich für eine Geburtseinleitung entschieden hatte. Einige seltene Indikationen wurden unter „Sonstige Indikation“ zusammengefasst.

Wir erhoben auch die Parameter des Bishop-Scores vor Geburtseinleitung. Da diese nur bei einem geringen Teil der Patientinnen vollständig in den Akten dokumentiert waren, beschlossen wir, den Bishop-Score nicht in den statistischen Auswertungen zu berücksichtigen. Im Folgenden bezeichnen wir als Primipara diejenigen, die zum Beobachtungszeitpunkt ihr erstes Kind bekommen. Als Multipara zählen wir alle Patientinnen, die zum Beobachtungspunkt mindestens eine Geburt in der Vorgeschichte haben.

Wir berechneten folgende den Geburtsvorgang betreffende Zeitabstände:

- Die Einleitungsdauer als Zeit von der ersten Gabe des initialen Einleitungsmittels bis zum Geburtsbeginn
- Die Zeit von der ersten Gabe des initialen Einleitungsmittels bis zur Öffnung des Muttermunds auf 3 cm
- Die Zeit von der ersten Gabe des initialen Einleitungsmittels bis zur Entbindung
- Die Geburtsdauer als Zeit vom Geburtsbeginn bis zur Entbindung
- Die Dauer von Eröffnungsperiode und Austreibungsperiode

Den Geburtsbeginn definierten wir dabei als den Zeitpunkt, zu dem die Schwangere bei regelmäßigen muttermundswirksamen Wehen zur Geburt permanent im Kreissaal aufgenommen wurde.

Als Hauptindikator für das perinatale Outcome dokumentierten wir den Entbindungsmodus (Spontangeburt/ Sectio caesarea/ Vakuumentraktion/ Forzeps) und ggf. die Indikation zur Durchführung einer Sectio caesarea.

Des Weiteren erfassten wir folgende Besonderheiten und Komplikationen des Geburtsvorgangs: Mekonium-haltiges Fruchtwasser, Einstellungsanomalien, protrahierte Geburt, Geburtsstillstand, pathologisches CTG, pathologische MBU ($\text{pH} \leq 7,20$) und Uterusruptur.

Zur Evaluation des neonatalen Outcomes erhoben wir folgende Merkmale: Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, Apgar-Score, Nabelschnurblut-pH in der BGA postpartal (venös und arteriell), ausgewählte Pathologien des Neugeborenen wie z. B. eine respiratorische Anpassungsstörung sowie Notwendigkeit der Verlegung des Neugeborenen in die Kinderklinik.

Zur Analyse des mütterlichen Outcomes betrachteten wir die Rate an Episiotomien, Geburtsverletzungen (Dammriss, Labienriss, Scheidenriss, Klitorisverletzung) und Atonien. Zusätzlich erfassten wir die stationäre Aufenthaltsdauer, den Blutdruck der Mutter bei Entlassung und den Hämoglobinwert der Mutter in g/dl bei Aufnahme und Entlassung, woraus wir die Differenz der Hämoglobinwerte als Indikator für den mütterlichen Blutverlust errechneten.

2.4 Statistische Auswertung

Diese Dissertationsschrift wurde mit Microsoft® Word® verfasst. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM® SPSS® Statistics genutzt. Abbildungen wurden mithilfe von Microsoft Excel®, Microsoft PowerPoint®, und GraphPad Prism 8 erstellt.

Zunächst verglichen wir die Gruppe der Patientinnen aus 2013-2015 (Einleitung mit Wehencocktail und ggf. anschließend Cytotec®) mit der Patientinnengruppe aus 2011-2012 (Einleitung nur mit Cytotec®) bezüglich der zeitlichen Aspekte des Geburtsvorgang, des Entbindungsmodus sowie des mütterlichen und neonatalen Outcomes. Dafür wendeten wir folgende statistische Tests an:

War die abhängige Variable nominalskaliert, so wendeten wir den Chi-Quadrat-Test an. Bei ordinalskalierten abhängigen Variablen oder Variablen, die eine Intervallskalierung

aufwiesen, ohne normalverteilt zu sein, führten wir den Mann-Whitney-U-Test durch. Bei intervallskalierten normalverteilten abhängigen Variablen führten wir einen t-Test durch. Zur Testung von mehreren normalverteilten abhängigen Variablen, die den gleichen Sachverhalt beschreiben, machten wir von der MANOVA Gebrauch.

Ein weiteres Ziel unserer Studie ist die Identifikation von Eigenschaften, die mit einem erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails assoziiert sind. Zur Auswahl eines geeigneten statistischen Tests konsultierten wir das Statistische Beratungsbüro der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am Institut für systemische Neurowissenschaften und wurden von deren wissenschaftlicher Mitarbeiterin Dr. Veronika Müller beraten. In diesem Rahmen wählten wir die binär-logistische Regression, um Merkmale zu identifizieren, die mit einem Geburtsbeginn nach ausschließlicher Gabe des Wehencocktails assoziiert sind. Als Prädiktoren verwendeten wir ausgewählte Eigenschaften der Schwangeren und Einleitungsindikationen. Als erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails definierten wir das Einsetzen geburtswirksamer Wehentätigkeit bzw. Geburtsbeginn infolge alleiniger Einnahme des Wehencocktails. Demgegenüber wurde der frustrane Einsatz des Wehencocktails angenommen, wenn nach Einnahme des Wehencocktails und der ca. 12-stündigen Wartezeit zusätzlich Cytotec® verabreicht wurde.

Da wir multiple Testungen durchgeführt haben, besteht bei isolierter Betrachtung der einzelnen p -Werte die Gefahr, falsch-positive Ergebnisse zu akkumulieren. Bei dem üblichen Signifikanzniveau von $p=0,05$ beträgt für einen einzelnen Test die Wahrscheinlichkeit für ein falsch-positives Ergebnis 5% ($\alpha = 5\%$). Mit jedem weiteren Test, den wir mit den gleichen Daten durchführen, steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse an. Die Formel zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen bei mehrfachen Testungen lautet $1 - (1 - \alpha)^k$. Dabei gibt k die Anzahl der Tests an.

Um die Alphafehler-Kumulation aufgrund von multiplen statistischen Tests zu minimieren, passten wir die p -Werte mithilfe der Benjamini-Hochberg-Korrektur an. Die Formel zur Korrektur der p -Werte lautet $p \times \frac{N}{rank}$ (N = Anzahl der durchgeführten Tests, $rank$ = Rang des p -Wertes sortiert nach Größe). Als Grundlage dafür fassten wir einerseits den Vergleich der anamnestischen Angabe und der Indikationen zur Geburtseinleitung als eine Testgruppe zusammen, für die wir die Korrektur durchführten. Als zweite Testgruppe

definierten wir die zeitlichen Aspekte des Geburtsvorgangs und das geburtshilfliche Outcome, für die wir die Benjamini-Hochberg-Korrektur getrennt durchführten. Alle p -Werte sind auf drei Stellen nach dem Komma gerundet.

3 Ergebnisse

Tabelle 2 zeigt die absoluten und relativen Anteile der beiden Patientengruppen am Gesamtkollektiv. Da bei insgesamt 18 der 782 Fälle die für eine Datenanalyse notwendigen Dokumentationen nicht verfügbar waren, schlossen wir für die weiteren Analysen insgesamt 764 Patientinnen ein.

| Einleitungsmethode | Häufigkeit | Anteil in % |
|--|------------|-------------|
| 2013-2015: Wehenscocktail (ggf. + Cytotec®) | 571 | 73% |
| 2011-2012: Cytotec® | 211 | 27% |
| Gesamt | 782 | 100% |

Tabelle 2 – Anteile der Patientengruppen am Gesamtkollektiv

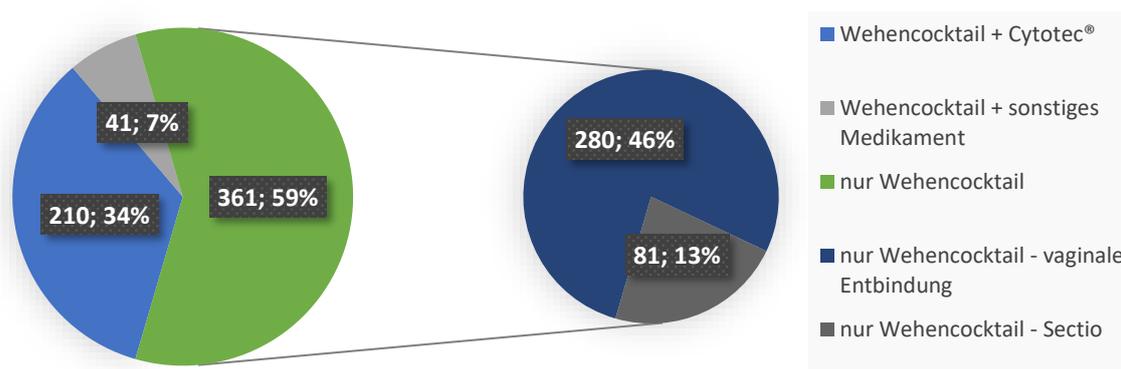


Abb. 3 – Anteile der „Wehenscocktail“-haltigen Einleitungsprocedere bei Entbindungen in den Jahren 2013-2015 und Entbindungsmodus bei alleiniger Wehenscocktail-Gabe

Es sind jeweils die Anzahl an Patientinnen, die die angegebenen Einleitungsmittel erhalten haben, sowie deren prozentualer Anteil an allen Patientinnen, die den Wehenscocktail erhalten haben, angegeben.

In den Jahren 2013 bis 2015 haben insgesamt 612 Patientinnen den Wehenscocktail zur Geburtseinleitung erhalten. Wie in Abb. 3 dargestellt haben 361 (59,0 %) davon nach alleiniger Gabe des Wehenscocktails entbunden. Berücksichtigt man, dass bei sechs dieser Schwangeren eine primäre Sectio durchgeführt wurde, so setzten in 58,0 % der Fälle nach Gabe des Wehenscocktails effektive Wehen ein. Bei den restlichen 251 Patientinnen setzten nach alleiniger Gabe des Wehenscocktails und 12-stündigem Warten keine Geburtswehen ein, woraufhin 210 davon zur weiteren Geburtseinleitung Cytotec® oral erhielten. Der

Großteil der verbleibenden 41 Patientinnen, die wir aus der Datenanalyse ausschlossen, erhielt Minprostin® Vaginalgel. Im Folgenden wird die Entbindung nach alleiniger Gabe des Wehencocktails als erfolgreicher Einsatz des Wehencocktails bezeichnet. Von allen Geburtseinleitungen in diesem Zeitraum, die man mit dem Wehencocktail begonnen hatte, haben 280 Patientinnen (46 %) nach alleiniger Gabe des Wehencocktails vaginal entbunden.

Wurde Cytotec® eingesetzt, so war die mittlere verabreichte Dosis insgesamt 182,66 µg. Die Startdosis beträgt an diesem Klinikum 25 µg. Dies war gleichzeitig die geringste eingenommene Dosis, während die maximal verabreichte Dosis 775 µg betrug. Patientinnen, die von Beginn an ausschließlich Cytotec® bekamen, nahmen durchschnittlich 156,16 µg (Mdn: 125 µg) bis zur Geburt ein. Diejenigen, die Cytotec® erst nach erfolgloser Einnahme des Wehencocktails erhielten, brauchten dagegen eine mittlere Dosis von 209,95 µg (Mdn: 175µg), was ca. einer zusätzlichen Cytotec®-Gabe entspricht (s. Abb. 4). Letztere erhielten somit signifikant höhere Cytotec®-Dosen (Mann-Whitney U-Test: $p < 0,001$).

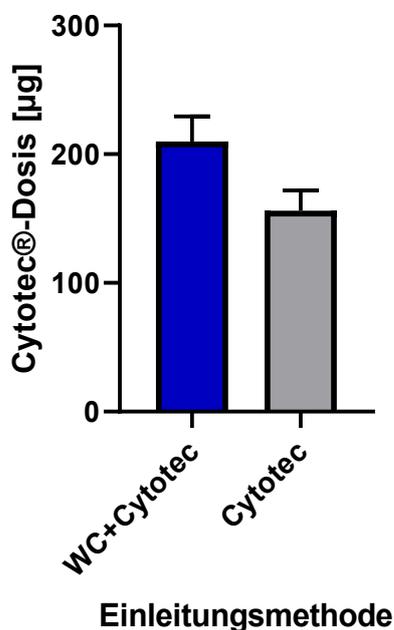


Abb. 4 – Verabreichte Cytotec®-Dosis mit und ohne vorangegangenen Einleitungsversuch mit dem Wehencocktail (WC)
Es sind jeweils Mittelwerte dargestellt. Die Fehlerbalken repräsentieren das 95%-Konfidenzintervall des Mittelwertes. Der Mann-Whitney U-Test ergab signifikant niedrigere Dosen bei Patientinnen, die von Beginn an Cytotec® erhalten hatten ($p < 0,001$).

3.1 Anamnestische Merkmale des Patientenkollektivs

Das mittlere Alter der Patientinnen zum Zeitpunkt der Entbindung beträgt 31,1 Jahre. Die jüngste Patientin war 16 und die älteste 45 Jahre alt. Der BMI der Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorge lag zwischen 16 kg/m² und 57 kg/m² und beträgt durchschnittlich 24,82 kg/m². Eine Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²) lag definitionsgemäß bei 14,3 % der Patientinnen vor. Das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Entbindung lag im Schnitt bei 40+1 SSW mit einem Maximum von 42+2 SSW. Die häufigsten Blutgruppen sind A mit 39,4 % und 0 mit 34,6 %. Dabei sind 81,4 % der Patientinnen Rhesus-positiv. 61,2 % der Patientinnen waren Primiparae. 37 Patientinnen (4,8 %) gaben an, während der Schwangerschaft Nikotin konsumiert zu haben.

Bei 104 Patientinnen (13,6 %) lag eine schwangerschaftsbedingte Erkrankung vor. Am häufigsten war der Gestationsdiabetes mellitus mit 9,0 % aller Patientinnen, gefolgt von der Präeklampsie mit 2,5 % und der SIH mit 2,0 %. Eine Schwangerschaftscholestase, eine Schwangerschafts-Thrombozytopenie oder eine Schwangerschaftsdermatose lagen bei insgesamt < 1 % vor.

Häufige schwangerschaftsunabhängige Vorerkrankungen waren Asthma bronchiale mit 2,6 %, arterielle Hypertonie mit 1,3 % und Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit 1,2 %. Zudem hatten 196 Patientinnen (25,7 %) in der Anamnese eine gynäkologische Voroperation angegeben. Die häufigsten gynäkologischen Voroperationen waren mit 12,9 % die Abrasio uteri, mit 4,5 % ein laparoskopischer Eingriff aus gynäkologischer Indikation sowie mit 3,6 % die Sectio caesarea.

In Tabelle 3 werden die anamnestischen Angaben aufgeteilt in die beiden Patientengruppen 2013-2015 vs. 2011-2012 dargestellt. Vergleicht man die beiden Gruppen bezüglich der anamnestischen Angaben, so ist bei Schwangeren aus dem Zeitraum 2013-2015, die initial den Wehencocktail erhalten haben, das mittlere Lebensalter (31,52 Jahre vs. 30,09 Jahre) signifikant höher. Alle weiteren anamnestischen Merkmale der Patientinnen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

| Anamnestische Merkmale | WC (+ Cytotec®) | Cytotec® | Gesamt | p-Wert |
|---|-----------------|-------------|-------------|--------|
| Alter [Jahre], Mittelwert | 32 | 30 | 31 | 0,036* |
| BMI, Mittelwert (Median) | 24,6 (23,7) | 25,4 (23,7) | 24,8 (23,7) | 0,550 |
| Gestationsalter [SSW], Mittelwert (Median) | 40+1 (40+2) | 40+1 (40+3) | 40+1 (40+2) | 0,793 |
| Multiparität, Anteil in % | 40,3% | 35,1% | 38,8% | 0,612 |
| Nikotin in der SS konsumiert, rel. Häufigkeit | 5,0% | 4,3% | 4,8% | 0,831 |
| Gestationsdiabetes, rel. Häufigkeit | 9,7% | 7,2% | 9,0% | 0,545 |
| Präeklampsie, rel. Häufigkeit | 2,5% | 2,4% | 2,5% | 0,955 |
| SIH, rel. Häufigkeit | 2,2% | 1,4% | 2,0% | 0,793 |
| Adipositas | 13,9% | 15,3% | 14,3% | 0,826 |
| Asthma bronchiale, rel. Häufigkeit | 3,1% | 1,4% | 2,6% | 0,494 |
| arterielle Hypertonie, rel. Häufigkeit | 1,3% | 1,4% | 1,3% | 0,921 |
| Diabetes mellitus Typ 1/2, rel. Häufigkeit | 1,1% | 1,4% | 1,2% | 0,810 |

Tabelle 3 – Verteilung der anamnestischen Merkmale abhängig vom ursprünglich eingesetzten Einleitungsmittel

Zum Vergleich des mittleren Alters in den beiden Gruppen wurde der t-Test durchgeführt. Die restlichen intervallskalierten Variablen sind nicht normalverteilt, daher wurde bei ihnen der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für die nominalskalierten Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die statistisch signifikanten p-Werte sind mit (*) gekennzeichnet.

