

Die Geburtseinleitung am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2010 und 2011 – eine Qualitätsanalyse

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Ariane Wenzlaff
geboren am 06.10.1990 in Gera

angefertigt an: Universität Leipzig, Medizinische Fakultät,
Universitätsfrauenklinik, Abteilung für Geburtsmedizin

Betreuer: Prof. Dr. med. Holger Stepan
Dr. med. Alexander Jank

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 18.04.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement.....	1
1.2 Leitlinien.....	2
1.3 Zertifizierung.....	3
1.4 Entwicklungen in der Geburtshilfe	4
1.5 Grundlagen der Geburt.....	4
1.5.1 Physiologische Veränderungen der Cervix uteri	5
1.5.1.1 Cervixveränderungen in der Schwangerschaft.....	5
1.5.1.2 Cervixveränderung während der Geburt und postpartal	6
1.5.2 Uteruskontraktion	8
1.5.3 Bishop-Score.....	8
1.6 Definition und Ziel der Geburtseinleitung	9
1.7 Indikationen zur Geburtseinleitung	10
1.7.1 Mütterliche und kindliche Indikationen.....	10
1.7.2 Die elektive Geburtseinleitung.....	11
1.7.3 Kontraindikationen	12
1.8 Methoden der Geburtseinleitung	12
1.8.1 Prostaglandinderivate.....	12
1.8.1.1 Prostaglandin E1.....	14
1.8.1.2 Prostaglandin E2.....	15
1.8.2 Oxytocin	16
1.8.3 Cook®-Doppelballonkatheter	17
2. Fragestellung der Arbeit	19
3. Material & Methoden.....	20
3.1 Klinische Daten des Patientenkollektivs.....	20
3.1.1 Entbindungsspezifische Daten	20
3.1.2 Kindliche Daten.....	20
3.1.3 Einleitungsspezifische Daten.....	21
3.1.4 Medikamentenspezifische Daten	21
3.1.5 Effektivität und Sicherheit.....	22
3.2 Statistische Methoden	23
4. Ergebnisse	24
4.1 Entbindungsspezifische Daten	24
4.1.1 Alter der Mutter	24
4.1.2 Gestationsdauer (nach errechnetem Termin).....	24
4.1.3 Gravität	26
4.1.4 Parität	26
4.1.5 Muttermundweite bei Aufnahme.....	28
4.1.6 Geburtsmodus.....	28
4.1.7 Kindsspezifische Daten	29

4.1.7.1	Apgar-Werte.....	29
4.1.7.2	Kindliches Geburtsgewicht.....	30
4.1.7.3	pH-Werte des Nabelschnurblutes	30
4.2	<i>Einleitungsspezifische Daten</i>	31
4.2.1	Einleitungs-Entbindungs-Dauer.....	31
4.2.2	Einleitungsindikationen	32
4.2.3	Anzahl der einleitenden Maßnahmen	33
4.2.4	Tokolyse	34
4.3	<i>Medikamentenspezifische Daten</i>	35
4.3.1	Prostaglandin E ₁ -Derivat.....	35
4.3.2	Prostaglandin E ₂ -Derivate	36
4.3.2.1	Prepidil®Gel.....	36
4.3.2.2	Minprostin®E ₂ -Vaginalgel	37
4.3.3	Oxytocin	37
4.3.4	Cook®-Doppelballonkatheter.....	38
4.3.5	Medikamentenkombinationen.....	39
4.4	<i>Die frustrane Einleitung</i>	42
5.	Diskussion	43
5.1	<i>Zielstellung und Grenzen</i>	43
5.2	<i>Klinische Daten des Patientenkollektivs</i>	43
5.3	<i>Einleitungsspezifische Daten</i>	46
5.4	<i>Medikamentenspezifische Daten</i>	47
5.5	<i>Sicherheit und Effektivität</i>	52
5.6	<i>Datenverarbeitung in der Qualitätssicherung</i>	53
5.7	<i>Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis</i>	53
6.	Zusammenfassung der Arbeit	55
7.	Literaturverzeichnis	57
	Abbildungsverzeichnis	66
	Tabellenverzeichnis	67
	Anhang	68
	Modell zur Datennutzung für die klinische Praxis.....	68
	Entwurf: Fragebogen zur Geburtseinleitung	69
	Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse dieser Studie.....	70
	Ergänzende Abbildungen.....	76
	Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit	79
	Lebenslauf.....	80
	Danksagung.....	81

Bibliographische Beschreibung

Wenzlaff, Ariane

Titel der Arbeit

Die Geburtseinleitung am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2010 und 2011 –
eine Qualitätsanalyse

Universität Leipzig, Dissertation

87 Seiten, 147 Literaturangaben, 23 Abbildungen, 31 Tabellen, 11 Anlagen

Referat

In der vorliegenden Arbeit wurden die qualitätssichernden und medizinischen Verfahrensweisen der Geburtseinleitung am Universitätsklinikum Leipzig evaluiert. Retrospektiv wurden die perinatalogischen Daten der Jahre 2010 und 2011 analysiert. Diese monozentrische Studie setzte sich aus zwei Schwerpunkten zusammen. Der Erste stellte die Untersuchung der Geburtseinleitung unter klinischem Aspekt dar. Verschiedene Einleitungsmethoden, sowie deren Kombinationen wurden bezüglich Effektivität und Sicherheit geprüft. Es konnten außerdem Einflussgrößen auf den Einleitungserfolg detektiert werden. Die Ergebnisse ermöglichten eine Einschätzung des Erfolgs des Einleitungsmanagements. Der zweite Schwerpunkt lag in der Analyse der qualitätssichernden Verfahren zur Geburtseinleitung. Dabei stellten sich Verbesserungsmöglichkeiten bezüglich des Dokumentationsstandards heraus. Ein entsprechendes Konzept zur Optimierung wurde vorgestellt und neue Perspektiven für die zukünftige Datennutzung aufgezeigt. Als qualitätssicherndes Element trägt diese Arbeit zur fortwährenden patientenorientierten und evidenzbasierten Weiterentwicklung des zertifizierten Perinatalzentrums bei.

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	<i>Absatz</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften</i>
bspw.	<i>beispielsweise</i>
bzgl.	<i>bezüglich</i>
ca.	<i>circa</i>
COX	<i>Cyclooxygenase</i>
CRH	<i>Corticotropin-releasing Hormon</i>
d. h.	<i>das heißt</i>
DIN	<i>Deutsches Institut für Normung</i>
EbM	<i>Evidenzbasierte Medizin</i>
EE-Zeit	<i>Einleitungs-Entbindungszeit</i>
EN	<i>Europäische Norm</i>
ET	<i>errechneter Termin</i>
ggf.	<i>gegebenenfalls</i>
h	<i>Stunden</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
iNOS	<i>induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase</i>
ISO	<i>Internationale Organisation für Normung</i>
i. A.	<i>im Allgemeinen</i>
IU	<i>International Unit</i>
i. v.	<i>intravenös</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>

min	<i>Minuten</i>
MMP	<i>Matrix-Metalloproteinasen</i>
NO	<i>Stickstoffmonoxid</i>
Nr.	<i>Nummer</i>
o. g.	<i>oben genannt</i>
PG	<i>Prostaglandin</i>
PGE₁	<i>Prostaglandin E₁</i>
PGE₂	<i>Prostaglandin E₂</i>
QM	<i>Qualitätsmanagement</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SGB V	<i>Sozialgesetzbuch V</i>
SSW	<i>Schwangerschaftswoche</i>
TÜ	<i>Terminüberschreitung</i>
u. a.	<i>unter anderem</i>
UKL	<i>Universitätsklinikum Leipzig</i>
u. v. m.	<i>und viele mehr</i>
vs.	<i>versus</i>
z. B.	<i>zum Beispiel</i>
Z. n.	<i>Zustand nach</i>

1. Einleitung

Die Geburtseinleitung bezeichnet das Herbeiführen geburtswirksamer Uteruskontraktionen vor dem spontanen Beginn der Geburt. Ziel ist es, das perinatale Ergebnis (Outcome) für Mutter und Kind, im Vergleich zum Abwarten der natürlich einsetzenden Entbindung, zu verbessern. Bereits in der Antike wurden Versuche dokumentiert, den Zeitpunkt der Geburt zu steuern (Benrubi 2000). Brustwarzenstimulation, Aderlass und mechanische Cervixdilatationen waren einige der frühen, häufig komplikationsreichen Verfahren. Seit den Anfängen der Geburtseinleitung haben sich die Methoden stark weiterentwickelt (Nabi et al. 2014). Heute zählt sie weltweit zu den häufigsten Maßnahmen in der Geburtshilfe. So wurden im Jahr 2014 in Deutschland 22 % aller Geburten eingeleitet (AQUA-Institut 2015). In der Frauenklinik des Universitätsklinikums Leipzig waren es sogar 28 %. Im Zeitalter der Hochleistungsmedizin sind neben den Möglichkeiten auch die Erwartungen an das perinatale Management groß. Evidenzbasierte Methoden sollten dabei die Grundlage für eine optimale individuelle Betreuung bilden. Diesbezüglich ist es erforderlich, Verfahrensweisen stetig zu überprüfen und weiterzuentwickeln. Die vorliegende Arbeit soll in diesem Rahmen das Einleitungsmanagement des Universitätsklinikums Leipzig unter zwei Aspekten evaluieren. Zum einen werden Effektivität und Sicherheit der verschiedenen Einleitungsmethoden analysiert. Zum anderen wird der Prozess der Qualitätssicherung geprüft. Die sich ergebende Frage ist, ob aus medizinischem oder qualitätssicherndem Blickwinkel Verbesserungsmöglichkeiten bestehen.