3.2 Indikationen zur Geburtseinleitung

Die häufigsten Gründe für eine Geburtseinleitung waren die Terminüberschreitung bzw. Übertragung mit 29,3 % und der vorzeitige Blasensprung mit 23,4 %, gefolgt vom An-/Oligohydramnion (11,9 %), Typ-1-/Typ-2-Diabetes oder Gestationsdiabetes mellitus (7,3 %), SGA/IUGR (6,9 %), der elektiven Geburtseinleitung ohne medizinische Indikation (6,5 %), dem suspekten CTG (5,9 %) und der Makrosomie (5,0 %). Jeweils mit < 5 % vertreten waren schwangerschaftsunabhängige Erkrankungen der Schwangeren (akut oder chronisch), kindliche Indikation, Präeklampsie, SIH, Plazentainsuffizienz, Wehendystokie, und sonstige Indikationen. Einige Patientinnen hatten mehr als eine Indikation zur Geburtseinleitung.

| Indikation, Anteil in % | WC (+Cytotec®) | Cytotec® | Gesamt | p-Wert |
|-------------------------------|----------------|----------|--------|--------|
| Terminüberschreitung | 27,9 | 33,0 | 29,3 | 0,731 |
| vorzeitiger Blasensprung | 20,5 | 31,1 | 23,4 | 0,028* |
| An-/Oligohydramnion | 11,0 | 14,4 | 11,9 | 0,522 |
| (Gestations)Diabetes mellitus | 7,9 | 5,7 | 7,3 | 0,560 |
| SGA/IUGR | 8,1 | 3,8 | 6,9 | 0,197 |
| suspektes CTG | 5,6 | 6,7 | 5,9 | 0,809 |
| Makrosomie | 4,3 | 6,7 | 5,0 | 0,663 |
| Präeklampsie | 3,2 | 1,9 | 2,9 | 0,567 |
| SIH | 1,6 | 1,0 | 1,4 | 0,799 |
| Plazentainsuffizienz | 3,1 | 0,5 | 2,4 | 0,232 |
| Wehendystokie | 0,9 | 1,0 | 0,9 | 0,942 |
| Mütterliche Erkrankung | 4,7 | 2,9 | 4,2 | 0,573 |
| kindliche Indikation | 4,3 | 1,0 | 3,4 | 0,192 |
| elektive Geburtseinleitung | 6,7 | 6,2 | 6,5 | 0,931 |
| sonstige Indikation | 0,4 | 0,5 | 0,4 | |

Tabelle 4 – relativer Anteil der Einleitungsindikationen in den drei Patientengruppen (Angaben in %)
Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit (*) gekennzeichnet.

In Tabelle 4 ist die Häufigkeit der Indikationen in den beiden Patientengruppen dargestellt. In der Gruppe, die nur mit Cytotec® eingeleitet wurde, ist der Anteil des vorzeitigen Blasensprungs unter den Einleitungsindikationen signifikant höher als in der Gruppe, die zunächst den Wehencocktail erhalten hat.

3.3 Prädiktoren für Einleitungserfolg mit dem Wehencocktail

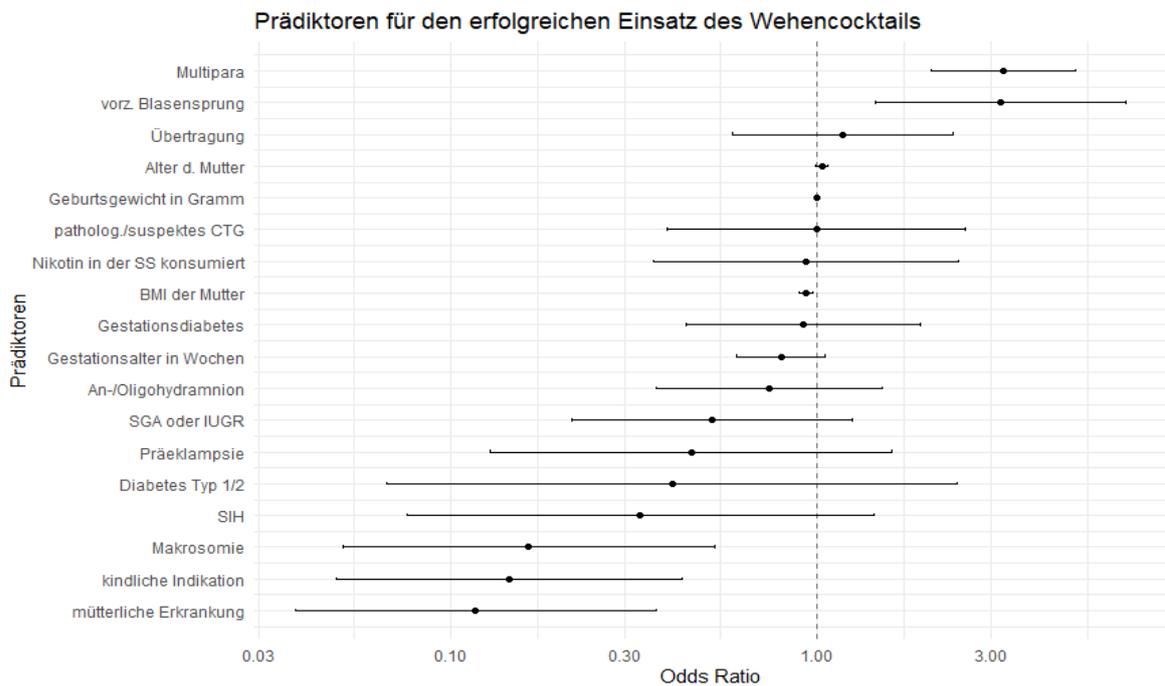


Abb. 5 – Wahrscheinlichkeit eines erfolgreichen Einsatzes des Wehencocktails für verschiedene anamnestische Merkmale bzw. Einleitungsindikationen

Es wurde eine binär-logistische Regression durchgeführt. Die Punkte geben die Odds Ratio für den erfolgreichen Einsatz an, die Balken markieren jeweils die untere und obere Grenze des Konfidenzintervalls. Als erfolgreicher Einsatz wurde Geburt nach alleiniger Gabe des Wehencocktails definiert. Multiparität und ein vorzeitiger Blasensprung weisen eine positive Assoziation mit dem erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails auf. Makrosomie und Einleitung aufgrund kindlicher Indikation bzw. mütterlicher schwangerschaftsunabhängiger Erkrankung sind mit einem frustranen Einsatz des Wehencocktails assoziiert.

Um mögliche Prädiktoren zu identifizieren, die mit dem erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails assoziiert sind, führten wir eine binär-logistische Regression durch. Geburt nach ausschließlicher Einnahme des Wehencocktails wurde als erfolgreicher Einsatz definiert. War nach Einnahme des Wehencocktails nach ca. 12 Stunden die Fortsetzung der Einleitung mit Cytotec® notwendig, definierten wir dies als frustranen Einsatz des Wehencocktails. Folgende anamnestische Angaben und Einleitungsindikationen wurden als Prädiktoren in die Analyse einbezogen: Alter der Mutter bei Geburt, Parität (Erst- oder Mehrgebärend?), BMI der Mutter, Nikotinkonsum in der Schwangerschaft (ja/nein?), Diabetes mellitus I/II, Gestationsdiabetes, Präeklampsie bzw. SIH, Gestationsalter, Geburtsgewicht, vorzeitiger Blasensprung, Terminüberschreitung/Übertragung, suspektes CTG, fetale Makrosomie, An-/Oligohydramnion, Einleitung aufgrund nicht schwangerschaftsbedingter Erkrankung sowie Einleitung aus kindlicher Indikation. Für die folgenden Merkmale ergab sich ein signifikanter Unterschied der Erfolgswahrscheinlichkeit:

Die Wahrscheinlichkeit, dass es nach ausschließlicher Einnahme des Wehencocktails zum Geburtsbeginn kommt, ist bei Multiparae sowie bei vorangegangener vorzeitigem Blasensprung um mehr als das Dreifache erhöht. Für Multiparität errechneten wir eine Odds Ratio (OR) von 3,23 mit einem 95%-Konfidenzintervall (KI) von 2,06-5,07. Für den vorzeitigen Blasensprung beträgt die OR 3,18 mit einem 95%-KI von 1,45-6,97.

Mit steigendem BMI sinkt die Wahrscheinlichkeit für einen Einleitungserfolg mit dem Wehencocktail. So bewirkt eine Zunahme des BMI um 1 eine um 7 % geringere Wahrscheinlichkeit, dass der Wehencocktail erfolgreich Wehen induziert (OR 0,93; 95%-KI 0,90-0,97). Bei Vorliegen einer fetalen Makrosomie ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Einnahme des Wehencocktails zum Geburtsbeginn führt, 84 % geringer (OR 0,16; 95%-KI 0,05-0,53). Auch bei Geburtseinleitungen aufgrund schwangerschaftsunabhängiger mütterlicher Erkrankung (OR 0,12; 95%-KI 0,04-0,36) oder aus kindlicher Indikation (OR 0,15; 95%-KI 0,05-0,43) war die Wahrscheinlichkeit, dass es nach Wehencocktail-Gabe zum Geburtsbeginn kommt, verringert.

In Abb. 6, Abb. 7 und Abb. 8 sind für o. g. Merkmale die relativen Anteile der Patientinnen dargestellt, bei denen es nach alleiniger Einnahme des Wehencocktails zum Geburtsbeginn kam.

Bei allen weiteren untersuchten Merkmalen bestand kein signifikanter Unterschied für die Erfolgswahrscheinlichkeit des Wehencocktails.

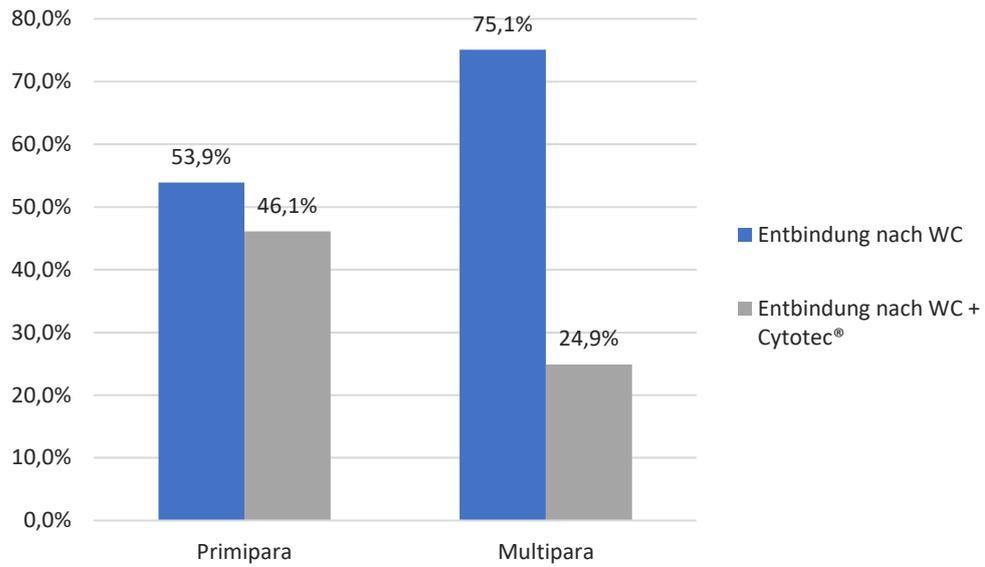


Abb. 6 – Erfolgsrate des Wehenscocktails in Abhängigkeit von der Parität

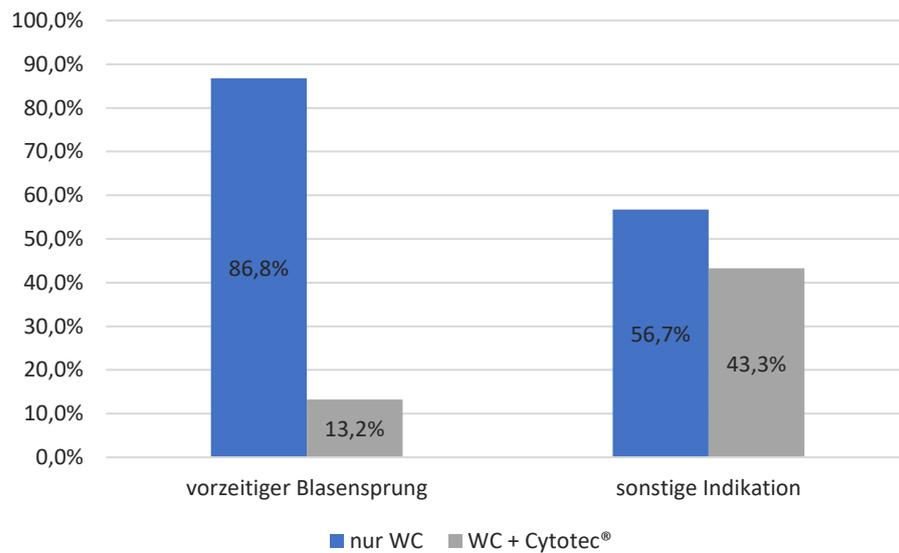


Abb. 7 – Erfolgsrate des Wehenscocktail bei Einleitungen nach vorzeitigem Blasensprung

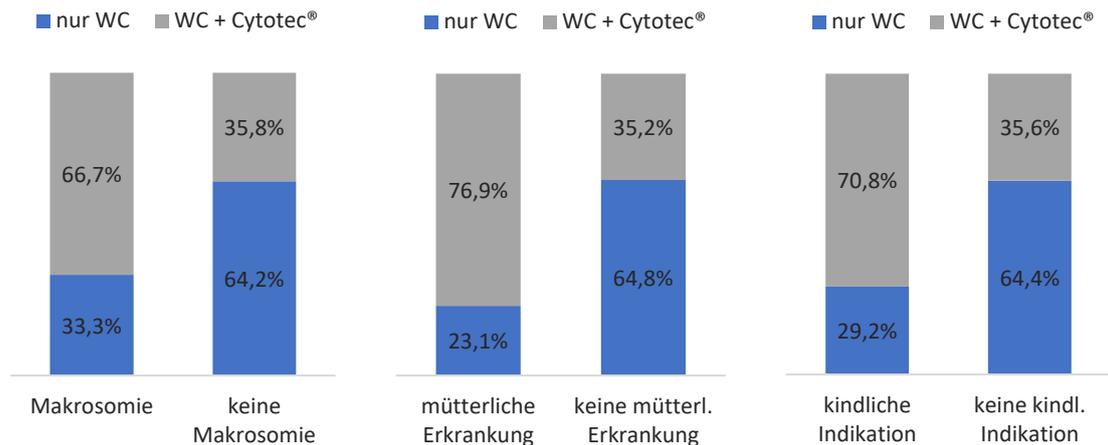


Abb. 8 – Einleitungsindikationen, die mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Gabe des Wehencocktails im Zusammenhang stehen

3.4 Zeitliche Aspekte des Einleitungs- und Geburtsvorgangs

| Zeitintervall, Mittelwert (Median) | WC oder WC + Cytotec® | Cytotec® | Gesamt | p-Wert |
|------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------|--------|
| Einleitungsdauer [min] | 1335 (630) | 1346 (1028) | 1338 (775) | 0,008* |
| Zeit bis MM 3 cm [min] | 1473 (857,5) | 1380 (1071) | 1443 (940) | 0,219 |
| Geburtsdauer [min] | 324 (249) | 321 (278) | 323 (254) | 0,703 |
| Eröffnungsperiode [min] | 244 (180) | 217 (171,5) | 236 (176) | 0,566 |
| Austreibungsperiode [min] | 74 (40) | 81 (43) | 76 (41) | 0,444 |
| Einleitungsbeginn bis Geburt [h] | 27,29 (18,43) | 27,75 (23,88) | 27,42 (19,68) | 0,015* |

Tabelle 5 – Die Geburt betreffende Zeitintervalle abhängig vom Einleitungsprocedere

Zeit von der ersten Gabe des Einleitungsmittels bis zum Einsetzen effektiver Wehentätigkeit (Einleitungsdauer), bis zu einer Öffnung des Muttermunds auf 3 cm (Zeit bis MM 3 cm) und bis zur Entbindung (Einleitungsbeginn bis Geburt); Zeit vom Beginn effektiver Wehentätigkeit bis zur Geburt (Geburtsdauer), Dauer der Eröffnungsperiode und der Austreibungsperiode. Es sind jeweils Mittelwerte und in Klammern die Mediane angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests, da die Werte intervallskaliert, jedoch nicht normalverteilt sind. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit (*) gekennzeichnet.

Wir verglichen die Gruppe der Patientinnen aus den Jahren 2013-2015 (Wehencocktail + ggf. Cytotec®) mit den Patientinnen, die 2011-2012 ausschließlich Cytotec® erhalten hatten bezüglich der zeitlichen Aspekte des Einleitungs- und Geburtsvorgangs. In Tabelle 5 sind Median und Mittelwert der Zeitabschnitte abhängig vom initial eingesetzten Einleitungsmittel (Wehencocktail oder Cytotec®) dargestellt. Der primäre Endpunkt unserer Studie, die Zeit von erster Gabe des Einleitungsmittels bis zur Geburt, ist bei initialer Gabe des Wehencocktails signifikant kürzer als bei Patientinnen, die von Beginn an nur Cytotec® eingenommen haben (Abb. 9). Auch die Zeit vom Beginn der

Geburtseinleitung bis zum Einsetzen muttermundswirksamer Wehentätigkeit ist bei Patientinnen, die initial den Wehencocktail erhalten haben, signifikant kürzer.

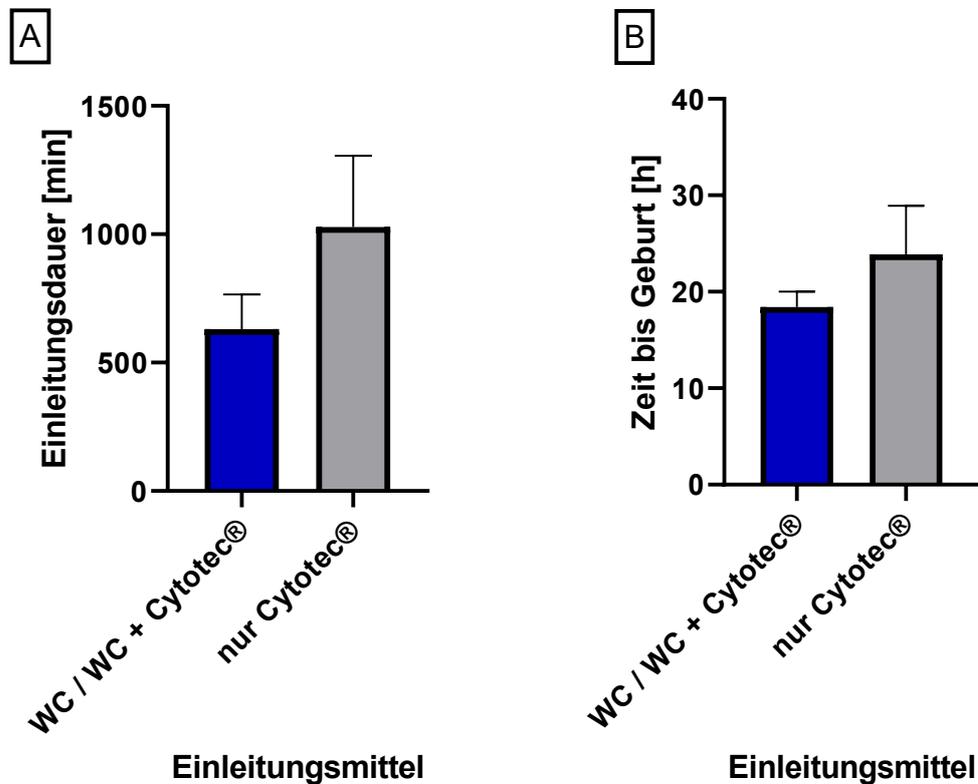


Abb. 9 – Zeit von der ersten Gabe des Einleitungsmittels bis zum Einsetzen muttermundswirksamer Wehentätigkeit (A: Einleitungsdauer) und bis zur Geburt (B: Zeit bis Geburt)
Es ist jeweils der Median angegeben. Die Fehlerbalken stellen das 95%-Konfidenzintervall des Medians dar.

Darüber hinaus verglichen wir die Rate aller Geburten sowie der vaginalen Geburten innerhalb von 12 bzw. 24 Stunden in den beiden Gruppen miteinander. Die Ergebnisse sind in Abb. 10 und Abb. 11 dargestellt. Die Rate aller Geburten innerhalb von 12 Stunden ist bei Patientinnen, bei denen man die Einleitung mit dem Wehencocktail begonnen hat, mit 39,6 % signifikant höher verglichen mit 20,9 % bei Patientinnen, die nur Cytotec® eingenommen haben. Betrachtet man die Rate der vaginalen Geburten innerhalb von 12 Stunden, so ist der Unterschied zwischen Wehencocktail (32,6 %) und Cytotec® (20,1 %) geringer, aber weiterhin statistisch signifikant. Die Rate aller Geburten innerhalb von 24 Stunden liegt in der Gruppe, die den Wehencocktail erhalten hat, bei 57,9 %, während sie in der Gruppe, die nur Cytotec® erhalten hat, bei 50,0 % liegt. Der Anteil der vaginalen Geburten innerhalb von 24 Stunden liegt in der Gruppe, die den Wehencocktail eingenommen hat, bei 47,2 % und in der Gruppe, die nur Cytotec® eingenommen hat, bei 44,0 %. In letzteren beiden Fällen ist der Unterschied statistisch nicht signifikant.

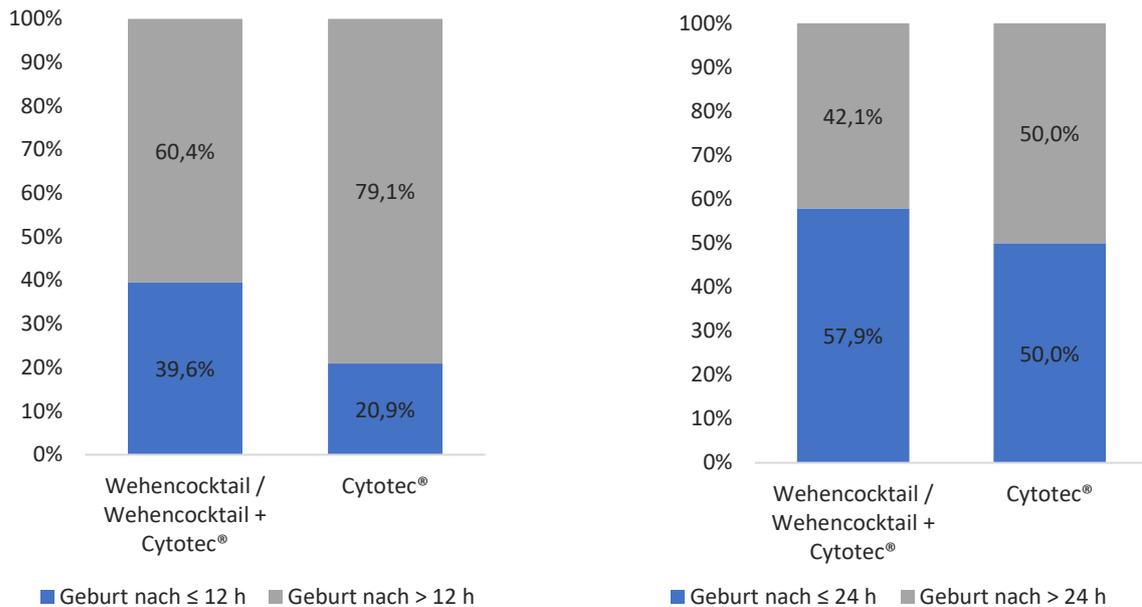


Abb. 10 – Rate an Geburten innerhalb von 12 bzw. 24 Stunden nach erster Gabe des Einleitungsmittels
 Die Auswertung erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Die Rate an Geburten innerhalb von 12 Stunden ist signifikant höher ($p < 0,001$). Auch die Rate an Geburten innerhalb von 24 Stunden ist bei Gabe des Wehencocktails höher als bei ausschließlicher Gabe von Cytotec®, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,150$).

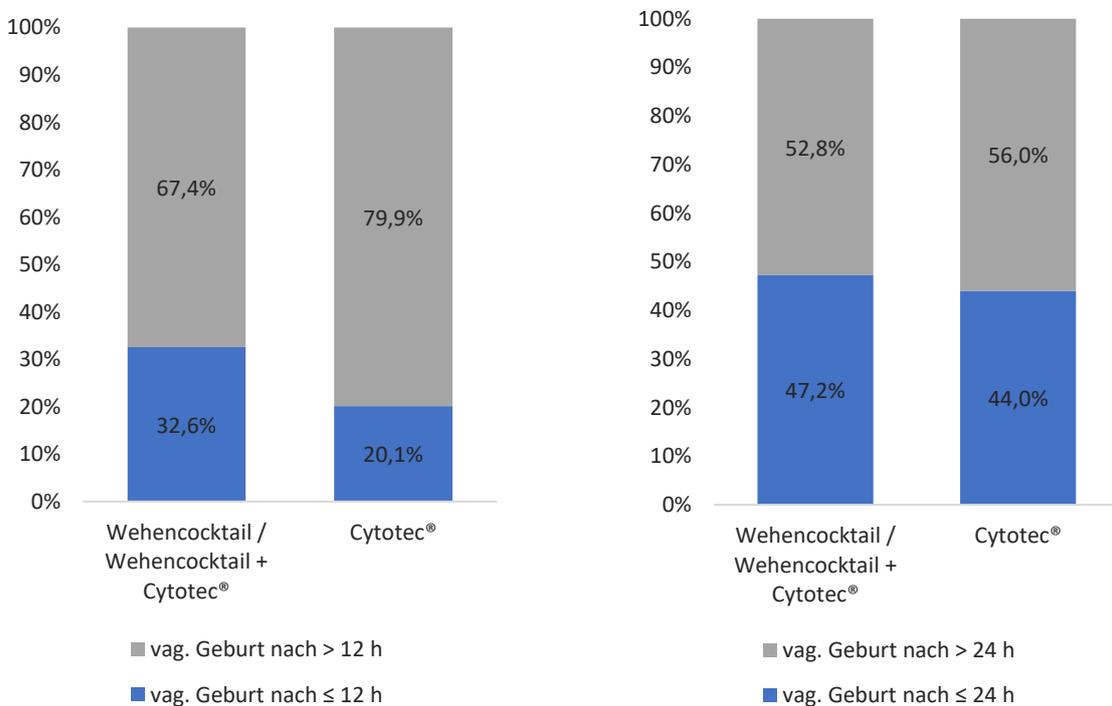


Abb. 11 - Rate an vaginalen Geburten innerhalb von 12 bzw. 24 Stunden nach erster Gabe des Einleitungsmittels
 Die Auswertung erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Die Rate an vaginalen Geburten innerhalb von 12 Stunden ist signifikant höher ($p = 0,007$). Die Rate an Geburten innerhalb von 24 Stunden unterscheidet sich bei Gabe des Wehencocktails nicht signifikant ($p = 0,548$).

3.5 Entbindungsmodus

In Abb. 12 ist der Entbindungsmodus in Abhängigkeit von der Einleitungsmethode dargestellt. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der Patientinnen aus 2013-2015, die initial mit dem Wehencocktail eingeleitet wurde, war die Sectiorate mit 23,6 % geringfügig höher als bei den Patientinnen aus 2011-2012, die ausschließlich Cytotec® erhalten haben mit 20,4 %. Die Rate an Vakuumentextraktionen war dagegen bei der Patientinnengruppe aus 2011-2012 mit 15,2 % vs. 10,3 % höher.

Die häufigsten Indikationen für eine sekundäre Sectio (Abb. 13) waren im Gesamtkollektiv mit 42,2 % das pathologische CTG und mit 33,1 % die protrahierte Geburt bzw. der Geburtsstillstand. Weitere Indikationen waren ein frustraner Einleitungsversuch mit 7,2 %, Einstellungsanomalien mit 6,6 %, Wunsch der Mutter mit 3,6 %, mütterliche Erschöpfung mit 1,2 % und (V. a.) Amnioninfektionssyndrom mit 1,2 %. Sonstige Indikationen lagen in 4,8 % der Fälle vor.

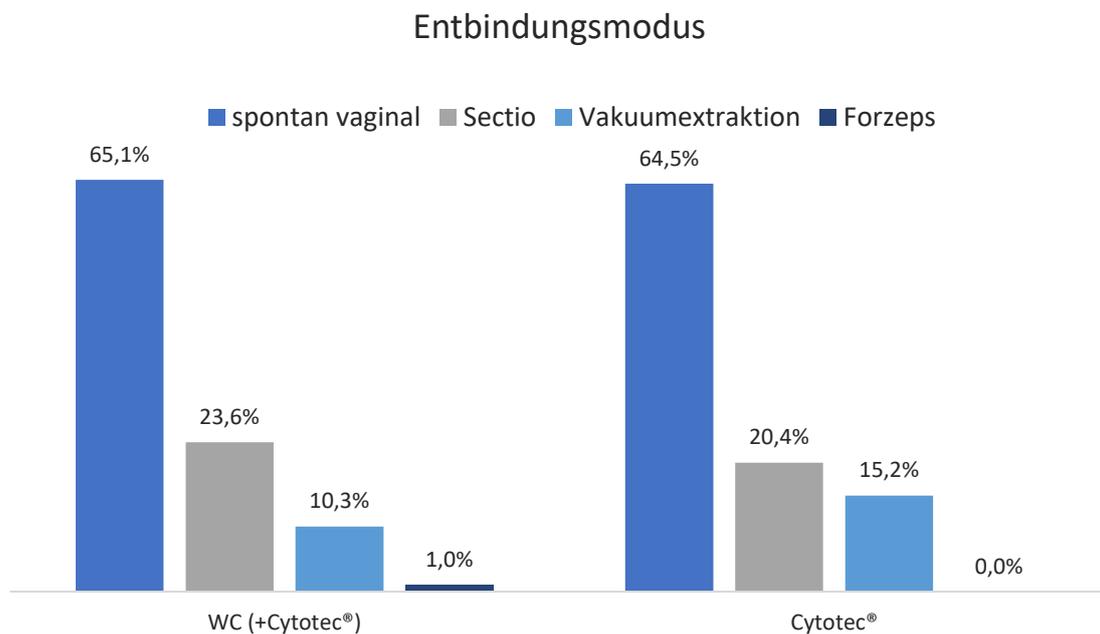


Abb. 12 – Entbindungsmodus (Anteile in %) abhängig vom Einleitungsmittel

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Die Anteile unterscheiden sich nicht signifikant ($p = 0,239$).