1.1 Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement

Die Ziele des Qualitätsmanagements liegen vor allem in dem präventiven Erkennen und Vermeiden versorgungsbedingter Risiken für den Patienten. Darüber hinaus muss aufgrund des wachsenden Leistungsdruckes, sowie ökonomischer und gesetzlicher Richtlinien ein ausgewogenes Verhältnis zwischen Qualität, Kosten und Zeit geschaffen werden (Ertl-Wagner et al. 2013). Während die Qualitätssicherung im wirtschaftlichen Finanzsektor seit mehreren Jahrzehnten etabliert angewendet wird, hat sie im medizinischen Sektor erst durch die gesetzlichen Vorgaben an Bedeutung gewonnen. Der gemeinsame Bundesausschuss schreibt ein klinikinternes Qualitäts- und Risikomanagement vor. In den §§ 135 - 137 des Sozialgesetzbuch V, Neunter Abschnitt, ist die Sicherung der Qualität der Leistungserbringung festgelegt (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz). In Leipzig erfolgt dies im Perinatalzentrum des Universitätsklinikums gemäß dem DIN/EN/ISO-Modell. Auch die Teilnahme an Maßnahmen einrichtungsübergreifender Qualitätssicherung ist durch den § 135a gesetzlich geregelt. Für die Perinatalmedizin gilt die indirekte Verfahrensweise (Abbildung 1).

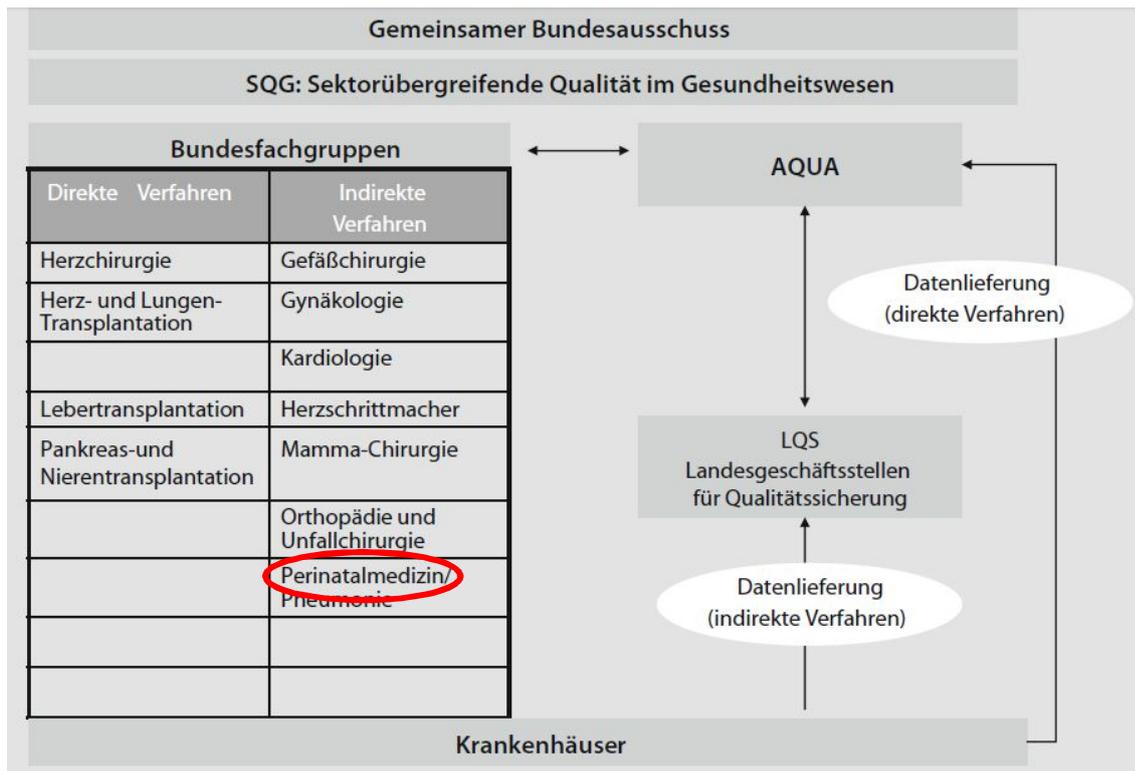


Abbildung 1 Partnerorgane bei der externen Qualitätssicherung (Ertl-Wagner et al. 2013)

Die Kennzahlen der festgelegten Qualitätsindikatoren zur Versorgungssituation werden zunächst an die Landesärztekammer Sachsen übermittelt, welche diese prüft und an das Aqua-Institut weiterleitet. Neben dem Qualitätsbericht wird durch das Aqua-Institut eine jährliche Basisauswertung für den jeweiligen Fachbereich publiziert. Entsprechend § 137 Abs. 3 Nr. 4 SGB V muss auch das Krankenhaus selbst jedes Jahr einen Qualitätsbericht veröffentlichen, in dem Leistungen und Qualität transparent dargestellt werden (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz). Dies dient sowohl den Patienten zur Entscheidungsfindung, als auch den Vertragsärzten und Krankenkassen als Orientierungshilfe bei der Einweisung und Weiterbetreuung ihrer Patienten. Der Qualitätsbericht trägt somit auch zur Konkurrenzfähigkeit bei (Ertl-Wagner et al. 2013).

1.2 Leitlinien

Ein Instrument der Qualitätssicherung stellen Leitlinien dar (Kopp et al. 2002). Sie werden in Deutschland von der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) publiziert und durch die entsprechenden Fachgesellschaften erstellt. Ziel ist es durch Handlungsempfehlungen ein hohes Maß an Sicherheit zu gewährleisten sowie auch ökonomische Aspekte zu berücksichtigen. Leitlinien sind dabei nicht rechtlich bindend sondern wegweisend für die Entscheidungsfindung der Behandlungsmethoden (AWMF online). Sie werden durch verschiedene

Stufen klassifiziert, wobei S3-Leitlinien die höchste Evidenz aufweisen (Abbildung 2) (Muche-Borowski u. Kopp 2011)). Für geburtshilfliche Maßnahmen liegen überwiegend S1-Leitlinien vor (AWMF online).

S3	Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur, Strukturierte Konsensfindung
S2e	Evidenzbasierte Leitlinie	Systematische Recherche, Auswahl, Bewertung der Literatur
S2k	Konsensbasierte Leitlinie	Repräsentatives Gremium, Strukturierte Konsensfindung
S1	Handlungsempfehlungen von Expertengruppen	Konsensfindung in einem informellem Verfahren

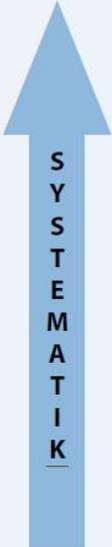


Abbildung 2 Stufenklassifikation nach AWMF- Regelwerk (Muche-Borowski und Kopp 2011)

1.3 Zertifizierung

Eine Zertifizierung, die über das Mindestmaß an Qualitätssicherung hinausgeht, bietet eine weitere Möglichkeit, die individuelle Leistungsstärke darzustellen (Ziegler et al. 2014). Sie kann im Zeitalter der Hochleistungsmedizin zum Imagegewinn beitragen und eine besondere Expertise im Fachbereich verdeutlichen. Das Perinatalzentrum der Universität Leipzig wurde nach Fachanforderungen deutschlandweit als erstes Zentrum von der unabhängigen Zertifizierungsstelle periZert® ausgezeichnet (periZert GmbH). Auch das Qualitäts- und Risikomanagement des Perinatalzentrums wurde nach DIN/EN/ISO 9001:2008 zertifiziert (Abbildung 3). Dementsprechend strebt das Qualitätsmanagement durch Selbstreflektion und Prüfung die ständige Verbesserung an. In einem jährlichen Prüfbericht werden die Ergebnisse der internen bzw. externen Audits (Untersuchung von Prozessen nach Anforderungen/Richtlinien), die Qualitätsindikatoren sowie die Jahresziele diskutiert. Die Patientenzufriedenheit spielt dabei ebenfalls eine wichtige Rolle.