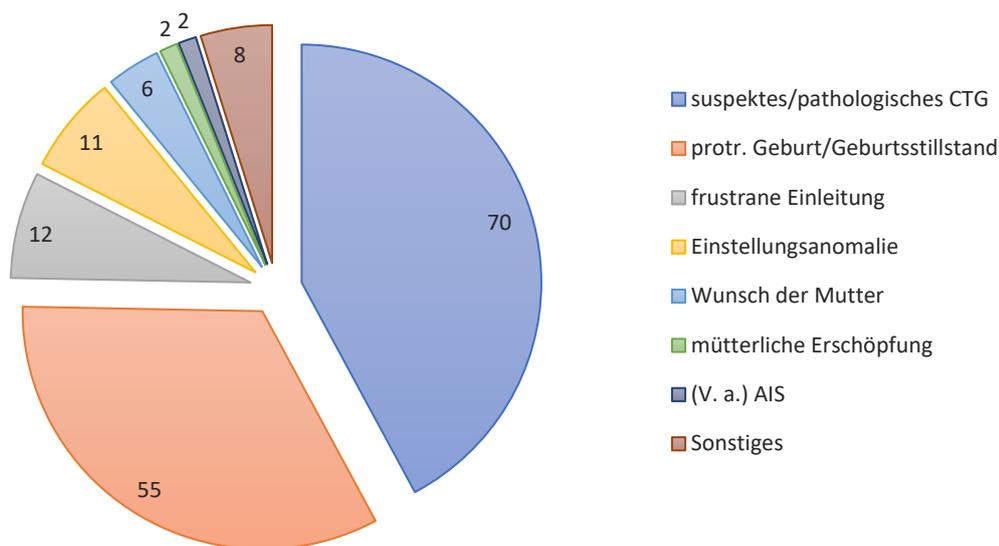


Abb. 13 – Absolute Häufigkeit der Indikationen für eine sekundäre Sectio caesarea im Gesamtkollektiv

Betrachtet man die Einleitungsindikationen abhängig von der Einleitungsmethode, so fällt auf, dass der Anteil der pathologischen CTGs unter den Sectioindikationen bei den Patientinnen, die initial mit dem Wehencocktail eingeleitet wurden, höher ist als bei Patientinnen, die nur Cytotec® eingenommen haben (46,3 % vs. 30,2 %). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test: $p=0,235$).

3.6 Intrapartale Komplikationen und Besonderheiten

| intrapartale Komplikationen, Anzahl (Anteil in %) | WC / WC + Cytotec® | Cytotec® | Gesamt | p-Wert |
|--|-----------------------|---------------|----------------|--------|
| Mekonium-haltiges Fruchtwasser | 64 (11,6%) | 16 (7,7%) | 80 (10,5%) | 0,230 |
| Einstellungsanomalie | 32 (5,8%) | 13 (6,2%) | 45 (5,9%) | 0,882 |
| protrahierte Geburt | 60 (10,8%) | 30 (14,4%) | 90 (11,8%) | 0,318 |
| Geburtsstillstand | 74 (13,3%) | 39 (18,7%) | 113 (14,8%) | 0,171 |
| Pathologisches CTG | 131 (23,6%) | 57 (27,1%) | 188 (24,6%) | 0,471 |
| pathologische MBU (pH ≤ 7,20) | 4 (0,7%) | 8 (3,8%) | 12 (1,6%) | 0,015* |
| Uterusruptur | 1 (0,3 %) | 0 (0,0) | 1 (0,1 %) | 0,661 |

Tabelle 6 – Absolute und relative Häufigkeit ausgewählter intrapartaler Komplikationen und Besonderheiten abhängig vom initial verabreichten Einleitungsmittel

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit (*) gekennzeichnet.

In Tabelle 6 ist die absolute Häufigkeit ausgewählter peripartaler Komplikationen sowie deren Anteil in Prozent dargestellt.

Die Rate an pathologischen MBUs (Azidose mit einem pH-Wert von $\leq 7,20$) ist unter den Patientinnen, die ausschließlich mit Cytotec® eingeleitet wurden, mit 3,8 % signifikant höher als in der zunächst mit dem Wehencocktail eingeleiteten Gruppe, in der in < 1 % der Fälle eine pathologische MBU vorlag. Pathologische MBUs waren mit einer relativen Häufigkeit von 1,6 % im Gesamtkollektiv insgesamt selten.

Die Rate an Geburtsstillständen oder protrahierten Geburten, Geburten mit mekoniumhaltigem Fruchtwasser, Einstellungsanomalien, pathologischen CTGs und Uterusrupturen unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen. Dennoch lagen leichte Unterschiede zwischen den Gruppen vor. Man kann unter denjenigen, die nur mit Cytotec® eingeleitet wurden, eine leicht erhöhte Rate an Geburtsstillständen (18,7 % vs. 13,3 %) und protrahierten Geburtsverläufen (14,4 % vs. 10,8 %) beobachten. Mekonium-haltiges Fruchtwasser wurde bei 11,6 % der Patientinnen, die den Wehencocktail erhalten hatten, beobachtet. Bei Patientinnen, die ausschließlich Cytotec® eingenommen hatten traf dies auf 7,7 % zu. Ein pathologisches CTG war mit 27,1 % vs. 23,6 % unter den Patientinnen häufiger, die nur Cytotec® eingenommen hatten. Eine Uterusruptur trat im gesamten Patientenkollektiv nur einmal auf.

3.7 Outcome des Neugeborenen

Im beobachteten Patientenkollektiv wogen Neugeborene im Mittel 3440,9 g, waren 50,8 cm lang und ihr Kopfumfang betrug 34,9 cm. Vergleicht man das Geburtsgewicht in den beiden Gruppen, so gebaren die Patientinnen aus 2011-2012, die ausschließlich Cytotec® eingenommen hatten, signifikant schwerere Kinder als die Patientinnen aus 2013-2015 (3515g vs. 3413 g; t-Test: $p = 0,031$).

Die Parameter zur Evaluation des neonatalen Outcomes sind für die beiden Gruppen in Tabelle 7 dargestellt. Der Apgar-Score (nach 1, 5 und 10 min), der pH in der arteriellen und venösen BGA, die Rate an respiratorischen Anpassungsstörungen und die Rate an Neugeborenen, die in die Kinderklinik verlegt werden mussten, unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Einleitungsmethoden.

| Parameter des neonatalen Outcomes | WC (+Cytotec®) | Cytotec® | Gesamt | p-Wert |
|---|----------------|-----------|-----------|--------|
| 1-min-Apgar, Median | 9 | 9 | 9 | 0,390 |
| 5-min-Apgar, Median | 10 | 10 | 10 | 0,950 |
| 10-min-Apgar, Median | 10 | 10 | 10 | 0,746 |
| pH Nabelschnurarterie, Mittelwert | 7,26 | 7,26 | 7,26 | 0,884 |
| pH Nabelschnurvene, Mittelwert | 7,35 | 7,34 | 7,34 | |
| respiratorische Anpassungsstörung, Häufigkeit (Anteil in %) | 14 (2,5 %) | 3 (1,4%) | 17 (2,2%) | 0,532 |
| Verlegung in die Kinderklinik, Häufigkeit (Anteil in %) | 31 (5,6 %) | 11 (5,3%) | 42 (5,5%) | 0,910 |

Tabelle 7 – Parameter des neonatalen Outcomes in den drei Gruppen und im Gesamtkollektiv

Zur statistischen Auswertung führten wir für die Apgar-Werte den Mann-Whitney-U-Test, für die pH-Werte eine MANOVA und für die Rate an respiratorischen Anpassungsstörungen bzw. Verlegungen in die Kinderklinik den Chi-Quadrat-Test durch. Die Unterschiede sind für alle Parameter statistisch nicht signifikant.

3.8 Outcome der Mutter

Die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer aller Patientinnen liegt bei 5 Tagen. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der Wehenscocktail- und der Cytotec®-Gruppe vor (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,559$). Für beide Gruppen beträgt der Mittelwert jeweils 5 Tage (auf ganze Zahlen gerundet).

| Geburtsverletzungen, Anzahl (Anteil in %) | WC (+Cytotec®) | Cytotec® | Gesamt | p-Wert |
|---|----------------|-------------|-------------|--------|
| Episiotomie | 114 (26,3%) | 63 (37,5%) | 177 (29,4%) | 0,033* |
| Dammriss/-schürfung | 195 (44,9%) | 69 (41,3%) | 264 (43,9%) | 0,575 |
| Scheidenriss | 170 (39,2%) | 45 (26,9%) | 215 (35,8%) | 0,027* |
| Labienriss | 111 (25,6%) | 31 (18,6%) | 142 (23,7%) | 0,172 |
| Klitorisverletzung | 2 (0,5%) | 4 (2,4%) | 6 (1,0%) | 0,105 |
| Geburtsverletzung allgemein | 355 (81,6%) | 146 (86,9%) | 501 (83,1%) | 0,228 |

Tabelle 8 – Absolute und relative Häufigkeit von Geburtsverletzungen abhängig vom initial eingesetzten Einleitungsmittel

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Chi-Quadrat-Tests. Statistisch signifikante Ergebnisse sind mit (*) gekennzeichnet.

Bei der Analyse der Rate der Geburtsverletzungen wurden nur vaginale Geburten berücksichtigt. Im Gesamtkollektiv ist mit 43,9 % der Dammriss die häufigste Geburtsverletzung. Es folgen der Scheidenriss mit 35,8 %, die Episiotomie mit 29,4 % sowie

der Labienriss mit 23,7 %. Eine Verletzung der Klitoris war mit 1,0 % (6 Fälle) selten. Insgesamt erlitten 83,1 % aller Gebärenden eine Geburtsverletzung oder benötigten eine Episiotomie. Tabelle 8 zeigt die Rate an Geburtsverletzungen in den beiden Gruppen. Die Rate an Episiotomien ist unter den Frauen, die den Wehenscocktail (und ggf. zusätzlich Cytotec®) eingenommen haben, signifikant niedriger als unter solchen, die ausschließlich Cytotec® erhalten haben (26,3 % vs. 37,5 %). Andererseits weisen Patientinnen, die den Wehenscocktail erhalten haben, eine signifikant höhere Rate an Scheidenrissen auf (39,2 % vs. 26,9 %).

Um den Blutverlust der Mutter zu quantifizieren, bildeten wir die Differenz aus der Hämoglobin-Konzentration in g/dl bei stationärer Aufnahme und bei Entlassung. Der mittlere Hb-Verlust lag im gesamten Patientenkollektiv bei 1,3 g/dl. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,959$). Auch die Rate an Atonien unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen: nach Wehenscocktail-Gabe trat in zwei Fällen eine Atonie auf, während sich nach ausschließlicher Cytotec®-Gabe bei vier Patientinnen eine Atonie ereignete (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,104$).

Der mittlere Blutdruck aller Patientinnen bei Entlassung lag bei 118,5 mmHg systolisch und 73,8 mmHg diastolisch. Der Vergleich der Blutdruckwerte in den beiden Gruppen erfolgte mithilfe einer MANOVA. Sowohl der systolische Blutdruck ($p=0,080$) als auch der diastolische Blutdruck unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($p=0,462$).

4 Diskussion

Ziel dieser Dissertation war es, das Geburtseinleitungs-Procedere, welches seit 2013 durch den Wehencocktail ergänzt wurden, im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit mit demjenigen zu vergleichen, das unter ausschließlicher Cytotec®-Gabe erfolgte. Zudem sollte untersucht werden, ob es Eigenschaften gibt, die mit dem erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails assoziiert sind. Der Wehencocktail wird seit dem Jahr 2013 an der Universitätsfrauenklinik in Düsseldorf allen Schwangeren, die eine Geburtseinleitung benötigen und bei denen keine Kontraindikationen vorliegen, angeboten. Daher ist es von großer Relevanz, mögliche Vor- und Nachteile für die Schwangere und das Neugeborene zu erkennen, die sich durch den Einsatz des Wehencocktails ergeben. Die Identifikation von Faktoren, die mit der erfolgreichen Gabe des Wehencocktails in Zusammenhang stehen, kann zudem bei der Selektion derjenigen Patientinnen helfen, die sich für eine Einleitung mit dem Wehencocktail besonders eignen. Des Weiteren macht die hohe Befürwortung von Mitteln aus der Komplementär- und Alternativmedizin wie dem Wehencocktail unter Schwangeren und Hebammen bei gleichzeitig unzureichender Evidenzlage eine Untersuchung dieser Methoden im Rahmen von Studien notwendig [8, 9, 113].

Darüber hinaus wurde zum Zeitpunkt, zu dem wir unsere Studie begonnen haben, in Deutschland orales Misoprostol in der Geburtshilfe ausschließlich *off label* angewendet. Daher war es von Interesse, herauszufinden, ob der Wehencocktail unter bestimmten Voraussetzungen allein zur Geburtseinleitung ausreicht, sodass keine Notwendigkeit mehr besteht, von Cytotec® Gebrauch zu machen.

4.1 Erfolgsrate des Wehencocktails

Im von uns beobachteten Patientenkollektiv setzten bei 58 % der Schwangeren nach Gabe des Wehencocktails Geburtswehen ein. Betrachtet man die Rate an vaginalen Geburten, so lag der Anteil bei 47,5 % nach ausschließlicher Einnahme des Wehencocktails. Unsere Zahlen können als Hinweis dafür betrachtet, dass der Wehencocktail ein effektives Mittel zur Geburtseinleitung ist. Unsere Werte sind konsistent mit anderen bereits veröffentlichten Studien. In drei prospektiven kontrollierten Studien waren die Anteile an Schwangeren, bei denen nach Einnahme von Rizinusöl geburtswirksame Wehen einsetzten, ähnlich den von uns beobachteten (Garry et al.: 57,7 %; Azhari et al.: 54,2 %; Gilad et al.:

52,6 %) [124-126]. In der retrospektiven Studie von De Maria et al., die jedoch nur Geburten in einem Geburtshaus einschloss und demzufolge keine Risikoschwangerschaften enthielt, lag der Anteil an vaginalen Geburten nach Einnahme eines Wehenscocktails sogar bei 90,7 % [127].

4.2 Cytotec®-Dosis

Mit Ausnahme der ersten Gabe, die mit einer Dosis von 25 µg erfolgt, wurde Cytotec® in der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf alle vier Stunden mit einer Einzeldosis von jeweils 50 µg verabreicht. Die mittlere Cytotec®-Dosis betrug bei den Patientinnen, die ausschließlich mit diesem Medikament eingeleitet wurden, 156,16 µg. Diejenigen, bei denen zuvor ein erfolgloser Einleitungsversuch mit dem Wehenscocktail erfolgte, benötigten mit durchschnittlich 209,95 µg deutlich höhere Dosen. Dies entspricht ungefähr einer zusätzlichen Cytotec®-Gabe, was mit einer um vier Stunden verlängerten Geburtseinleitung einhergeht. Dies könnte darauf hindeuten, dass das Myometrium bei Patientinnen, die nicht auf den Wehenscocktail ansprechen, auch für andere Einleitungsmethoden wie in diesem Fall orales Misoprostol weniger sensibel ist, sodass höhere Dosen verabreicht und gegebenenfalls eine längere Latenzzeit bis zum Einsetzen von geburtswirksamen Wehen in Kauf genommen werden muss.

Eine systematische Übersichtsarbeit der Cochrane Collaboration ergab, dass bei oraler Applikation Misoprostol optimalerweise alle zwei Stunden mit einer Einzeldosis von jeweils 20-25 µg verabreicht werden sollte, um die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen und Komplikationen möglichst gering zu halten. Hierbei sollte erwähnt werden, dass die meisten berücksichtigten Studien mit einer Dosis von 20-25 µg durchgeführt wurden. Daher kann kein eindeutiger Vergleich mit anderen Dosisschemata angestellt werden [99]. Auch die WHO empfiehlt eine zweistündliche Gabe von 25 µg Misoprostol [101]. In einer Übersichtsarbeit von Yount et al. wird eine Dosis von 25-50 µg oral alle 3-6 Stunden vorgeschlagen [89]. In der Leitlinie der DGGG wird bei oraler Gabe empfohlen, Erstgaben mit einer maximalen Dosis von 50 µg sowie weitere Einzeldosen von maximal 100 µg zu verabreichen [30]. Die Erstgabe von 25 µg mit anschließend vierstündlicher Gabe von 50

µg Misoprostol an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf ist demzufolge konform mit aktuellen Erkenntnissen und Leitlinien.