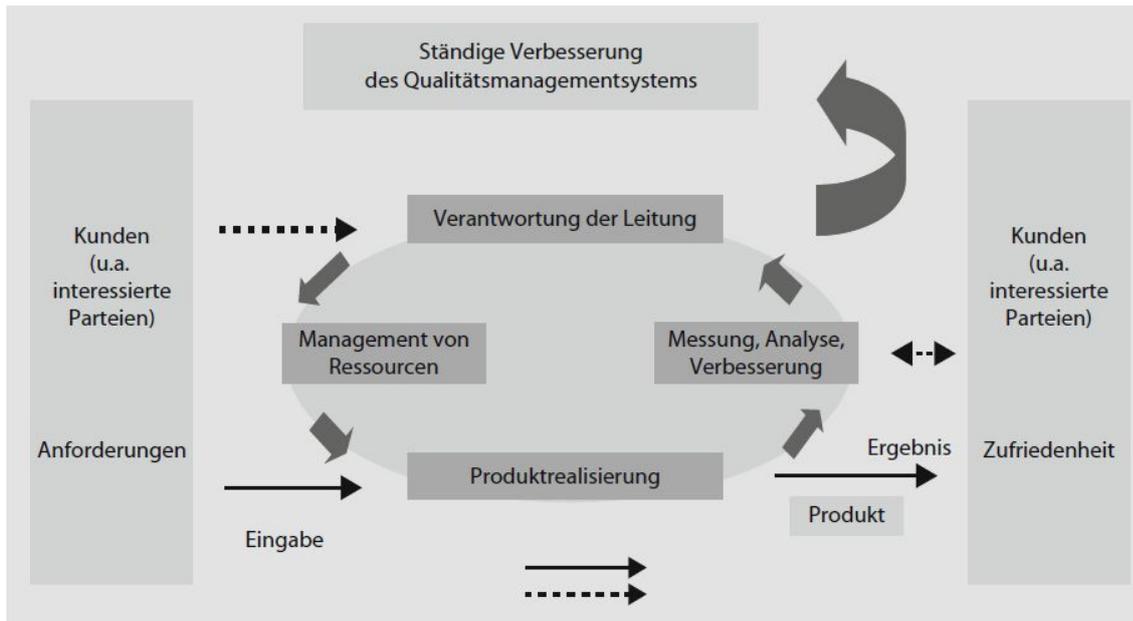


Abbildung 3 ISO 9001:2008 Qualitätsmanagementsysteme- Anforderungen (Ertl-Wagner et al. 2013)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Qualitätssicherung am Universitätsklinikum Leipzig den gesetzlichen Vorgaben entspricht.

1.4 Entwicklungen in der Geburtshilfe

Durch ständig wachsendes Wissen und einen begleitenden ökonomischen Druck hat sich im Gesundheitswesen ein Wandel in der klinischen Praxis vollzogen. Wurde in der Historie die Lehrmeinung durch die Expertise einzelner Autoritäten festgelegt, dient im modernen Gesundheitswesen die evidenzbasierte Medizin (EbM) als Orientierungshilfe für den klinischen Alltag. Als Ergebnis von randomisiert kontrollierten Studien und Metaanalysen fördert die EbM den Gebrauch der empirisch belegten Methoden. Ärztliche Handlungen werden heute neben dem individuellen Fachwissen, von Leitlinien, interdisziplinärem Zusammenwirken und individuellen Patientenbedürfnissen geprägt. Diese Veränderungen sind auch in der Geburtsmedizin deutlich. Entscheidungen über geburtshilfliche Interventionen ergeben sich immer häufiger als Kompromiss medizinischer Handlungsempfehlungen und den Wünschen der Schwangeren (Abbildung 23) (Rath 2008). Das Patientengespräch spielt demnach eine enorme Rolle im perinatalen Management.

1.5 Grundlagen der Geburt

Der physiologische Geburtsbeginn und -ablauf ist das Ergebnis einer koordinierten Wechselwirkung von Cervixreifung, Muttermundseröffnung und Wehen. An diesen Prozessen sind zahlreiche molekulare Vorgänge beteiligt. Deren Störungen können Ursache für pathologisch verlängerte Geburten oder Frühgeburtlichkeit sein. Die Umwandlung der Cervix uteri ist von zentraler Bedeutung

für den regelrechten Verlauf von Schwangerschaft und Geburt. Sie ist ein multifaktorielles, kontinuierliches Geschehen und kann grob in 4 Phasen eingeteilt werden: Erweichung, Reifung, Dilatation und Rückbildung (Abbildung 4). Die Phasen gehen dabei stufenlos ineinander über und müssen als zusammenhängender Prozess betrachtet werden. Trotz intensiver Forschung sind die vielfältigen biomolekularen Vorgänge dieser Metamorphose bislang nicht ausreichend geklärt (Word et al. 2007; Rath u. Pecks 2010).

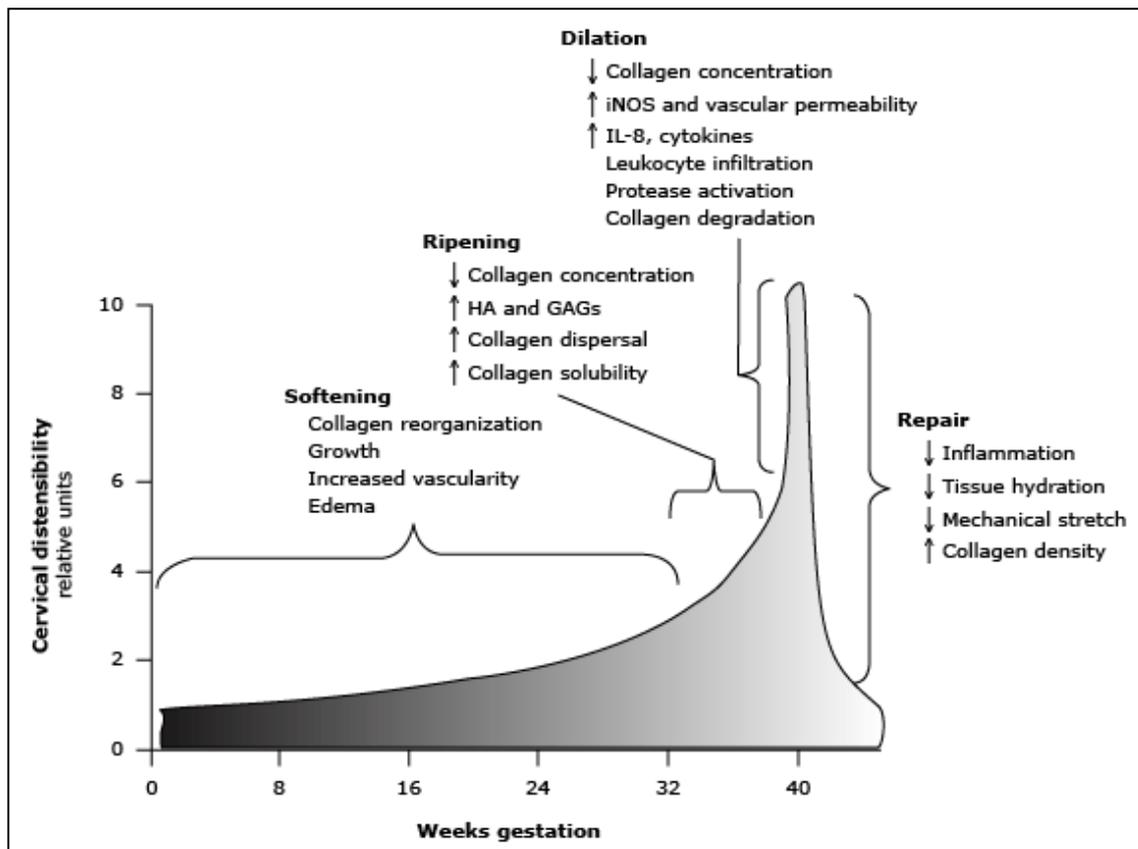


Abbildung 4 Phasen der Cervix-Umwandlung (Word et al. 2007)

1.5.1 Physiologische Veränderungen der Cervix uteri

1.5.1.1 Cervixveränderungen in der Schwangerschaft

Die Cervix uteri setzt sich aus verschiedenen Bestandteilen zusammen. Sie wird zu 5 - 10 % von glatten Muskelzellen gebildet. Weiterhin ist sie reich an Fibroblasten, welche die extrazelluläre Matrix produzieren und sezernieren. Diese besteht zu 75 - 80 % aus Wasser. Das Bindegewebe wird von Kollagen, Elastin, Proteoglykanen/Glykosaminoglykanen und Glykoproteinen, wie dem Fibronectin gebildet. Kollagen stellt etwa 80 % des Gesamtproteingehalts dar. In der Cervix kommen Kollagen Typ I (ca. 70 %) und Kollagen Typ III (ca. 30 %) vor. Außerdem ist im Bereich der

Basalmembran der glatten Muskelzellen und deren Gefäßen Kollagen Typ VI zu finden (Minamoto et al. 1987; Winkler u. Rath 2001).