4.3 Anamnestische Merkmale des Patientenkollektivs

Vergleicht man die Patientinnen aus dem Zeitraum 2011-2012, die ausschließlich Cytotec® erhalten haben, mit den Patientinnen aus dem Zeitraum 2013-2015, die mit dem Wehencocktail eingeleitet wurden, so fällt ein höheres mittleres Lebensalter bei Letzteren auf. Eine mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass das Kollektiv, das ausschließlich mit Cytotec® eingeleitet wurde, keine Schwangeren enthält, die bereits eine Kaiserschnittentbindung oder sonstige Uterusoperationen (z. B. Myomenukleation mit Eröffnung des Cavum uteri) erhalten haben, da das Medikament in solchen Fällen kontraindiziert ist. Schwangere mit den genannten Risikofaktoren weisen im Allgemeinen auch ein höheres Lebensalter auf.

4.4 Bishop-Score

Der Bishop-Score dient dazu, die Geburtsreife des Muttermunds zu beurteilen und zu objektivieren. Die im individuellen Fall am besten geeignete Einleitungsmethode kann unter anderem abhängig vom Bishop-Score ausgewählt werden [81]. Aus diesem Grund beabsichtigten wir ebenfalls, den Bishop-Score bei allen Patientinnen zu ermitteln, um seinen Einfluss auf den Erfolg des Wehencocktails und das geburtshilfliche Outcome zu analysieren. Der Bishop-Score wird am Universitätsklinikum Düsseldorf nicht standardmäßig bestimmt. Auch die in den Akten dokumentierten Befunde der vaginalen Untersuchung, die routinemäßig vor Beginn der Geburtseinleitung durchgeführt wird, waren nicht ausreichend, um den Bishop-Score nachträglich zu ermitteln. Der Höhenstand des vorangehenden Teils war bei keiner der Patientinnen eindeutig dokumentiert und die Portiokonsistenz nur bei 23,3 % aller Patientinnen. Die restlichen Merkmale (Portiologie, Länge der Portio und Muttermundsweite) wurden jeweils in ca. 2/3 der Fälle erfasst. Daher konnten wir den Bishop-Scores bei unserer Auswertung nicht berücksichtigen. Es erscheint in diesem Zusammenhang sinnvoll, zukünftig zusätzlich zu den Befunden, die schon jetzt dokumentiert werden, den Bishop-Score bei allen Patientinnen zu erfassen.

4.5 Indikationen zur Geburtseinleitung

Die beiden häufigsten Indikationen für eine Geburtseinleitung in unserem Patientenkollektiv waren die Terminüberschreitung (29,3 %) sowie der vorzeitige Blasensprung (23,4 %). Diese Verteilung ist analog zu den Daten der bundesweiten Erfassung aus dem Jahr 2016, wonach ebenfalls die Terminüberschreitung mit 29,79 % und der vorzeitige Blasensprung mit 24,97 % die häufigsten Gründe für eine Geburtseinleitung waren [1].

Unter den üblichen Indikationen für eine Geburtseinleitung existiert für diese beiden gleichzeitig die größte wissenschaftliche Evidenz [133]. Die WHO spricht sich in ihren Empfehlungen zur Geburtseinleitung nur bei Terminüberschreitung ab 41+0 SSW und bei vorzeitigem Blasensprung ab 37+0 SSW klar für eine Weheninduktion aus [101]. Demzufolge werden mehr als die Hälfte aller Geburtseinleitungen aufgrund von Indikationen durchgeführt, für die eine eindeutige Empfehlung zur Geburtseinleitung besteht. Für viele andere Indikationen lässt die aktuelle Studienlage keine eindeutigen Aussagen zu, wenngleich es Hinweise gibt, dass eine Geburtseinleitung Vorteile für Mutter und Kind bringen kann. 5,0 % der Einleitungen wurden jedoch aufgrund einer fetalen Makrosomie durchgeführt wurden. Es ist nicht sicher nachgewiesen, dass eine Einleitung bei v. a. fetale Makrosomie das neonatale Outcome verbessert. Internationale Fachgesellschaften wie ACOG und WHO raten sogar von einer Geburtseinleitung aufgrund fetaler Makrosomie ab [65, 101].

4.6 Prädiktoren für Einleitungserfolg mit dem Wehencocktail

Wir analysierten den Zusammenhang verschiedener anamnestischer Faktoren und Einleitungsindikationen mit einem Geburtsbeginn nach alleiniger Gabe des Wehencocktails.

Bei Multiparae war die Wahrscheinlichkeit, dass es nach Wehencocktail allein zum Geburtsbeginn kommt, mehr als dreimal so hoch wie bei Primiparae. Unsere Ergebnisse stimmen diesbezüglich mit der bisherigen Literatur überein, die besagt, dass ein Zusammenhang zwischen Multiparität und dem Erfolg einer Geburtseinleitung (unabhängig von der gewählten Methode) besteht [134].

Auch nach vorzeitigem Blasensprung ergab sich eine um mehr als das Dreifache erhöhte Wahrscheinlichkeit dafür, dass nach alleiniger Einnahme Wehencocktails Geburtswehen einsetzen. Dieses Ergebnis ist plausibel, da bei 70-80 % der Schwangeren auch unter exspektativem Vorgehen innerhalb von 24 Stunden spontan Geburtswehen einsetzen. Schwangere, bei denen ein Blasensprung aufgetreten ist, besitzen also bereits eine erhöhte Geburtsbereitschaft. Neben regelmäßigen muttermundswirksamen Wehen wird auch der Blasensprung am Termin als Geburtsbeginn definiert [88]. Eine retrospektive Studie von Davis et al., bei der Frauen mit vorzeitigem Blasensprung am Termin betrachtet wurden, verglich exspektatives Vorgehen mit der Gabe von Rizinusöl und kam zu dem Ergebnis, dass nach Gabe von Rizinusöl bei signifikant mehr Frauen innerhalb von 24 Stunden Wehen einsetzten [128]. Auf Grundlage unserer Ergebnisse kann geschlussfolgert werden, dass sich Patientinnen mit vorzeitigem Blasensprung besonders gut für eine Geburtseinleitung mit dem Wehencocktail eignen.

Für die Terminüberschreitung als häufigste Indikation für eine Geburtseinleitung konnten wir keinen Einfluss auf die erfolgreiche Gabe des Wehencocktails nachweisen: die Erfolgswahrscheinlichkeit des Wehencocktails unterscheidet sich nicht signifikant bei Terminüberschreitung.

Auf der anderen Seite ergab sich für Einleitungen mit dem Wehencocktail aufgrund von Makrosomie eine um 84% verringerte Wahrscheinlichkeit für einen Einleitungserfolg. Ursächlich dafür könnte u. a. eine in diesem Kollektiv erhöhte Rate an Patientinnen mit einem nicht detektierten Gestationsdiabetes und damit einhergehend erhöhten Blutzuckerwerten sein. Es gibt Hinweise, dass bei erhöhten Glucosespiegeln Veränderungen der Prostaglandinsynthese auftreten, die zu einem veränderten Prostaglandin-Profil in Plazenta- und uterinem Gewebe führen können [135, 136]. Dies kann möglicherweise auch einen Einfluss auf die Wirksamkeit von Prostaglandinpräparaten zur Geburtseinleitung haben. Zur Beantwortung der Fragen, ob eine Geburtseinleitung das Outcome bei fetaler Makrosomie verbessert und wann der optimale Zeitpunkt hierfür ist, sind weitere klinische Studien notwendig [63]. Sollten zukünftige Studien die Geburtseinleitung bei fetaler Makrosomie befürworten, so scheint auf Grundlage unserer Ergebnisse der Wehencocktail nicht die Methode der Wahl zu sein.

Eine Zunahme des BMI ist mit einer abnehmenden Wahrscheinlichkeit für Einleitungserfolg mit dem Wehenscocktail assoziiert. Diese Aussage wird ebenfalls in der Literatur bestätigt. Demzufolge ist bei adipösen Schwangeren das Risiko für das Scheitern einer Geburtseinleitung erhöht [73].

Darüber hinaus beobachteten wir bei Einleitungen aufgrund schwangerschaftsunabhängiger Erkrankung der Mutter bzw. aufgrund kindlicher Indikation eine verringerte Erfolgswahrscheinlichkeit des Wehenscocktails, was aber gegebenenfalls auch mit den geringen Fallzahlen dieser beiden Indikationen zusammenhängt (Indikation Erkrankung der Mutter: N=32; kindliche Indikation: N=26). Auch können hieraus keine eindeutigen Schlussfolgerungen für das klinische Handeln abgeleitet werden, da beide Indikationen heterogene Gruppen bilden, die sehr unterschiedliche Situationen zusammenfassen.

Diese Informationen können als Grundlage dafür genutzt werden, Mehrgebärenden sowie nach vorzeitigem Blasensprung den Wehenscocktail bevorzugt anzubieten. Gleichzeitig sollte der Einsatz bei fetaler Makrosomie und bei adipösen Patientinnen auf Grundlage unserer Ergebnisse zurückhaltender erfolgen.

4.7 Zeitliche Aspekte des Einleitungs- und Geburtsvorgangs

Wir stellten fest, dass bei Patientinnen, die initial mit dem Wehenscocktail eingeleitet wurden, die Zeit von der ersten Gabe des Einleitungsmittels bis zum Einsetzen von Geburtswehen sowie bis zur Geburt signifikant kürzer war als bei solchen, die ausschließlich Cytotec® erhalten haben. Betrachtet man die Häufigkeitsverteilung der Zeitintervalle (s. Abb. 14), so fällt auf, dass deutlich mehr Schwangere nach Wehenscocktail-Einnahme nach sehr kurzer Zeit entbunden haben, es aber auch deutlich höhere Ausreißer in Richtung sehr langer Zeitintervalle gibt. Dies erklärt, warum sich die Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen nur sehr wenig unterscheiden, bei den Medianen dagegen ein deutlicher Unterschied zu beobachten ist. Diese Verteilung könnte implizieren, dass der Wehenscocktail, im Falle, dass er wirksam ist, nach einer kürzeren Zeitspanne wirkt als Cytotec®. Bewirkt der Wehenscocktail bei einer Patientin dagegen keine Wehen, so wird die Einleitungsdauer logischerweise deutlich verlängert, da erst am darauffolgenden Tag ein Mittel gegeben wird, das bei dieser Patientin potentiell wirksam ist.

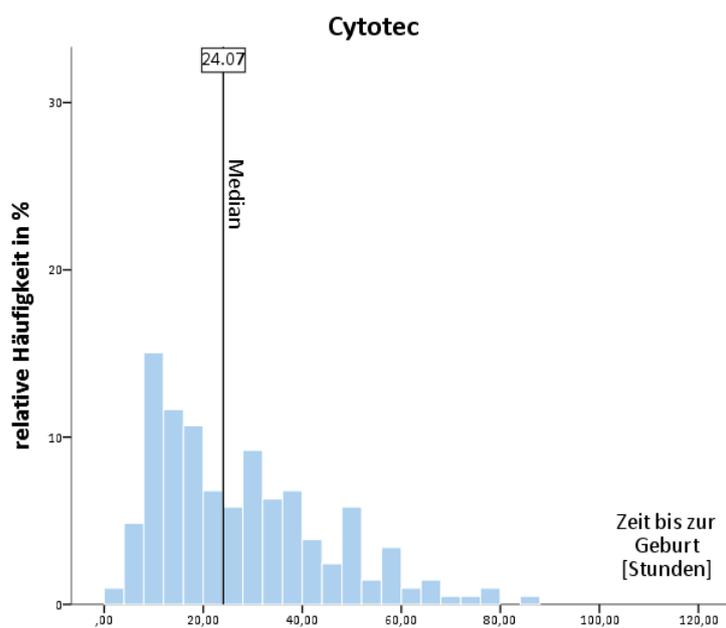
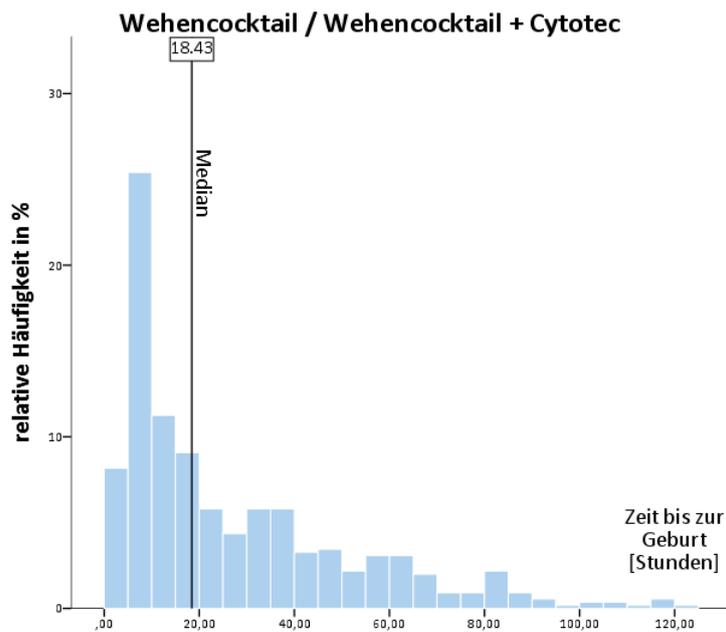


Abb. 14 – Häufigkeitsverteilung der Zeitspanne von der ersten Gabe des Einleitungsmittels bis zur Geburt in Stunden

Die Zeit bis zur Geburt ist bei Einleitung mit dem Wehencocktail signifikant kürzer als bei ausschließlicher Gabe von Cytotec® (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,015$).

Um diesen Zusammenhang genauer zu untersuchen, verglichen wir die Rate an allen Geburten und an vaginalen Geburten innerhalb von 12 bzw. 24 Stunden in den beiden Gruppen. Hierbei zeigte sich, dass die Rate an (vaginalen) Geburten innerhalb von 12 Stunden bei Schwangeren, die den Wehencocktail eingenommen haben, signifikant höher ist als bei denjenigen, die nur mit Cytotec® eingeleitet wurden. So war bei Frauen, die mit

dem Wehenscocktail eingeleitet wurden, der Anteil der Geburten innerhalb von 12 Stunden fast doppelt so hoch (39,6 % vs. 20,9 %). Bei Betrachtung des 24-Stunden-Intervalls konnte die Gruppe, die nur Cytotec® erhalten hat, „aufholen“: die Rate an (vaginalen) Geburten innerhalb von 24 Stunden war bei Schwangeren, die zunächst den Wehenscocktail erhalten haben, weiterhin etwas höher, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Auch diese Ergebnisse sprechen dafür, dass der Wehenscocktail in den Fällen, in denen er wirksam ist, seine Wirkung eher früh zeigt. Eine retrospektive Studie aus der Schweiz kam zu ähnlichen Resultaten: Lövin et al. beobachteten eine höhere Rate an Geburten innerhalb von 12 Stunden unter Wehenscocktail-Gabe, während die Rate an Geburten innerhalb von 24 Stunden unter Misoprostol höher lag. Sie schlussfolgerten, dass nach dem „Alles oder nichts“-Prinzip die Wehenscocktail-Gabe, wenn sie wirksam sei, am ehesten innerhalb der ersten 12 Stunden zur Geburt führe [129].

4.8 Entbindungsmodus

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Entbindungsmodus sind insgesamt gering sowie statistisch nicht signifikant, sodass keine der untersuchten Einleitungsprozedere als überlegen im Zusammenhang mit der Rate an (spontan) vaginalen Entbindungen bezeichnet werden kann.

Die beiden bedeutendsten Indikationen für eine sekundäre Sectio caesarea waren das pathologische CTG und der Geburtsstillstand bzw. protrahierte Geburt. Sie machen zusammen insgesamt 3/4 aller Indikationen aus, die zu einer Sectio führten.

Bei den Patientinnen, die zunächst mit dem Wehenscocktail eingeleitet wurden, wurde mit 46,3 % vs. 30,2 % häufiger eine Sectio caesarea aufgrund eines pathologischen CTGs durchgeführt als bei den Patientinnen, die nur mit Cytotec® eingeleitet wurden, allerdings ohne signifikanten Unterschied. Diese Beobachtung steht im Einklang mit der Hypothese, dass der Wehenscocktail möglicherweise häufiger zu einer pathologischen Alteration der fetalen Herzfrequenz führt. Es wird postuliert, dass Rizinusöl möglicherweise Wehen induziert, die irregulär bzw. unkoordiniert verlaufen [137], was wiederum pathologische CTG-Veränderungen begünstigen kann. Da der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch nicht signifikant ist und darüber hinaus hier nur diejenigen pathologischen CTGs betrachtet werden, die zum Entschluss zu einer Sectio caesarea geführt haben, kann jedoch

an dieser Stelle kein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Einnahme des Wehencocktails und der Diagnose eines pathologischen CTGs hergestellt werden. Es wird auf die Verteilung der Diagnose pathologisches CTG im Allgemeinen verwiesen, die im Abschnitt zu intrapartalen Komplikationen (siehe S. 54) behandelt wird.

4.9 Intrapartale Komplikationen und Besonderheiten

4.9.1 Protrahierte Geburt, Geburtsstillstand und Einstellungsanomalien

Als Geburtsstillstand wird ein fehlender Geburtsfortschritt (fehlende Muttermundseröffnung oder fehlender Deszensus des vorangehenden Teils) über einen Zeitraum von zwei Stunden bezeichnet [138].

Der Anteil an Frauen mit einem Geburtsstillstand bzw. einer protrahierten Geburt war bei Hinzunahme des Wehencocktails nicht signifikant unterschiedlich. Der mit 13,3 % in der Wehencocktail-Gruppe leicht verringerte Anteil an Geburtsstillständen im Vergleich zu 18,7 % in der Gruppe, die nur Cytotec® erhalten hat, kann allenfalls als eine leichte Tendenz dahingehend betrachtet werden, dass unter Wehencocktail-Einnahme weniger Geburtsstillstände auftreten. Die Rate an Einstellungsanomalien scheint auf Grundlage unserer Daten nicht durch die Anwendung des Wehencocktails beeinflusst zu werden.

4.9.2 Mekoniumhaltiges Fruchtwasser

Intrauteriner Mekoniumabgang äußert sich meist durch Abgang von grünem oder erbsbreiigem Fruchtwasser und ist ein potenzieller Hinweis auf fetale Hypoxie. Er kann jedoch unter Abwesenheit von Abnormitäten der fetalen Herzfrequenz bei Schwangerschaften am Termin oder Terminüberschreitung auch als physiologischer Ausdruck der fetalen Reife gewertet werden. Die Wahrscheinlichkeit für einen Mekoniumabgang des Fetus steigt mit zunehmendem Gestationsalter. Die am meisten gefürchtete Komplikation von mekoniumhaltigem Fruchtwasser ist das Mekoniumaspirationssyndrom [139].

Das Auftreten von mekoniumhaltigem Fruchtwasser unterscheidet sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es kann lediglich mit 11,6 vs. 7,7 % eine geringfügig höhere Rate unter den Patientinnen, die den Wehencocktail erhalten haben,

beobachtet werden. Aufgrund des geringen Unterschieds können keine Schlussfolgerungen für den Zusammenhang zwischen Wehencocktail und dem Auftreten von mekoniumhaltigem Fruchtwasser gezogen werden.

Eine südafrikanische Studie aus dem Jahr 1987 beobachtete ein gehäuftes Auftreten von mekoniumhaltigem Fruchtwasser bei Schwangeren, die zuvor Rizinusöl eingenommen hatten [140]. Unter anderem auf Grundlage dieser Studie entstand die Theorie, dass der Wirkstoff Rizinolsäure im Gastrointestinaltrakt der Schwangeren resorbiert wird und über ihren Blutkreislauf und die Plazenta zum Fetus gelangt, wo seine properistaltische Wirkung zum Absetzen von Mekonium führen kann [115, 141]. Klinische Studien, die Rizinusöl untersuchten, fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von mekoniumhaltigem Fruchtwasser im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung [12, 128, 130]. Azhari et al. beobachteten sogar in der Kontrollgruppe, die gar kein Mittel erhalten hatte, ca. dreimal so häufig mekoniumhaltiges Fruchtwasser als in der Rizinusöl-Gruppe, jedoch ohne signifikanten Unterschied [124].

4.9.3 Pathologisches CTG

| Parameter | Grundfrequenz (SpM) | Bandbreite (SpM) | Dezelerationen | Akzelerationen |
|--------------|---|----------------------|---|--|
| Normal | 110–150 | ≥5 | Keine ^a | Vorhanden, sporadisch ^b |
| Suspekt | 100–109 151–170 | <5 ≥40 min >25 | Frühe/variable Dez., einzelne verlängerte Dez. bis 3 min | Vorhanden, periodisch (mit jeder Wehe) |
| Pathologisch | <100 >170 sinusoidal ^c | <5 ≥90 min | Atypische variable Dez., späte Dez., einzelne verlängerte Dez. >3 min | Fehlen >40 min (Bedeutung noch unklar) |

^a FHF-Dezelerationsamplitude ≥15 SpM, Dauer ≥10 sec;

^b FHF-Akzelerationsamplitude ≥15 SpM, Dauer ≥15 sec;

^c Sinusoidale FHF: ≥10 SpM, Dauer ≥20 min.

Abb. 15 – Bewertung der Einzelparameter der fetalen Herzfrequenz (Mod. nach FIGO und RCOG) [142]

| Kategorie | Definition |
|--------------|---|
| Normal | Alle 4 Beurteilungskriterien normal (kein Handlungsbedarf) |
| Suspekt | Mindestens ein Beurteilungskriterium suspekt und alle anderen normal (Handlungsbedarf: konservativ) |
| Pathologisch | Mindestens ein Beurteilungskriterium pathologisch bzw. 2 oder mehr suspekt (Handlungsbedarf: konservativ und invasiv) |

Abb. 16 – FHF-Klassifikation, Handlungsbedarf (mod. n. FIGO und RCOG) [142]

Die Kardiotokographie (CTG) registriert elektronisch die fetale Herzfrequenz (FHF) und dient dazu, eine Gefährdung des Fetus vor allem aufgrund von hypoxischen Zuständen frühzeitig zu erkennen, um dementsprechend handeln zu können [143]. Die Beurteilung des CTG erfolgt üblicherweise anhand der FIGO-Kriterien. Abb. 15 und Abb. 16 geben einen Überblick über die Beurteilungskriterien und ihre Interpretation: Das CTG kann anhand der Kriterien als normal, suspekt oder pathologisch eingestuft werden [144].

Wir beobachteten eine leicht höhere Rate an pathologischen CTGs bei Frauen, die ausschließlich mit Cytotec® eingeleitet wurden (27,1 % vs. 23,6 %) ohne statistische Signifikanz. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass unter den medikamentösen Einleitungsmethoden Misoprostol am häufigsten mit einer Tachysystolie mit Veränderungen der fetalen Herzfrequenz einhergeht [76]. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Hinzunahme des Wehencocktails zum Einleitungsprocedere zu keiner erhöhten Gefährdung des Fetus durch Veränderungen der fetalen Herzfrequenz führt. In einer randomisierten kontrollierten Studie von Gilad et al. wurde ebenfalls die Häufigkeit von Veränderungen der fetalen Herzfrequenz betrachtet. Bei Rizinusöl-Gabe lag hier im Vergleich zum Placebo kein signifikanter Unterschied vor [126].

4.9.4 Pathologische MBU und weitere seltene Komplikationen

Die Mikroblutuntersuchung (MBU) wird zur zusätzlichen Überwachung von Feten eingesetzt, bei denen, meist aufgrund von CTG-Veränderungen, der Verdacht auf eine Asphyxie besteht. Dabei wird der vorangehende Teil bei gesprungener Fruchtblase mithilfe eines Amnioskops eingestellt und nach Inzision der Kopfhaut des Feten Kapillarblut entnommen. Wichtigster Parameter ist der Blut-pH: ab einem pH-Wert < 7,20 spricht man von einer Azidose; spätestens ab einem pH < 7,15 sollte eine umgehende Entbindung angestrebt werden [145].

Wir definierten pH-Werte von 7,20 oder niedriger als pathologisch. Es stellte sich heraus, dass unter den Patientinnen, die ausschließlich Cytotec® erhalten hatten, signifikant häufiger pathologische MBUs auftraten. Wie in Kapitel 4.9.3 erläutert war in dieser Gruppe auch die Rate an pathologischen CTGs geringfügig höher. Berücksichtigt man, dass knapp 60 % der Patientinnen aus 2013-2015 nur den Wehencocktail und kein Cytotec® erhalten haben, kann man die erhöhte Rate an pathologischen MBUs in der Gruppe aus 2011-2012 als Hinweis dafür werten werden, dass bei einem Einleitungsversuch mit Cytotec® das Risiko einer Tachysystolie mit Gefährdung der fetalen Sauerstoffversorgung möglicherweise erhöht ist. MBUs mit einem pH-Wert $\leq 7,20$ waren mit 12 Fällen (1,6 % aller Patientinnen) insgesamt sehr selten, weshalb dieses Ergebnis auch zufällig zustande gekommen sein kann. Da unsere Stichprobenzahl zu klein war, um zuverlässige Aussagen über seltene Ereignisse wie dieses machen zu können, sollte dieses Ergebnis daher mit Vorsicht betrachtet werden. Darüber hinaus könnte möglicherweise ein Bias dadurch entstanden sein, dass im Zeitraum 2011-2012, aus dem unsere Patientinnen stammen, die ausschließlich Cytotec® erhalten haben, insgesamt häufiger von der MBU Gebrauch gemacht wurde. Im Zeitraum 2013-2015 blieben daher möglicherweise einige pathologische MBUs unentdeckt.

Auch um Unterschiede bei der Häufigkeit von weiteren seltenen Ereignissen wie die Uterusatonie oder die Uterusruptur zu detektieren, war unsere Stichprobenzahl zu klein. Diese Komplikationen waren in unserem Patientenkollektiv mit einem Anteil von jeweils 0,5 % oder weniger sehr selten. Im gesamten Kollektiv trat eine einzige Uterusruptur auf. Dabei handelte es sich um eine Patientin, die aufgrund einer Sectio caesarea in der Vorgeschichte ein erhöhtes Risiko für eine Uterusruptur aufwies, und zur Geburtseinleitung den Wehencocktail erhalten hatte.

Die bisher existierenden Studien zu Rizinusöl beinhalten ebenfalls zu geringe Stichprobenzahlen, um kleine Unterschiede zwischen den Gruppen oder Unterschiede in Bezug auf seltene Ereignisse zu detektieren [12]. In einem Case Report berichteten Sicuranza et al. von einer Uterusruptur nach Einnahme von Rizinusöl bei einer Patientin im Z. n. Sectio caesarea [131]. Die derzeitige Studienlage erlaubt keine Aussagen darüber, ob der Wehencocktail eine sichere Methode bei Patientinnen mit einer transversalen Narbe des unteren Uterinsegments, wie sie üblicherweise bei Z. n. Sectio caesarea vorliegt, ist.

4.10 Outcome des Neugeborenen

Wir verglichen das Geburtsgewicht der Neugeborenen in den beiden Gruppen miteinander. Hierbei fiel auf, dass Neugeborene von Müttern, die ausschließlich mit Cytotec® eingeleitet wurden, durchschnittlich ein rund 100 g höheres Geburtsgewicht aufwiesen als Neugeborenen von Müttern, die initial den Wehenscocktail erhielten. Passend hierzu stellten wir fest, dass der Anteil an Schwangeren, die aufgrund eines SGA oder IUGR eingeleitet wurden, in der „Wehenscocktail“-Gruppe (8,1 %) ca. doppelt so hoch war wie in der „Cytotec®“-Gruppe (3,8 %).

Es ist bekannt, dass eine Zunahme des Geburtsgewichts zu einer Verlängerung der Geburtsdauer, speziell der Eröffnungsphase, führt [146-148]. Zudem gibt es Hinweise, dass ein erhöhtes Geburtsgewicht die Wahrscheinlichkeit für eine frustrane Einleitung (Notwendigkeit einer sekundären Sectio) erhöht [74, 134]. Dieser Zusammenhang könnte womöglich auch einen Einfluss auf unsere Daten haben.

So weisen Patientinnen, die ausschließlich Cytotec® zur Einleitung erhielten, im Vergleich zu denjenigen, die mit dem Wehenscocktail (und ggf. zusätzlich Cytotec®) eingeleitet wurden, eine signifikant längere Zeit von Einleitungsbeginn bis zur Geburt auf. Betrachtet man die Zeitintervalle, die den Geburtsablauf betreffen, in den beiden Gruppe, fällt auf, dass die längere Latenzzeit zwischen Einleitungsbeginn und Geburt in unserem Patientinnenkollektiv vor allem durch die längere Einleitungsdauer (Zeit von der ersten Gabe des Einleitungsmittels bis zum Einsetzen effektiver Wehentätigkeit) begründet, die ebenfalls in dieser Gruppe signifikant länger ist und für die eine Assoziation mit dem Geburtsgewicht bisher nicht nachgewiesen ist. Die Geburtsdauer wie auch die Dauer der Eröffnungsphase dagegen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Patientinnen, die ausschließlich Cytotec® erhielten, und solchen, die initial den Wehenscocktail erhalten haben (s. Tabelle 5).

Darüber hinaus zeigten Studien, dass eine Zunahme des Geburtsgewichts um 100 g statistisch gesehen eine Verlängerung der Geburtsdauer um 3 bis 6 min bewirkt [146, 149]. Insgesamt kann der Einfluss der Unterschiede des Geburtsgewichts auf unsere Ergebnisse als gering betrachtet werden.

Zur Evaluation des neonatalen Outcomes erhoben wir den Apgar-Score nach 1, 5 und 10 Minuten, den arteriellen und venösen pH-Wert im Nabelschnurblut, die Rate an respiratorischen Anpassungsstörungen sowie die Rate an postpartalen Verlegungen in die Kinderklinik. Bei sämtlichen genannten Parametern konnten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Hinzunehmen des Wehencocktails keinen negativen Einfluss auf das Outcome der Neugeborenen hat.

In bisherigen Studien konnten keine Unterschiede des Apgar-Scores bei Patientinnen, die Rizinusöl eingenommen hatten, im Vergleich zu Placebo oder keiner Behandlung gezeigt werden. Darüber hinaus fanden wir keine Studien, in denen 5-Minuten Apgar-Scores < 7 nach Einnahme von Rizinusöl oder eines rizinusöhlhaltigen Wehencocktails auftraten [12, 127, 128, 130]. Gilad et al. betrachteten zusätzlich die Anteile an Neugeborenen mit einem arteriellen Nabelschnurblut-pH $< 7,1$ unter Rizinusöl-Einnahme und fanden ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu Placebo oder keiner Behandlung [126].

4.11 Outcome der Mutter

4.11.1 Geburtsverletzungen

Die Rate an Frauen, die irgendeine Form von Geburtsverletzung aufwiesen, unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bei der häufigsten Geburtsverletzung, dem Dammriss, lagen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vor. Unterschiede zeigten sich dagegen bei der Rate an Scheidenrissen und Episiotomien: Einerseits wurde bei Schwangeren, die den Wehencocktail (und ggf. zusätzlich Cytotec®) eingenommen hatten, signifikant seltener eine Episiotomie durchgeführt. Andererseits erlitten Frauen, die auf diese Weise eingeleitet wurden, deutlich häufiger einen Scheidenriss. Wie auch im Falle von anderen geburtshilflichen Interventionen besteht auch bezüglich der Episiotomien die Möglichkeit, dass diese auch unabhängig von der Einleitungsmethode in den Jahren 2013-2015 zurückhaltender durchgeführt wurden als im Zeitraum von 2011-2012, um eine Geburtshilfe mit weniger medizinischen Interventionen anzustreben. Bestätigt wird diese Theorie durch Daten des Instituts für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen (aQua) [150], die zeigen, dass bundesweit die Episiotomierate seit 2012 kontinuierlich zurückgegangen ist. Auch in anderen Industrieländern wie Frankreich oder

den USA wurden in den letzten Jahren immer seltener Episiotomien durchgeführt [151, 152]. Ausgehend von unseren Ergebnissen stellt sich darüber hinaus die Frage, ob die seltenere Durchführung einer Episiotomie ein häufigeres Auftreten von Scheidenrissen zur Folge haben könnte. Diesbezüglich existieren keine Daten, da bisherige Studien sich darauf beschränkt haben, den Einfluss der Durchführung von Episiotomien auf das Auftreten von Dammrissen zu untersuchen [153, 154]. Aus unseren Ergebnissen kann nicht eindeutig geschlussfolgert werden, ob die Hinzunahme des Wehencocktails einen negativen Einfluss auf mütterliche Geburtsverletzungen hat.