Bereits im 1. Trimenon kommt es zu Umbauvorgängen der Cervix uteri. Die entstehende Cervixerweichung wurde erstmals 1895 beschrieben (Hegar 1895). Es wird vermutet, dass die initiale Erweichung aus der zunehmenden Vaskularisierung, dem Ödem der Cervix sowie der Hypertrophie des cervikalen Stromas und cervikalen Drüsen resultiert (Word et al. 2007). Trotz der Erweichung ist eine rigide, feste Cervix essentieller Bestandteil des ungestörten Schwangerschaftsverlaufs und muss dem steigenden, intrauterinen Druck bis zur 40. SSW standhalten. Unter Progesteroneinfluss wird dies durch eine anabole Stoffwechsellage gewährleistet (Rath u. Pecks 2010). Bis zur Reifungsphase nimmt der Gesamtkollagengehalt der Cervix zu (Lengyel u. Pildner von Steinburg 2001). Nach Iwahashi et al. ist anzunehmen, dass insbesondere Kollagen Typ I für den Erhalt der Schwangerschaft von Bedeutung ist und dessen Anteil in Terminnähe abnimmt (Iwahashi et al. 2003).

Die Cervix erfährt etwa ab der 35./36. SSW eine zunehmende Auflockerung (Lengyel u. Pildner von Steinburg 2001; Rath u. Pecks 2010). Dieser Prozess wird als Cervixreifung beschrieben. Laut Hendricks et al. geht diese Phase ab einer Muttermundsweite von 2 - 3 cm direkt in die aktive Geburt über (Hendricks et al. 1970). Der Abbau, die Reorganisation und die damit verbundene Auflockerung der Kollagenstruktur stellen hierbei wichtige Prozesse dar (Leppert 1995). So hat der Kollagengehalt der Cervix direkten Einfluss auf die peripartale Dauer der Muttermundsdilatation (Uldbjerg et al. 1983). Obwohl der absolute Kollagengehalt bis zur Reifungsphase ansteigt, nimmt die cervikale Konzentration aufgrund des Verdünnungseffektes ab (Maillot et al. 1979; Lengyel u. Pildner von Steinburg 2001). Dies ist insbesondere auf den erhöhten Wassergehalt des Gewebes zurückzuführen, der durch die gesteigerte Hyaluronsäurebildung der Fibroblasten entsteht. Die hohe Wasserbindungskapazität des Hyalurons führt zur ödematösen Veränderung der Cervix und einer resultierenden Dissoziation der Kollagenstruktur (Word et al. 2007). Durch eine multifaktorielle Steuerung kommt es zu über Wochen ablaufenden katabolen Umbauprozessen der extrazellulären Matrix.

1.5.1.2 Cervixveränderung während der Geburt und postpartal

Zur Geburt stellt das ehemalige, uterine Verschlussorgan einen offenen Durchtrittskanal für das Kind dar. Die Muttermundseröffnung erfolgt unter Wirkung der katabolen Proteinase und Kollagenase, welche durch polymorphkernige Leukozyten freigesetzt werden (Osmers et al. 1992; Thomson 1999). Schon 1980 wurde die Cervixreifung als ein entzündlicher Prozess beschrieben, der durch die Akkumulation von Leukozyten geprägt ist (Junqueira et al. 1980; Osman 2003). Ob die inflammatorischen Vorgänge dabei überwiegend die finale Cervixdilatation oder auch die Cervixreifung beeinflussen, ist unklar (Rath u. Pecks 2010; Timmons 2006). Bisher konnten

verschiedene Studien zeigen, dass die Konzentrationen von Interleukinen, wie IL-1 β , IL-6 und IL-8 in Terminnähe und zum Geburtsbeginn stark erhöht sind (Sennström et al. 1997; Osman 2003). IL-8 scheint dabei primär für die Cervixdilatation von Bedeutung zu sein. Es wird vermutet, dass IL-8 positiven Effekt auf die Rekrutierung von Leukozyten hat, welche über Kollagenasen die schnelle Muttermundseröffnung während der Geburt vermitteln (Sakamoto Y et al. 2004; Osmer et al. 1992). IL-1 β verbessert die Ansprechbarkeit der Cervixfibroblasten auf Prostaglandine und fördert deren Synthese über eine Stimulation der COX-2-Synthese (Schmitz 2003). Prostaglandine spielen im physiologischen Geburtsablauf eine entscheidende Rolle. Sie initiieren und unterhalten die lokale Entzündungsreaktion an der Cervix und fördern u. a. die Invasion von Entzündungszellen (Kelly 2002). Des Weiteren haben sie Einfluss auf die Transkription von matrixabbauenden Metalloproteinasen (MMPs) (Sennström et al. 2003; Winkler 2003; Yoshida et al. 2002). In Cervixbiopsien konnten immunhistochemisch erhöhte Level der Matrix-Metalloproteinasen MMP-2, MMP-8, MMP-9 am Termin und postpartum nachgewiesen werden (Sennström et al. 2003; Stygar 2002). Es ist anzunehmen, dass MMPs sowohl für die Reifung und Dilatation, als auch für die Barriere Funktion der Cervix gegenüber aufsteigenden Mikroorganismen von Bedeutung sind (Becher et al. 2010). Ein weiterer wichtiger Regulator für die Induktion der Cervixreife, ist das Stickstoffmonoxid (NO) (Thomson et al. 1997; Chwalisz u. Garfield 1998). So konnten sowohl die erhöhte Aktivität der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) postpartal, als auch eine Konzentrationssteigerung von NO-Stoffwechselmetaboliten in Terminnähe nachgewiesen werden (Tschugguel et al. 1999). Die Konzentration korrelierte dabei positiv mit dem Bishop-Score (siehe 1.5.3) (Väisänen-Tommiska et al. 2003). NO fördert die Expression und Sekretion der matrixabbauenden Metalloproteinase 1 (MMP-1). Die Erhöhung der Konzentration an MMP-1, welche selektiv auf Kollagen Typ I und Typ III wirkt, ist ein Indiz für die Wirkung des Stickstoffmonoxids auf den Abbau der extrazellulären Matrix (Yoshida et al. 2001). Es wurde außerdem eine stimulierende Wirkung auf die Cyclooxygenase und somit auf die Produktion von Prostaglandinen beschrieben (Salvemini et al. 1993). Trotz der aktivierenden Effekte auf die Cervixreifung, wird die Gabe von NO nach wie vor nicht für die Geburtseinleitung am Termin empfohlen (Schmitz et al. 2014).

Postpartal erhält die Cervix uteri innerhalb weniger Wochen ihre ursprüngliche Konsistenz zurück. Dabei wirken Reparationsvorgänge, die Entlastung der mechanischen Spannung, das Abklingen der inflammatorischen Reaktionen und die Reorganisation der extrazellulären Matrix synergetisch (Word et al. 2007).

1.5.2 Uteruskontraktion

Der physiologische Geburtsbeginn ist neben einer Vielzahl an Umbauprozessen der Cervix uteri auch von einer Anpassung des Corpus uteri abhängig. Während Progesteron für den Erhalt der Schwangerschaft große Bedeutung hat, spielt Östrogen in der Vorbereitung des Myometriums auf die Geburt eine entscheidende Rolle. Unter dem wachsenden Einfluss von Östrogenen werden im Myometrium kontraktionsassoziierte Proteine wie Rezeptoren, Ionenkanäle und Verbindungskanäle in der frühen Geburtsphase exprimiert. Gap junctions stellen die koordinierte Uteruskontraktion sicher (MacKenzie u. Garfield 1985). Darüber hinaus spielt die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse eine entscheidende Rolle. Fetales Kortisol aktiviert die CRH-Produktion der Plazenta, welches wiederum stimulierende Wirkung auf das fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierensystem hat. Neben direkten Einflüssen auf den Geburtsablauf ist plazentares Corticotropin-releasing Hormon (CRH) auch am fetalen Wachstum und Reifeprozess beteiligt. Es wird davon ausgegangen, dass der CRH-Produktion in der Plazenta eine große Bedeutung hinsichtlich der Initialisierung des Geburtsgeschehens zukommt. Diese wird während der Schwangerschaft durch Progesteron supprimiert (McLean et al. 1995; Smith 2007). Die Stimulation der fetalen Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse hat außerdem eine vermehrte Synthese von DHEA-S (Dehydroepiandrosteronsulfat) zur Folge. Dieses ist zu mehr als 90 % Ursprung des Östriols. Der rapide Anstieg der Östrogenkonzentration stimuliert die Synthese der Uterotonine (z. B. Prostaglandine und Oxytocin) sowie deren Rezeptoren (Schneider 2000; Pepe u. Albrecht 1995). Oxytocin spielt bei der Uteruskontraktion, der postpartalen Involution des Uterus und der Laktation eine Rolle. Das Hormon wirkt spezifisch auf die glatten Muskelzellen der weiblichen Reproduktionsorgane und ist der stärkste Stimulator für die myometriale Kontraktion (Schäfer u. Zahradnik 2003). Darüber hinaus steigert es die Prostaglandinproduktion der Decidua. Die Beteiligung der Prostaglandine an der Cervixreifung und Uteruskontraktion gilt ebenfalls als gesichert (Gibb 1998). Sowohl durch Oxytocin als auch Prostaglandine wird in den glatten Muskelzellen des Uterus ein Anstieg der Calciumkonzentration induziert, wodurch eine Kontraktion ausgelöst wird.