4.11.2 Sonstige Parameter des mütterlichen Outcomes

Der Abfall des Hämoglobin-Werts während des gesamten stationären Aufenthalts betrug im Schnitt 1,3 g/dl und unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Da der Hämoglobinwert der Mutter bei Entlassung zudem durch sehr viele verschiedene Faktoren beeinflusst wird (z. B. Hydrierungszustand der Mutter, Eisensubstitution, Gabe von Blutprodukten, ...), ist generell fraglich, ob man von der Differenz des Hämoglobinwerts bei Aufnahme und Entlassung auf den tatsächlichen postpartalen Blutverlust schließen kann. Auch die mittlere stationäre Aufenthaltsdauer, der mittlere arterielle Blutdruck bei Entlassung und die Rate an Uterusatonien unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Aus unseren Ergebnissen lässt sich schließen, dass der zusätzliche Einsatz des Wehencocktails abgesehen von der Rate an Geburtsverletzungen (Episiotomien, Scheidenrisse) keine der anderen von uns betrachteten Aspekte des mütterlichen Outcomes beeinflusst.

4.12 Limitationen der Studie

In unserer Studie verwendeten wir retrospektive Daten aus den Akten im Archiv der Frauenklinik bzw. aus dem digitalen Archiv „Pegasos“ am Universitätsklinikum Düsseldorf. Wie bei allen retrospektiven Studien besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass ein systematisches Bias vorliegt, da die Patientinnen nicht zufällig den beiden Gruppen zugeordnet sind.

Wir verglichen Patientinnen aus den Jahren 2013-2015, die den Wehencocktail und ggf. zusätzlich Cytotec® erhalten hatten, mit 211 konsekutiven Patientinnen aus den Jahren

2011-2012, die nur mit Cytotec® eingeleitet wurden, um die Auswirkungen der Umstellung auf den Wehenscocktail zu untersuchen. Seit 2013 wird zwar grundsätzlich allen Schwangeren ab der vollendeten 37. SSW mit Indikation zur Geburtseinleitung zunächst der Wehenscocktail angeboten. Es gab jedoch auch in der Zeit ab 2013 weiterhin Geburtseinleitungen, die ohne einen vorherigen Einleitungsversuch mit dem Wehenscocktail direkt mit Prostaglandinen, vornehmlich Cytotec®, durchgeführt wurden. Ihr Anteil beträgt unter Berücksichtigung aller Schwangerschaften unabhängig vom Gestationsalter 41,8 %. Mögliche Gründe sind ein Ablehnen des Wehenscocktails durch die Schwangere, Kontraindikationen gegen den Wehenscocktail oder die Entscheidung von Ärztinnen und Ärzten, unter bestimmten Voraussetzungen vom Wehenscocktail abzuraten und die Einleitung mit Prostaglandinen zu bevorzugen. Daher ist das Patientenklientel, das den Wehenscocktail erhalten hat, zu einem gewissen Maß vorselektiert. Um den Bias zu minimieren, schlossen wir Schwangerschaften vor der vollendeten 37. SSW aus, da der Wehenscocktail in diesen Fällen nur ausnahmsweise angeboten wurde.

Auch ist es vorstellbar, dass Geburtshelfer/innen mit dem Wissen, dass ein pflanzliches Arzneimittel zur Verfügung steht, welches vermeintlich als schonender wahrgenommen wird, unbewusst dazu neigen die Indikation zur Geburtseinleitung großzügiger zu stellen.

Bei der Betrachtung der Prädiktoren für den „erfolgreichen“ Einsatz des Wehenscocktails sowie bei der Bestimmung der zeitlichen Aspekte des Einleitungs- und Geburtsvorgangs machten wir von dem Kriterium „Geburtsbeginn“ Gebrauch. Wir definierten diesen als den Zeitpunkt, zu dem die Schwangere bei regelmäßigen muttermundswirksamen Wehen zur Geburt permanent im Kreissaal aufgenommen wurde. Wenngleich dies eine korrekte Definition des Geburtsbeginns ist, ist die Einschätzung, ab wann eine Patientin regelmäßige und muttermundswirksame Wehen hat und daher permanent im Kreissaal betreut werden sollte subjektiv. Es ist gut vorstellbar, dass diese Einschätzung je nach betreuender Hebamme deutlich variiert. Daher sollten bei zukünftigen Studien möglichst Parameter ausgewählt werden, die weitestgehend objektiv messbar bzw. bestimmbar sind.

Als weitere Besonderheit muss erwähnt werden, dass Patientinnen, die ein Universitätsklinikum aufsuchen, wie es auch beim von uns beobachteten Kollektiv der Fall ist, eine erhöhte Rate an Risikoschwangerschaften und Schwangerschaftspathologien als

die Gesamtheit der Schwangeren aufweisen. Die Ergebnisse sind daher nicht ohne Einschränkungen auf die Allgemeinheit übertragbar.

4.13 Schlussfolgerung

Ausgehend von unseren Ergebnissen und basierend auf dem aktuellen Forschungsstand ist der Wehencocktail eine sinnvolle Option für Patientinnen, die sich eine natürlichere Geburtshilfe mithilfe von pflanzlichen Heilmitteln wünschen.

Bei 58 % der Schwangeren setzten nach Einnahme des Wehencocktails geburtswirksame Wehen ein, von denen 80,2 % vaginal entbunden wurden. Betrachten wir den primären Endpunkt unserer Studie, so konnte bei den Patientinnen, bei denen der Wehencocktail zum Einsatz kam, im Vergleich zu reinen Cytotec®-Einleitungen die Zeit vom Einleitungsbeginn bis zum Einsetzen von Geburtswehen sowie bis zur Entbindung verkürzt werden. Zudem beobachteten wir unter Einnahme des Wehencocktails deutlich mehr Geburten innerhalb von 12 Stunden.

Die wichtigsten Prädiktoren für den erfolgreichen Einsatz des Wehencocktails waren in unserer Studie der vorzeitige Blasensprung sowie Multiparität. Zukünftige Studien sollten das Ziel haben, weitere Prädiktoren für den Erfolg des Wehencocktails zu identifizieren. Hier ist insbesondere der Bishop-Score zu nennen.

Hinsichtlich des geburtshilflichen Outcomes ist die Wehencocktail-Einleitung verglichen mit der reinen Cytotec®-Einleitung als gleichwertig zu betrachten. Lediglich bei der Häufigkeit von Scheidenrissen scheint sich der Wehencocktail nachteilig auszuwirken. Demgegenüber war die Rate an Episiotomien und pathologischen MBUs unter Wehencocktail-Gabe seltener.

Da insbesondere unter Schwangeren und Hebammen eine hohe Nachfrage nach Methoden der CAM besteht [8, 9], gleichzeitig jedoch nicht genügend wissenschaftliche Studien zu diesen Methoden existieren [113], ist es wichtig, auch diese in die Forschung einzubeziehen. So können gezielt evidenzbasierte CAM-Methoden empfohlen werden, während von solchen, die keine nachgewiesene Wirkung haben oder den Patientinnen sogar schaden abgeraten werden kann [155]. Unsere Ergebnisse sind unter diesem Gesichtspunkt von großer Relevanz. Zudem handelt es sich beim Wehencocktail anders als

bei medikamentösen Mitteln wie Cytotec® um eine Methode, die auch unabhängig von Ärzten von Hebammen verabreicht werden könnte (z. B. in Geburtshäusern). Es ist in diesem Zusammenhang hervorzuheben, dass pflanzliche Mittel wie der Wehencocktail weniger als Alternative, sondern als Ergänzung zur konventionellen Medizin betrachtet werden sollten, wie es auch an der Universitätsfrauenklinik geschieht [155].

Wichtig zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass die DGGG die Anwendung von Rizinusöl derzeit nur im Rahmen von Studien empfiehlt, was die Notwendigkeit unserer Studie umso mehr unterstreicht [30]. Zukünftige Studien sollten neben Geburtsfortschritt und Outcome von Mutter und Kind auch in größerem Maße die Patientenzufriedenheit im Vergleich zu medikamentösen Mitteln unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen wie Diarrhoe und Übelkeit mit einbeziehen. Auch sind große randomisierte kontrollierte Studien notwendig, um abschließende Aussagen über die Wirksamkeit von Rizinusöl bzw. des Wehencocktails treffen zu können, da bisherige randomisierte prospektive Studien nur geringe Stichprobenzahlen beinhalten [12]. Darüber hinaus sollten kommende Studien über eine ausreichende Power verfügen, um auch seltene Komplikationen wie beispielsweise die Uterusruptur zu detektieren.

Literatur- und Quellenverzeichnis

1. *Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016 - Geburtshilfe*. 2017, IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen.
2. Helmert, U. and H. Strube, *Die Entwicklung der Adipositas in Deutschland im Zeitraum von 1985 bis 2002*. Gesundheitswesen, 2004. **66**(07): p. 409-415.
3. Wolfe, K.B., R.A. Rossi, and C.R. Warshak, *The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2011. **205**(2): p. 128.e1-128.e7.
4. *European Perinatal Health Report. The health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010*. May 2013, Euro-Peristat project with SCPE and Eurocat.
5. Carolan, M., et al., *Older maternal age and intervention in labor: a population-based study comparing older and younger first-time mothers in Victoria, Australia*. Birth, 2011. **38**(1): p. 24-9.
6. Osterman, M.J. and J.A. Martin, *Recent declines in induction of labor by gestational age*. NCHS data brief, no 155. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2014.
7. Schwarz, C., et al., *Temporal trends in fetal mortality at and beyond term and induction of labor in Germany 2005-2012: data from German routine perinatal monitoring*. Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(2): p. 335-43.
8. Hall, H.G., L.G. McKenna, and D.L. Griffiths, *Midwives' support for Complementary and Alternative Medicine: a literature review*. Women Birth, 2012. **25**(1): p. 4-12.
9. Hall, H.G., D.L. Griffiths, and L.G. McKenna, *The use of complementary and alternative medicine by pregnant women: a literature review*. Midwifery, 2011. **27**(6): p. 817-24.
10. McFarlin, B.L., et al., *A national survey of herbal preparation use by nurse-midwives for labor stimulation. Review of the literature and recommendations for practice*. J Nurse Midwifery, 1999. **44**(3): p. 205-16.
11. Summers, L., *Methods of cervical ripening and labor induction*. J Nurse Midwifery, 1997. **42**(2): p. 71-85.
12. Kelly, A.J., J. Kavanagh, and J. Thomas, *Castor oil, bath and/or enema for cervical priming and induction of labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(7): p. CD003099.
13. Statistisches Bundesamt
14. Weiss, J.L., et al., *Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2004. **190**(4): p. 1091-1097.
15. CKH, Y., T. TG, and R. S, *Review article: Obesity in pregnancy*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. **113**(10): p. 1117-1125.
16. *In Due Time: Why Maternal Age Matters* September 2011, Canadian Institute for Health Information (CIHI).
17. Schäffer, L., *Geburtseinleitung*. Der Gynäkologe, 2013. **46**(8): p. 571-580.
18. *ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor*. Obstet Gynecol, 2009. **114**(2 Pt 1): p. 386-97.
19. Weiss, E., et al., *S1-Guideline: Management of Late-term and Post-term Pregnancy : Short version – AWMF Registry Number: 015/065*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 2014. **74**(12): p. 1099-1103.
20. Bruckner, T.A., Y.W. Cheng, and A.B. Caughey, *Increased neonatal mortality among normal-weight births beyond 41 weeks of gestation in California*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **199**(4): p. 421.e1-7.
21. Maoz, O., et al., *Immediate perinatal outcomes of postterm deliveries*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018: p. 1-6.
22. Vorherr, H., *Placental insufficiency in relation to postterm pregnancy and fetal postmaturity. Evaluation of fetoplacental function; management of the postterm gravida*. Am J Obstet Gynecol, 1975. **123**(1): p. 67-103.

23. Chauhan, S.P., et al., *Parous patients' estimate of birth weight in postterm pregnancy*. J Perinatol, 1995. **15**(3): p. 192-4.
24. Rossi, A.C., P. Mullin, and F. Prefumo, *Prevention, management, and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis*. Obstet Gynecol Surv, 2013. **68**(10): p. 702-9.
25. Middleton, P., E. Shepherd, and C.A. Crowther, *Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term*. Cochrane Database Syst Rev, 2018. **5**: p. Cd004945.
26. Herbst, A. and K. Kallen, *Time between membrane rupture and delivery and septicemia in term neonates*. Obstet Gynecol, 2007. **110**(3): p. 612-8.
27. Tran, S.H., et al., *Length of rupture of membranes in the setting of premature rupture of membranes at term and infectious maternal morbidity*. Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(6): p. 700.e1-5.
28. Middleton, P., et al., *Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more)*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**: p. Cd005302.
29. Duff, P., *Premature rupture of the membranes in term patients: induction of labor versus expectant management*. Clin Obstet Gynecol, 1998. **41**(4): p. 883-91.
30. *Induction of labour. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k, AWMF Registry No. 015-088, December 2020)*.
31. National Collaborating Centre for, W.s. and H. Children's, *National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines, in Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth*. 2014, National Institute for Health and Care Excellence (UK)

Copyright (c) 2014 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.: London.

32. van der Ham, D.P., et al., *Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial*. PLoS Med, 2012. **9**(4): p. e1001208.
33. Bond, D.M., et al., *Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **3**: p. Cd004735.
34. Shanks, A., et al., *Assessing the optimal definition of oligohydramnios associated with adverse neonatal outcomes*. J Ultrasound Med, 2011. **30**(3): p. 303-7.
35. Sherer, D.M., *A Review of Amniotic Fluid Dynamics and the Enigma of Isolated Oligohydramnios*. Amer J Perinatol, 2002. **19**(05): p. 253-266.
36. Shrem, G., et al., *Isolated Oligohydramnios at Term as an Indication for Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Fetal Diagn Ther, 2016. **40**(3): p. 161-173.
37. Ek, S., et al., *Oligohydramnios in uncomplicated pregnancies beyond 40 completed weeks. A prospective, randomised, pilot study on maternal and neonatal outcomes*. Fetal Diagn Ther, 2005. **20**(3): p. 182-5.
38. Ashwal, E., et al., *The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **290**(5): p. 875-81.
39. Karahanoglu, E., et al., *Obstetric outcomes of isolated oligohydramnios during early-term, full-term and late-term periods and determination of optimal timing of delivery*. J Obstet Gynaecol Res, 2016. **42**(9): p. 1119-24.
40. Kehl, S., et al., *Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016)*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 2017. **77**(11): p. 1157-1173.
41. Gordijn, S.J., et al., *Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(3): p. 333-9.
42. Nardoza, L.M., et al., *Fetal growth restriction: current knowledge*. Arch Gynecol Obstet, 2017. **295**(5): p. 1061-1077.
43. Nardoza, L.M., et al., *Fetal growth restriction: current knowledge to the general Obs/Gyn*. Arch Gynecol Obstet, 2012. **286**(1): p. 1-13.