1.5.3 Bishop-Score

Neben der Anamneseerhebung ist die Erhebung des Cervixbefundes von zentraler Bedeutung. Dr. Edward Bishop veröffentlichte 1964 die Entwicklung eines Punktesystems mit 5 Kriterien zur Beurteilung der Cervix uteri bei Mehrgebärenden (Tabelle 1) (Bishop 1964). Ein hoher Bishop-Score (≥ 8), spiegelt die reife Cervix wieder und geht häufiger mit einer erfolgreichen Geburtseinleitung einher. Niedrige Werte (≤ 5) scheinen dagegen mit einer höheren Rate fehlgeschlagener Einleitungen assoziiert zu sein (Teixeira et al. 2012). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass ein vereinfachter

Bishop-Score bestehend aus 3 Kriterien, gleichen prädiktiven Wert für den Einleitungserfolg hatte (Laughon et al. 2011). Zur Ermittlung dieses Punktwertes (0 - 9 Punkte) wurden ausschließlich die Weite des Muttermundes, Lage und Verkürzung der Portio einbezogen. Den Scoring-Systemen gemeinsam ist, dass die Muttermundweite das höchste prognostische Potential hat (Laughon et al. 2011; Crane, Joan M G 2006). Trotz der Entwicklung anderer Scoring-Systeme gilt der Bishop-Score bis heute als kosteneffektive und präzise Methode zur Evaluierung der Cervix uteri vor der Geburtseinleitung und wird weltweit am häufigsten angewendet (Baacke u. Edwards 2006). Im Universitätsklinikum Leipzig, wird die Cervix durch die Untersuchung der Konsistenz, Länge und Weite des Muttermundes beurteilt.

	0 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Lage der Portio	sakral	mediosakral	zentral	
Konsistenz der Portio	derb	mittel	weich	
Portiolänge [cm]	> 4	2 - 4	1 - 2	< 1
Muttermundweite [cm]	geschlossen	1 - 2	3 - 4	≥ 5
Höhe vorangehender Kindsteils im Bezug zur Interspinalebene [cm]	-3	-2	-1/ 0	+1

Tabelle 1 Bishop-Score zur Cervixbeurteilung (Bishop 1964)

1.6 Definition und Ziel der Geburtseinleitung

Die Geburtseinleitung bezeichnet das Herbeiführen geburtswirksamer Uteruskontraktionen vor dem spontanen Einsetzen der Geburt. Ziel ist es, das perinatale Ergebnis (Outcome) für Mutter und Kind, im Vergleich zum Abwarten der spontan beginnenden Geburt, zu verbessern (WHO 2011). Ein wichtiger Parameter für die Beurteilung der Effektivität der Methoden ist die Einleitungs-Entbindungszeit:

$$\text{Einleitungs-Geburtsintervall [min]} = \text{Zeitpunkt der vaginalen Geburt} - \text{Zeitpunkt der ersten Einleitungsmaßnahme}$$

1.7 Indikationen zur Geburtseinleitung

Die medizinisch begründete Einleitung der Geburt resultiert aus einer mütterlichen oder kindlichen Indikation. Sie hat das Ziel, im Vergleich zum abwartenden Verhalten, ein besseres perinatales Ergebnis für Mutter und Kind zu erreichen. Das maternale oder fetale Risiko einer fortführenden Schwangerschaft übersteigt demnach das Risiko einer zeitnahen Geburt (RCOG 2001). In zahlreichen internationalen und nationalen Leitlinien ist der aktuelle Standard beschrieben. Gültig für Deutschland sind die über die AWMF publizierten Leitlinien. Sie werden unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (www.dgkg.de) veröffentlicht.

1.7.1 Mütterliche und kindliche Indikationen

Zu den fetalen Indikationen zählt die Terminüberschreitung über die 41. Schwangerschaftswoche (SSW) hinaus. Von Terminüberschreitung wird laut Leitlinie, ab 40 + 1 SSW (281 Tagen) gesprochen. Im Jahr 2014 war sie mit 31,9 % die häufigste Einleitungsindikation (AQUA-Institut 2015). Die perinatale Mortalität steigt ab der 40. SSW und ist in der 42. SSW bereits doppelt so hoch, wie am Termin (Abbildung 5) (Wang u. Fontaine 2014). Die drohende Plazentainsuffizienz, Veränderungen des Fruchtwassers (Oligohydramnion) aber auch die weitere Gewichtszunahme des Feten erhöhen das perinatale Risiko (AWMF online 2014). Die 2014 publizierte Leitlinie empfiehlt ein „*risikoadaptiertes und individualisiertes Vorgehen*“. Ab 41 + 0 SSW soll demnach eine Einleitung angeboten und ab 41 + 3 SSW empfohlen werden. Der vorzeitige Blasensprung ist mit 24,2 % die zweithäufigste fetale Einleitungsindikation nach der Terminüberschreitung (AQUA-Institut 2015). Dieser ist definiert als Ruptur fetaler Membranen länger als eine Stunde vor dem Auftreten regelmäßiger Wehen (Rath u. Pecks 2010). Das Ziel einer Einleitung bei dieser Indikation ist das Vermeiden eines Amnioninfektionssyndroms und dessen Folgen. Die AWMF-Leitlinie 015/029 empfiehlt nach 12 - 24 h eine Beendigung der Schwangerschaft, wenn bis dahin keine spontanen Wehen aufgetreten sind (AWMF online 2011a). Weitere Indikationen zur Geburtseinleitung stellen hypertensive Schwangerschaftserkrankungen dar. Sie treten bei 6 - 8 % aller Patientinnen auf und zählen in Europa zu den häufigen mütterlichen Todesursachen (Bouvier-Colle et al. 2012). Außerdem tragen sie mit 20 - 25 % auch zur perinatalen Mortalität bei. Besondere Bedeutung kommt der Eklampsie/Präeklampsie zu (AWMF online; Abalos et al. 2014). Laut AWMF-Leitlinie 015/018 ist die Beendigung der Schwangerschaft als kausale Therapie der schweren Präeklampsie ab der 34 + 0 SSW indiziert. Bei milder Präeklampsie, chronischer Hypertonie und Gestationshypertonie sollte die Einleitung ab der 38. SSW überlegt werden. Eine weitere mütterliche Indikation stellt der Gestationsdiabetes mellitus dar, welcher in der AWMF-Leitlinie 057/008 beschrieben wird (AWMF online 2011b). Andere

Einleitungsindikationen können die intrauterine Wachstumsrestriktion, Rh-Inkompatibilität und fetale Makrosomien darstellen.

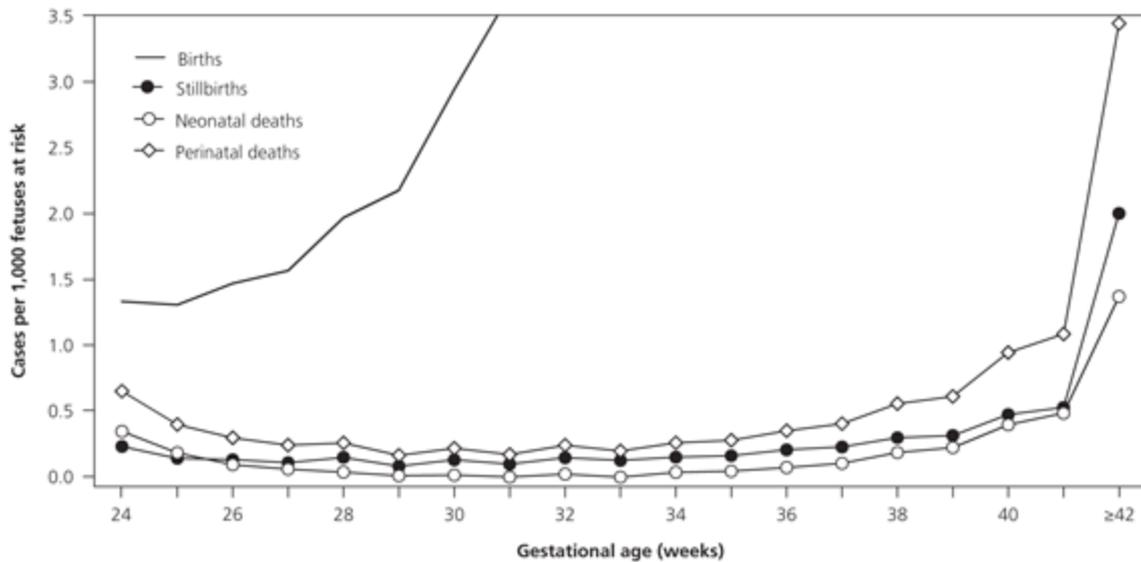


Abbildung 5 Kindliche Mortalität in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche (Wang und Fontaine 2014)

Maternale Indikation	Fetale Indikationen
Hypertensive Schwangerschaftserkrankung (10 %)	Terminüberschreitung (40 %)
Diabetes mellitus (1,5 %)	Vorzeitiger Blasensprung (30 %)
Sonstige Indikationen:	Fetale Wachstumsretardierung (10 %)
<ul style="list-style-type: none"> - Rhesus-Inkompatibilität - Herz/Leber/Nierenerkrankung - Einleitungswunsch 	