44. M. Kady, S. and J. Gardosi, *Perinatal mortality and fetal growth restriction*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2004. **18**(3): p. 397-410.
 45. Salam, R.A., J.K. Das, and Z.A. Bhutta, *Impact of intrauterine growth restriction on long-term health*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2014. **17**(3): p. 249-54.
 46. Lees, C.C., et al., *2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial*. Lancet, 2015. **385**(9983): p. 2162-72.
 47. Boers, K.E., et al., *Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT)*. Bmj, 2010. **341**: p. c7087.
 48. Vergani, P., et al., *Can adverse neonatal outcome be predicted in late preterm or term fetal growth restriction?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **36**(2): p. 166-70.
 49. Witkop, C.T., et al., *Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(1): p. 206-17.
 50. Rosenstein, M.G., et al., *The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **206**(4): p. 309.e1-7.
 51. *S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge - AWMF-Registernummer 057 - 008*
- 2018, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Diabetes Gesellschaft.
52. Niu, B., et al., *What is the optimal gestational age for women with gestational diabetes type A1 to deliver?* Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(4): p. 418.e1-6.
 53. *Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus*. Obstet Gynecol, 2017. **130**(1): p. e17-e37.
 54. Sutton, A.L., et al., *Delivery timing and cesarean delivery risk in women with mild gestational diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol, 2014. **211**(3): p. 244.e1-7.
 55. *Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2000. **183**(1): p. S1-s22.
 56. Buchbinder, A., et al., *Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2002. **186**(1): p. 66-71.
 57. Barton, J.R., et al., *Mild gestational hypertension remote from term: Progression and outcome*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2001. **184**(5): p. 979-983.
 58. Duley, L., *The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia*. Seminars in Perinatology, 2009. **33**(3): p. 130-137.
 59. Koopmans, C.M., et al., *Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9694): p. 979-88.
 60. Cruz, M.O., W. Gao, and J.U. Hibbard, *What is the optimal time for delivery in women with gestational hypertension?* Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(3): p. 214.e1-6.
 61. *ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries*. Obstetrics & Gynecology, 2019. **133**(2): p. e151-e155.
 62. *Hypertensive Pregnancy Disorders: Diagnosis and Therapy. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF-Registry No. 015/018, March 2019)*.
 63. Boulvain, M., et al., *Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia*. Cochrane Database Syst Rev, 2016(5): p. Cd000938.
 64. Rozenberg, P., *[In case of fetal macrosomia, the best strategy is the induction of labor at 38 weeks of gestation]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016. **45**(9): p. 1037-1044.
 65. *Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia*. Obstet Gynecol, 2016. **128**(5): p. e195-e209.
 66. Zhang, J., M.K. Yancey, and C.E. Henderson, *U.S. national trends in labor induction, 1989-1998*. J Reprod Med, 2002. **47**(2): p. 120-4.
 67. *ACOG committee opinion no. 561: Nonmedically indicated early-term deliveries*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(4): p. 911-5.

68. Stock, S.J., et al., *Outcomes of elective induction of labour compared with expectant management: population based study*. Bmj, 2012. **344**: p. e2838.
69. Leduc, D., et al., *Induction of Labour*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2013. **35**(9): p. 840-857.
70. Uhl, B., *Gynäkologie und Geburtshilfe compact*. 2013.
71. Egarter, C. and C. Schatten, *Medizinische Methoden der Geburtseinleitung*. Der Gynäkologe, 2003. **37**(4): p. 321-329.
72. Banos, N., et al., *Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation*. Fetal Diagn Ther, 2015. **38**(3): p. 161-9.
73. Ruhstaller, K., *Induction of labor in the obese patient*. Semin Perinatol, 2015. **39**(6): p. 437-40.
74. Gibson, K.S. and T.P. Waters, *Measures of success: Prediction of successful labor induction*. Semin Perinatol, 2015. **39**(6): p. 475-82.
75. Schoen, C. and R. Navathe, *Failed induction of labor*. Semin Perinatol, 2015. **39**(6): p. 483-7.
76. Mozurkewich, E.L., et al., *Methods of induction of labour: a systematic review*. BMC Pregnancy Childbirth, 2011. **11**: p. 84.
77. Nabi, H.A., N.B. Aflaifel, and A.D. Weeks, *A hundred years of induction of labour methods*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **179**: p. 236-9.
78. Swamy, G.K., *Current methods of labor induction*. Semin Perinatol, 2012. **36**(5): p. 348-52.
79. Gilstrap, M. and A. Sciscione, *Induction of labor--pharmacology methods*. Semin Perinatol, 2015. **39**(6): p. 463-5.
80. Arrowsmith, S. and S. Wray, *Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium*. J Neuroendocrinol, 2014. **26**(6): p. 356-69.
81. Wormer, K.C. and A.E. Williford, *Bishop Score*, in *StatPearls*. 2018, StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
82. Alfirevic, Z., A.J. Kelly, and T. Dowswell, *Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. Cd003246.
83. Smith, J.G. and D.C. Merrill, *Oxytocin for induction of labor*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(3): p. 594-608.
84. Sales, K.J. and H.N. Jabbour, *Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in reproductive tract physiology and pathology*. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2003. **71**(3-4): p. 97-117.
85. Losert, W., *[Biology of prostaglandins with reference to therapeutic aspects]*. Arzneimittelforschung, 1975. **25**(2): p. 135-48.
86. Timmons, B., M. Akins, and M. Mahendroo, *Cervical remodeling during pregnancy and parturition*. Trends Endocrinol Metab, 2010. **21**(6): p. 353-61.
87. Hertelendy, F. and T. Zakar, *Prostaglandins and the myometrium and cervix*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2004. **70**(2): p. 207-22.
88. Schneider, H., P. Husslein, and K.T.M. Schneider, *Die Geburtshilfe*. 2016: Springer Berlin Heidelberg.
89. Yount, S.M. and N. Lassiter, *The pharmacology of prostaglandins for induction of labor*. J Midwifery Womens Health, 2013. **58**(2): p. 133-44; quiz 238-9.
90. Lee, S.E., et al., *Amniotic fluid prostaglandin concentrations increase before the onset of spontaneous labor at term*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008. **21**(2): p. 89-94.
91. *Rote Liste*®. 2018: *Rote Liste*® Service GmbH.
92. WING, D.A. and C.A. LYONS GAFFANEY, *Vaginal Misoprostol Administration for Cervical Ripening and Labor Induction*. Clinical Obstetrics and Gynecology, 2006. **49**(3): p. 627-641.
93. Thomas, J., et al., *Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd003101.

94. Rath, W., *A clinical evaluation of controlled-release dinoprostone for cervical ripening--a review of current evidence in hospital and outpatient settings.* J Perinat Med, 2005. **33**(6): p. 491-9.
 95. Goecke, T.W., et al., *Misoprostol-Dosierungsschemata in der Geburtshilfe – Deutschland 2013 und im internationalen Vergleich.* Z Geburtshilfe Neonatol, 2013. **217**(S 01): p. V24_6.
 96. Kerr, R.S., et al., *Low-dose oral misoprostol for induction of labour.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **6**(6): p. Cd014484.
 97. Stephenson, M.L. and D.A. Wing, *Misoprostol for induction of labor.* Semin Perinatol, 2015. **39**(6): p. 459-62.
 98. Hofmeyr, G.J., A.M. Gulmezoglu, and C. Pileggi, *Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(10): p. Cd000941.
 99. Alfirevic, Z., N. Aflaifel, and A. Weeks, *Oral misoprostol for induction of labour.* Cochrane Database Syst Rev, 2014(6): p. Cd001338.
 100. Alfirevic, Z., et al., *Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis.* Health Technol Assess, 2016. **20**(65): p. 1-584.
 101. *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in WHO Recommendations for Induction of Labour.* 2011, World Health Organization
- (c) World Health Organization 2011.: Geneva.
102. *Gelbe Liste Online.* 2018, Medizinische Medien Informations GmbH.
 103. Dobert, M., et al., *The misoprostol vaginal insert compared with oral misoprostol for labor induction in term pregnancies: a pair-matched case-control study.* J Perinat Med, 2018. **46**(3): p. 309-316.
 104. Tang, O.S., K. Gemzell-Danielsson, and P.C. Ho, *Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects.* Int J Gynaecol Obstet, 2007. **99 Suppl 2**: p. S160-7.
 105. Holmgren, C.M., *Uterine rupture associated with VBAC.* Clin Obstet Gynecol, 2012. **55**(4): p. 978-87.
 106. DGGG, *Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/031, zur Zeit in Überprüfung 2008,* Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
 107. Jozwiak, M. and J.M. Dodd, *Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. Cd009792.
 108. Deruelle, P., et al., *[Induction of labor and intrapartum management for women with uterine scar].* J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. **41**(8): p. 788-802.
 109. Langhans, K., *Cytotec: Ärzte verwenden umstrittenes Medikament in der Geburtshilfe.* Süddeutsche Zeitung. <https://www.sueddeutsche.de/panorama/geburtshilfe-cytotec-medikament-1.4793653>, 2020, 12 September.
 110. *Berlin, 13.02.2020 – Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG) und der Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin e. V. (AGG) in der DGGG, der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin e. V. (DGPM), der Deutschen Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e. V. (DGPGM) sowie der Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. (BLFG) zur Berichterstattung über „Cytotec zur Geburtseinleitung“.* GebFra - DGGG-Gesellschaftsausgaben, 2020(02): p. 369-370.
 111. Astin, J.A., et al., *A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians.* Arch Intern Med, 1998. **158**(21): p. 2303-10.
 112. *Pschyrembel Online;* <https://www.pschyrembel.de/Alternative%20Heilverfahren/K09KJ>. 2018.
 113. Hall, H.G., L.G. McKenna, and D.L. Griffiths, *Complementary and alternative medicine for induction of labour.* Women Birth, 2012. **25**(3): p. 142-8.
 114. Schmidt, G., W. Rath, and C. Schwarz, *Geburtseinleitung aus der Perspektive der Hebamme – Eine qualitative Datenanalyse.* Z Geburtshilfe Neonatol, 2017. **221**(S 01): p. P01-25.

115. Burdock, G.A., I.G. Carabin, and J.C. Griffiths, *Toxicology and pharmacology of sodium ricinoleate*. Food Chem Toxicol, 2006. **44**(10): p. 1689-98.
116. Meyer, H., *Ueber den wirksamen Bestandtheil des Ricinusöls*. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology, 1890. **28**(1-2): p. 145.
117. Fendesack, I., *Rizinusöl – eine kontrovers diskutierte Methode zur Geburtseinleitung*. Hebamme, 2013. **26**(04): p. 228-232.
118. Stadelmann, I., *Die Hebammen-Sprechstunde: Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett, Stillzeit - eine einfühlsame Begleitung mit Aromatherapie, Bachblüten, Homöopathie und Pflanzenheilkunde*. 2018: Stadelmann, Ingeborg.
119. Nunn, J.F., *Ancient Egyptian Medicine*. 2002: University of Oklahoma Press.
120. Scarpa, A. and A. Guerci, *Various uses of the castor oil plant (Ricinus communis L.) a review*. Journal of Ethnopharmacology, 1982. **5**(2): p. 117-137.
121. Nabors, G.C., *Castor oil as an adjunct to induction of labor: Critical re-evaluation*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1958. **75**(1): p. 36-38.
122. Rooks, J.P., N.L. Weatherby, and E.K.M. Ernst, *The National Birth Center Study: Part II— Intrapartum and immediate postpartum and neonatal care*. Journal of Nurse-Midwifery, 1992. **37**(5): p. 301-330.
123. Tunaru, S., et al., *Castor oil induces laxation and uterus contraction via ricinoleic acid activating prostaglandin EP3 receptors*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(23): p. 9179-84.
124. Azhari, S., et al., *Evaluation of the effect of castor oil on initiating labor in term pregnancy*. Saudi medical journal, 2006. **27**(7): p. 1011-1014.
125. Garry, D., et al., *Use of castor oil in pregnancies at term*. Alternative Therapies in Health and Medicine, 2000. **6**(1): p. 77-9.
126. Gilad, R., et al., *Castor oil for induction of labor in post-date pregnancies: A randomized controlled trial*. Women Birth, 2018. **31**(1): p. e26-e31.
127. DeMaria, A.L., et al., *Castor oil as a natural alternative to labor induction: A retrospective descriptive study*. Women Birth, 2018. **31**(2): p. e99-e104.
128. Davis, L., *The use of castor oil to stimulate labor in patients with premature rupture of membranes*. Journal of Nurse-Midwifery, 1984. **29**(6): p. 366-370.
129. Lövin, N., et al., *Geburtseinleitung mit einem Wehen-Cocktail im Vergleich zu Dinoproston- Depotpräparat und oral appliziertem Misoprostol*. Z Geburtshilfe Neonatol, 2011. **215**(S 01): p. PO09_08.
130. Boel, M.E., et al., *Castor oil for induction of labour: not harmful, not helpful*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2009. **49**(5): p. 499-503.
131. Sicuranza, G.B. and R. Figueroa, *Uterine rupture associated with castor oil ingestion*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003. **13**(2): p. 133-4.
132. Vonau, M., K. Motzet, and S. Stenzel, *Wehencocktail mit Rizinusöl - eine schnelle und sichere Alternative?* Die Hebamme, 2004. **17**(04): p. 220-224.
133. Mozurkewich, E., et al., *Indications for induction of labour: a best-evidence review*. Bjog, 2009. **116**(5): p. 626-36.
134. Batinelli, L., et al., *Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure*. J Obstet Gynaecol, 2018. **38**(3): p. 352-358.
135. Jawerbaum, A., et al., *High glucose levels modulate eicosanoid production in uterine and placental tissue from non-insulin-dependent diabetic rats during late pregnancy*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1998. **58**(6): p. 389-93.
136. Jawerbaum, A., et al., *Eicosanoid production by placental and amnion tissues from control and non-insulin-dependent diabetic rats. Influence of oxytocin in the incubating medium*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 1997. **56**(6): p. 425-9.
137. Mueck, A.O., *Labour induction with alternative drugs? AU - T. H. Lippert*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2002. **22**(4): p. 343-343.
138. Pfisterer, K. and F. Hilpert, *Regelwidrigkeiten sub partu*, in *Klinikmanual Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2009, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 331-352.

139. Rahman, S., J. Unsworth, and S. Vause, *Meconium in labour*. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2013. **23**(8): p. 247-252.
140. Mitri, F., G.J. Hofmeyr, and C.J. van Gelderen, *Meconium during labour--self-medication and other associations*. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*, 1987. **71**(7): p. 431-433.
141. Justus Hofmeyr, G., *Induction of labour with an unfavourable cervix*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2003. **17**(5): p. 777-794.
142. Kühnert, M. and M. Butterwegge, *CTG-Überwachung ante- und intrapartal*. *Der Gynäkologe*, 2006. **39**(9): p. 717-730.
143. Schneider, K., et al., *Leitlinie: Anwendung des CTG während Schwangerschaft und Geburt*. Vol. 210. 2006. 38-49.
144. Ayres-de-Campos, D., C.Y. Spong, and E. Chandrharan, *FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2015. **131**(1): p. 13-24.
145. Goerke, K., J. Steller, and A. Valet, *Klinikleitfaden Gynäkologie Geburtshilfe*. 2018: Elsevier Health Sciences.
146. Nesheim, B.-I., *Duration of Labor: An analysis of influencing factors AU - Nesheim, Britt-Ingjerd*. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1988. **67**(2): p. 121-124.
147. Gunnarsson, B., et al., *On predicting time to completion for the first stage of spontaneous labor at term in multiparous women*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017. **17**(1): p. 183.
148. Leftwich, H.K., W. Gao, and I. Wilkins, *Does increase in birth weight change the normal labor curve?* *Am J Perinatol*, 2015. **32**(1): p. 87-92.
149. Chen, H., et al., *Factors affecting labor duration in Chinese pregnant women*. *Medicine (Baltimore)*, 2018. **97**(52): p. e13901.
150. Heihoff-Klose, A., *Wie steht es um die Episiotomie in der Geburtsmedizin?* *Bayerisches Ärzteblatt* 2018(10): p. 550-552.
151. Friedman, A.M., et al., *Variation in and factors associated with use of episiotomy*. *Jama*, 2015. **313**(2): p. 197-9.
152. Goueslard, K., et al., *How did episiotomy rates change from 2007 to 2014? Population-based study in France*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018. **18**(1): p. 208.
153. *Practice Bulletin No. 165: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery*. *Obstet Gynecol*, 2016. **128**(1): p. e1-e15.
154. Muhleman, M.A., et al., *To cut or not to cut, that is the question: A review of the anatomy, the technique, risks, and benefits of an episiotomy*. *Clinical Anatomy*, 2017. **30**(3): p. 362-372.
155. Schöne-Seifert, B., et al., *Komplementär- und Alternativmedizin: der Begriff im Licht wissenschaftstheoretischer und -ethischer Überlegungen*. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 2015. **109**(3): p. 236-244.