Tabelle 2 Häufige Indikationen für die Geburtseinleitung (Egarter u. Schatten 2003)

1.7.2 Die elektive Geburtseinleitung

Als elektive Geburtseinleitung wird die Geburtseinleitung ohne medizinische Indikation beschrieben. Aus individuellen Gründen liegt ein Wunsch der Patientin vor, die Schwangerschaft zu beenden (Out et al. 1986; Coulm et al. 2015). Insbesondere bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf, in Terminnähe, Multiparität und reifen Cervixstatus kann die elektive Einleitung überlegt werden. Dagegen scheint bei Erstgebärenden mit niedrigem Bishop-Wert und einem Kindsgewicht > 3,5 kg das Sectio-Risiko erhöht zu sein (Sharma 2013; Dublin et al. 2000). Auch das Risiko für vaginal-operative Entbindungen ist bei Nullipara erhöht (Cammu et al. 2002). Die Studienlage hierzu ist allerdings kontrovers. Von einer Einleitung der Geburt ohne medizinische Indikation, wird von der WHO

abgeraten (WHO 2011). Aktuelle Metaanalysen zeigten jedoch ein verbessertes maternales und fetales Outcome nach einer elektiven Einleitung in Terminnähe, im Vergleich zum abwartenden Verhalten (Gibson et al. 2014; Mishanina et al. 2014; Darney et al. 2013).

1.7.3 Kontraindikationen

Die Kontraindikationen der Geburtseinleitung leiten sich vom vorhandenen oder potentiell möglichen Risiko für Mutter und Kind ab. Es werden absolute und relative Kontraindikationen unterschieden (Egarter u. Schatten 2003). Tabelle 3 zeigt häufige Kontraindikationen für die Geburtseinleitung.

Absolute Kontraindikationen	Relative Kontraindikationen
<i>Vaginale Geburt nicht möglich</i>	<i>Unkalkulierbares Zusatzrisiko durch Einleitung</i>
Plazenta praevia	Grand Multipara (≥ 5)
Vorzeitige Plazentalösung	Gemini
Querlage	Beckenendlage
Schädel-Becken-Missverhältnis	Z. n. Sectio mit transisthmischer Inzision
Z. n. Sectio caesarea mit korporaler Längs-oder T-Inzision	
Z. n. operativer Eröffnung des Cavum uteri	
Allgemeine Kontraindikationen	
<i>Pharmakologisch begründet/ohne klinische Rationale</i>	
(siehe 1.8.1 Prostaglandinderivate)	

Tabelle 3 Kontraindikationen für die Geburtseinleitung (Egarter u. Schatten 2003)

1.8 Methoden der Geburtseinleitung

1.8.1 Prostaglandinderivate

1930 entdeckten Kurzrock und Lieb, dass menschliche Samenflüssigkeit die Kontraktilität von Myometriumsstreifen in vitro erhöhte. Von Euler benannte 1935 diese Substanzklasse *Prostaglandine*. Der Name leitete sich, aus dem damals vermuteten Ursprung - der Prostata - ab. 1960 gelang es Bergström und Sjövall PGE₂ und PGF₁ zu isolieren. Ängard und Samuelsson synthetisierten 1965 Prostaglandine erstmals selbst und legten damit einen wichtigen Grundstein für die Geburtseinleitung

(Lichtenegger 1985). Wie später bekannt wurde, haben Prostaglandine entscheidende, regulatorische Bedeutung für die Gestationsdauer und den Geburtsbeginn. Sie werden im Schwangerschaftsverlauf vermehrt produziert (Gibb 1998). Als lokale Schlüsselhormone bewirken sie die Auslösung der Uteruskontraktion, Vermehrung der Oxytocinrezeptoren an den Muskelzellen, die Induktion von gap junctions und sind maßgeblich an der Cervixreifung beteiligt (O'Brien 1995). Natürliche Prostaglandine sind Abkömmlinge der Arachidonsäure und werden unter Einwirkung der Cyclooxygenase (COX) und verschiedener Enzyme zu aktiven Metaboliten synthetisiert. Als zyklische, ungesättigte C₂₀-Fettsäuren, werden sie aufgrund verschiedener funktioneller Gruppen ihres Cyklopentan-Rings in Untergruppen eingeteilt. Die für die Geburt wichtigen Prostaglandine gehören zu den Gruppen E und F. Chorion und Amnion produzieren überwiegend PGE₂, wohingegen die Decidua sowohl PGE₂ als auch PGF_{2α} synthetisiert (Egarter u. Husslein 1992). Für die Geburtseinleitung werden Gruppe E-Analoga eingesetzt. Die Wirkung der Prostaglandin E₁- und E₂-Analoga beschränkt sich vorwiegend auf den Uterus als Zielorgan. Dennoch können systemische Nebenwirkungen auftreten (Tabelle 4). Die Rate mütterlicher Nebenwirkungen liegt bspw. nach lokaler PGE₂-Applikation bei ca. 1 - 5 %. Dabei treten gastrointestinale Nebenwirkungen, wie z. B. Übelkeit und Erbrechen am häufigsten auf (Rath u. Pecks 2010). Trotz der häufigen Anwendung von Prostaglandinderivaten zur Geburtseinleitung ist weder deren genauer Wirkmechanismus, noch ihr exakter Angriffspunkt bei der Cervixreifung bekannt. Molekularbiologisch konnte unter PGE₂-Einfluss aber eine erhöhte Kollagenaseaktivität, sowie die Steigerung der Hyaluronankonzentration um fast 50 % gezeigt werden (Rath et al. 1993). Außerdem führt die exogene Prostaglandinzufuhr zu einer Steigerung der endogenen Synthese, wodurch weitere Kaskaden des Geburtsvorgangs ausgelöst werden. Bei akuten Infektionen, wie dem Amnioninfektionssyndrom, ist die Anwendung von Prostaglandinen deshalb kontraindiziert (Tabelle 5). Die durch die Keimbeseidlung endogen gesteigerte PG-Synthese kann durch die zusätzliche exogene Zufuhr zu uterinen Überstimulationen führen (AWMF online 2008). Jeder Geburtseinleitung geht eine gründliche Risiko-Nutzen-Analyse voraus, in die etwaige Schwangerschaftspathologien, Risikofaktoren, der Patientenwunsch und mögliche Kontraindikationen einbezogen werden. Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass sowohl Prostaglandin E₁- als auch E₂-Analoga cervixreifenden und weheninduzierenden Effekt haben.

Nebenwirkungen der Prostaglandinanwendung

- Fieber (thermoregulative Wirkung)
- Gastrointestinale Symptome: Erbrechen, Übelkeit, Diarrhoe
- Blutdruckabfall (i. A. nicht bei lokaler Anwendung), Hypertonie, Tachykardie, Bradykardie

- Bronchokonstriktion (i. A. nicht bei lokaler Anwendung)
- Zittern (Misoprostol)
- Uterine Überstimulation mit und ohne Alteration der kindlichen Herzfrequenz
- Disseminierte intravasale Gerinnung (sehr selten)
- Wärmegefühl in der Vagina
- Myokardischämie und deren Folgen

Tabelle 4 Nebenwirkungen von Prostaglandinen zur Geburtseinleitung (Rath u. Pecks 2010)

Kontraindikationen für die Prostaglandinanwendung

- regelmäßige Kontraktionen
- vorzeitige Plazentalösung
- Placenta praevia, Vasa praevia
- Querlage oder Mehrlinge mit vorangehendem Kind in BEL oder Querlage
- Nabelschnurvorliegen/-vorfall
- vorausgegangene Sectio (außer mit Querschnitt im unteren Uterinsegment) oder Z. n. transmuraler Uterotomie, z. B. Myomenukleation
- aktiver Herpes genitalis
- manifestes Amnioninfektionssyndrom
- Allergie gegen PG-Präparate bzw. deren Bestandteile
- mütterlicher Status asthmaticus in der Vorgeschichte (außer Misoprostol)

Tabelle 5 Kontraindikation für die Prostaglandinanwendung (AWMF online 2008)

1.8.1.1 Prostaglandin E1

Misoprostol ist ein synthetisches PGE₁-Analogon, welches in den frühen 70-iger Jahren zur Prophylaxe und Therapie von Gastroduodenalulcera entwickelt wurde. In der Geburtshilfe wird Misoprostol heute weltweit eingesetzt. Seine Anwendung ist laut Hersteller Pfizer® in der Schwangerschaft ausdrücklich

kontraindiziert und 2006 wurde das Medikament mit dem Handelsnamen Cytotec® in Deutschland vom Markt genommen. Dennoch wird es seit 1992 bis heute in Deutschland im sogenannten „off-label-use“ zur Geburtseinleitung eingesetzt (Voigt et al. 2015). Zu diesem Zweck wird es über internationale Apotheken importiert. Um die medico-legale Situation des Geburtshelfers zu entschärfen, gelten für die Anwendung im Rahmen der Therapiefreiheit, gesteigerte Überwachungs- und Aufklärungspflichten (Uphoff 2014). Trotz dieser juristischen Aspekte weist Misoprostol gegenüber den zugelassenen PGE₂-Analoga deutliche Vorteile, wie multiple Applikationsmodi (oral, vaginal, sublingual), schneller Wirkungseintritt und niedrige Kosten auf (Wenderlein 2003). Im Gegensatz zu den PGE₂-Derivaten hat es außerdem keine Wirkung auf das Bronchial- und vaskuläre System und kann auch bei Asthmatikerinnen verwendet werden. Darüber hinaus bedarf es aufgrund der Stabilität bei Raumtemperatur keiner Kühlkette. Die WHO deklariert Misoprostol aufgrund dieser positiven Eigenschaften und der resultierenden Bedeutung für die Entwicklungsländer als „Essential Medicines“ und entwarf Leitlinien zur Anwendung in der Geburtshilfe (Tang et al. 2013; World Health Organization 2015). In Deutschland wird Misoprostol überwiegend oral verabreicht. International wird der Applikationsmodus allerdings kontrovers diskutiert (Komala 2013). In einer Metaanalyse von 2014 konnten keine signifikanten Unterschiede für das primäre Outcome gefunden werden (Alfirevic et al. 2014). Eine spätere Meta-Analyse von Alfirevic et al. zeigte dagegen Misoprostol in vaginaler Tablettenanwendung ($\geq 50 \mu\text{g}$) als am effektivsten für eine vaginale Geburt innerhalb von 24 h (Alfirevic et al. 2015). Misoprostol wurde im Universitätsklinikum Leipzig unter allen Medikamenten am häufigsten verwendet und in dieser Studie untersucht. Die Erstdosierung betrug $25 \mu\text{g}$ und alle weiteren 4 h wurden $50 \mu\text{g}$ verabreicht. Nach einem ersten Zyklus ($25 - 50 - 50 - 50 \mu\text{g}$) erfolgte, wenn notwendig, im zweiten Zyklus eine erneute Dosissteigerung ($50 - 100 - 100 - 100 \mu\text{g}$). Seit 2014 wird ein $200 \mu\text{g}$ Misoprostol-Vaginalinsert im Universitätsklinikum verwendet. Obwohl dieses mit einer höheren Rate uteriner Überstimulationen, als das Dinoproston-Insert assoziiert zu sein scheint (Wing et al. 2013), stellt es eine effektive und kosteneffektive Alternative zu vorhandenen Einleitungsmethoden dar (Draycott et al. 2016; Mayer et al. 2016). Besonderer Vorteil liegt in der exakten Dosierbarkeit des Inserts, einfachen Anwendung, sowie der Möglichkeit des schnellen Entfernens, im Vergleich zu anderen Applikationsmodi (Stephenson et al. 2014). Da die Einführung des Inserts außerhalb des Studienzeitraumes lag, wird dieses in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet.

1.8.1.2 Prostaglandin E₂

PGE₂- Derivate mit dem Wirkstoff Dinoproston sind zur Geburtseinleitung zugelassen. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils sollte keine systemische Gabe für die Geburtseinleitung erfolgen. Es wird die lokale Applikation empfohlen (AWMF online 2008).

Prostaglandin E₂-Analoga, die im angegebenen Zeitraum am Universitätsklinikum Leipzig verwendet wurden, waren:

- Das intracervikale PG-Gel (Prepidil®Gel) der Firma Pfizer® mit 0,5 mg Dinoproston, das bei einem Bishop-Score ≤ 5 empfohlen wird
- Die Minprostin®E₂-Vaginalgele der Firma Pfizer® mit 1 mg oder 2 mg Dinoproston, empfohlen ab Bishop-Score ≥ 4
- Die Minprostin®E₂-Vaginaltablette, ebenfalls von Pfizer® in 3 mg Dinoproston

Sowohl das intracervikale Prepidil®Gel als auch das Minprostin®E₂-Vaginalgel wurden regelmäßig am Universitätsklinikum Leipzig zur Geburtseinleitung verwendet und werden in dieser Studie untersucht. Die 3 mg Minoprostin®E₂-Vaginaltablette kam in Ausnahmefällen zur Anwendung und soll an dieser Stelle nur erwähnt werden.

1.8.2 Oxytocin

Oxytocin ist ein Peptidhormon, dessen uteruskontrahierende Wirkung bereits 1909 von Sir Henry H. Dale entdeckt wurde. 1953 gelang es Vincent du Vigneaud Oxytocin zu synthetisieren. Dafür erhielt er 1955 den Nobelpreis (NNDB 23.02.2014). Oxytocin wird im Hypothalamus produziert und axoplasmatisch in den Hypophysenhinterlappen transportiert. Von dort wird es pulsatil in den Blutkreislauf sezerniert. Auch das Myometrium und die Eihäute sind als Biosyntheseort für die Geburt von Bedeutung. Die Wirkung des Oxytocins wird maßgeblich von der Rezeptordichte und deren Affinität bestimmt. Das Hormon hat über die Freisetzung von intrazellulärem Calcium sowohl direkten Effekt auf die myometriale Kontraktion, als auch durch die Stimulation der Prostaglandinsynthese indirekten Einfluss (Fuchs et al. 1982; Rath u. Pecks 2010). In Terminnähe erhöht sich die uterine Sensitivität für Oxytocin sehr stark. So ist die Konzentration von Oxytocinrezeptor-mRNA zum Termin im Vergleich zum nichtschwangeren Uterus 300fach erhöht (Kimura et al. 1996). Eine adäquate Schwangerschaftsdauer, sowie eine reife Cervix sind demnach für den Erfolg der Anwendung von Oxytocin entscheidend. Die Applikation sollte dabei ausschließlich intravenös in verdünnter Lösung erfolgen. Eine kontinuierliche perfusorgesteuerte Infusion wird empfohlen. Am Universitätsklinikum Leipzig werden 6 IU auf 500 ml als Infusion verabreicht. Zu Beginn werden 12 ml/h appliziert (144 mU/h). Die Fließgeschwindigkeit wird je nach Ansprechen alle 20 - 30 Minuten bis auf maximal 72 ml/h (864 mU/h) gesteigert. Aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 3 - 6 Minuten ist das Hormon in seiner Steuerbarkeit den Prostaglandinen überlegen. Ziel der Anwendung ist die Induktion und Aufrechterhaltung regelmäßiger koordinierter Wehen (3 - 4 pro 10 Minuten) (Rath u. Pecks 2010). Für ein optimales Dosierungsregime des Oxytocins gibt es bisher keine einheitlichen Empfehlungen. In einer Cochrane Metaanalyse von Budden et al. wurden High-dose (> 100 mU in den ersten 40 Minuten,

Steigerung ≥ 600 mU in den ersten 2 Stunden) und Low-dose (< 100 mU in den ersten 40 Minuten, Steigerung < 600 mU in den ersten 2 Stunden) Oxytocin-Infusionen verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Chance auf eine vaginale Geburt innerhalb von 24 h festgestellt werden. Allerdings wurde für das High-dose-Regime ein erhöhtes Risiko für die uterine Überstimulation deutlich (Budden et al. 2014).

1.8.3 Cook®-Doppelballonkatheter

Bereits 1863 wurde durch Barnes ein Ballon-Dilatator zur Cervixreifung vorgestellt (Smith 2013). Heute stehen im off-label use der Foley-Katheter und zur lizenzierten Anwendung ein Doppelballon-Katheter zur Verfügung (Rath u. Kehl 2015). Im Universitätsklinikum Leipzig wird der Silikon Doppelballon-Katheter der Firma Cookmedical® verwendet (Abbildung 6). Wie auch der Foley-Katheter, dient er der mechanischen Aufdehnung der unreifen Cervix, besteht aber aus einem Uterus- und einem Vaginalballon. Nach einer Abdominalsonographie wird der Ballonkatheter unter sterilen Kautelen in den Cervixkanal eingeführt. Der Uterusballon kommt nach Inflation mit physiologischer Kochsalzlösung am inneren Muttermund zum Liegen, wohingegen der cervikovaginale Ballon am äußeren Muttermund entfaltet wird (Atad et al. 1997). Die Verweildauer sollte laut Hersteller 12 h nicht überschreiten (Cook®Medical). Die Überlegenheit des Doppelballon-Katheters gegenüber lokal applizierten Prostaglandinen wird kontrovers diskutiert (Cromi et al. 2012; Mei-Dan et al. 2012; Suffecool et al. 2014). In einer Cochrane Metaanalyse von Jozwiak et al. zeigte sich im Vergleich zur vaginaler PGE₂-Applikation eine vergleichbare Rate vaginaler Geburten innerhalb von 24 h. Auch die Sectorate war nicht signifikant erhöht. Es gab jedoch Hinweise, dass die mechanische Geburtseinleitung mittels Katheter mit einer geringeren Rate uteriner Überstimulation einhergeht (Jozwiak et al. 2012). Im Vergleich mit dem Singleballon-Katheter, führte der Doppelballon-Katheter schneller und häufiger zur vaginalen Geburt (Mei-Dan et al. 2014). Darüber hinaus scheint der Cook-Katheter unter den Patientinnen gut akzeptiert zu werden und mit einem positiven Geburtserleben einherzugehen (Boyon et al. 2014; Kehl et al. 2013).



Abbildung 6 Cook® Katheter (Cook Medical)

Die folgende Tabelle soll einen Überblick aller, in dieser Studie analysierten Einleitungsmethoden, geben.

Handelsname	Wirkstoff	Empfehlung	Dosierung	Applikation	Kosten
Cytotec®	Prostaglandin-E1-Analogon: <i>Misoprostol</i>	Therapiealternative unabhängig vom Bishop-Score	25 µg dann alle weiteren 4 h 50 µg, ggf. Steigerung auf 100 µg	Oral (vaginal, sublingual)	0,3 €/200 µg Tablette
Prepidil®	Prostaglandin-E2-Analogon: <i>Dinoproston</i>	Bishop-Score ≤ 5	0,5 mg (Wiederholung nach 6 - 8 h möglich)	intracervikal	31,0 €/Gabe
Minprostin®	Prostaglandin-E2-Analogon: <i>Dinoproston</i>	Bishop-Score ≥ 4	1 mg, 2 mg (Wiederholung nach 6 - 8 h möglich)	vaginal	26,1 €/1 mg 36,0 €/2 mg
Syntocinon®	<i>Oxytocin</i>	Bishop-Score ≥ 8	3 IE, 6 IE	intravenös	0,7 €/6 IE
Cook Medical®	Doppelballon-Katheter	Bishop-Score ≤ 4		intracervikal	56,05 €

Tabelle 6 Übersicht der häufigsten verwendeten Einleitungsmethoden am Universitätsklinikum Leipzig (Kostenauskunft: Bereich 2 des Universitätsklinikums Leipzig- Materialwirtschaft/Dienstleistungen)

2. Fragestellung der Arbeit

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit war, ob es Verbesserungsmöglichkeiten des Einleitungsmanagements des Universitätsklinikums Leipzig gibt. In diesem Rahmen wurde die Geburtseinleitung unter klinischen sowie qualitätssichernden Aspekten evaluiert. Als klinischer Schwerpunkt wurden die häufigsten Einleitungsmethoden sowie deren Kombinationen bezüglich Effektivität und Sicherheit untersucht. Welchen Einfluss außerdem patientenbezogene Faktoren auf den Einleitungserfolg hatten, galt es heraus zu finden. Bezüglich der Qualitätssicherung ergab sich die Frage, ob Optimierungsmöglichkeiten bestehen und wie diese zukünftig umgesetzt und genutzt werden könnten.

3. Material & Methoden

3.1 Klinische Daten des Patientenkollektivs

Für die vorliegende Arbeit wurden alle Entbindungen am Universitätsklinikum Leipzig über einen Zeitraum von 2 Jahren (2010 - 2011) erfasst. 4140 Patientendaten konnten ermittelt werden. In die Studie einbezogen wurden ausschließlich Lebendgeburten, bei denen zuvor eine Geburtseinleitung erfolgte. Ausgeschlossen wurden auch Patientinnen, deren entbindungs- und einleitungsspezifische Daten nicht vollständig erfasst werden konnten. Für die retrospektive, monozentrische Analyse standen letztendlich 1059 Datensätze zur Verfügung.

3.1.1 Entbindungsspezifische Daten

Zu jeder Geburt wurden folgende anamnestische Daten der Mutter erfasst:

- Alter der Patientin zur Geburt
- Gravidität (Anzahl der Schwangerschaften einer Patientin, einschließlich der aktuellen; Erstgravida = 1. Schwangerschaft (Gravida = 1; Para = 0))
- Parität (Anzahl vorangegangener Geburten; Erstgebärende = Nullipara (Para = 0; Gravida = x))
- Gestationsalter
- Muttermundsbefund bei Aufnahme
- Geburtsmodus

Die exakte Zuordnung der Daten erfolgte durch die Recherche im Patientenverwaltungsprogramm SAP mittels Patientennamen und Geburtsdatum aus den übermittelten Rohdaten. Angaben zur Patientin, der Geburtseinleitung und des Geburtsablaufs konnten den Geburtsprotokollen entnommen werden.

3.1.2 Kindliche Daten

Als kindliche Daten wurden erfasst:

- Apgar-Wert nach 1, 5 und 10 Minuten
- Nabelschnur pH-Wert, Base Excess
- Kindsgewicht

3.1.3 Einleitungsspezifische Daten

Es wurden folgende Daten ermittelt:

- Anzahl ärztlicher Einleitungsmaßnahmen
- Einleitungsindikationen
 - Terminüberschreitung *
 - Vorzeitiger Blasensprung
 - Mütterliche Erkrankung
 - Diabetes mellitus/Gestationsdiabetes
 - Hypertensive Schwangerschaftserkrankung
 - Infektionen des Harn-/Urogenitaltrakts
 - Sonstige Erkrankungen
 - Pathologischer Dopplerbefund
 - Veränderungen des Fruchtwassers
 - Intrauterine Wachstumsrestriktion
 - Makrosomie
- Zeitdauer zwischen erstem Einleitungsversuch und Entbindungszeitpunkt = Einleitungs-Entbindungszeit (EE-Zeit) (= *Induktions-Geburtsintervall = Einleitungs-Geburtsintervall = Einleitungs-Geburtsdauer*)
- Notwendigkeit einer Tokolyse (*Tokolyse = medikamentöse Uterusrelaxierung bei Tachysystolie oder Hyperstimulation, mit dem Zweck den placentaren Blutfluss und damit die fetale Oxygenierung zu verbessern (Tran et al.)*)

* Die Terminüberschreitung als Einleitungsindikation wurde in dieser Studie ausschließlich dann analysiert, wenn sie als Indikation aus den Patientenakten übernommen werden konnte (unabhängig des nachträglich errechneten Gestationsalters).

3.1.4 Medikamentenspezifische Daten

Im untersuchten Patientenkollektiv wurden 4 verschiedene medikamentöse Einleitungsmethoden angewendet (siehe Seite 18). Von jeder Medikamentengabe wurde das Einleitungsdatum, die Uhrzeit und die Dosierung erfasst. Jede Applikation wurde anschließend numerisch verschlüsselt. Die entstandenen Zahlenfolgen wurden auf Gemeinsamkeiten untersucht. Entsprechend bildeten sich Gruppen, bei denen die Geburtseinleitung analog erfolgte. So wurden Fälle ermittelt, bei denen ausschließlich ein Medikament verwendet wurde. Es entstanden 4 Kollektive mit 368 Patientinnen. Zudem wurde untersucht, welche Medikamente kombiniert eingesetzt wurden. Es ergaben sich 3

weitere Gruppen, die 445 Patientinnen einschlossen. Insgesamt konnten demnach 813 Schwangere (76,8 %) in die Vergleichsuntersuchung aufgenommen werden. Darüber hinaus gab es vereinzelte Variationen der Einleitungskombinationen, die keine der o. g. Gruppen zugeordnet werden konnten.

	Anzahl
<i>ausschließlich eine Medikamentenkategorie</i>	
Misoprostol	201
Prepidil®Gel- 0,5 mg	34
Minprostin®E2-Vaginalgel (1 mg und 2 mg)	55
Oxytocin	78
	368
<i>Medikamentenkombinationen</i>	
Misoprostol + Oxytocin	241
Prepidil®Gel + Oxytocin	117
Minprostin®E2-Vaginalgel + Oxytocin	87
	445
	813

Tabelle 7 Patientenkollektive der Einleitungsmedikationen

3.1.5 Effektivität und Sicherheit

Die EE-Zeit stellte eine der wichtigsten Variablen für die Bewertung der Effektivität der Einleitungsmethoden in dieser Studie dar. Sie wurde als Differenz des numerischen Wertes des Geburtszeitpunktes, sowie des Zeitpunktes der ersten Einleitungsintervention berechnet. In Anlehnung an andere Studien wurde die erfolgreiche Geburtseinleitung durch die vaginale Entbindung innerhalb von 24 h definiert.

Die Sicherheit der einleitenden Maßnahmen wurde durch den Apgar-Wert nach 5 Minuten, den pH-Wert des Nabelschnurblutes, das Anwenden einer Tokolyse sowie das Auftreten einer Schnittentbindung evaluiert.

3.2 Statistische Methoden

Die Daten wurden mit Hilfe des Perinat-Daten-Moduls von Viewpoint/GE® erhoben. Die Komplettierung der Daten erfolgte über SAP und die digitalisierten Geburtenprotokolle. Zur Datenverarbeiten standen das Microsoft-Programm Excel® und SPSS® Version 20 zur Verfügung. Neben deskriptiver Statistik wurden der Spearman-Korrelationskoeffizient, der Chi-Quadrat-Vierfeldertest (Monte-Carlo-Simulation) und die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalytik angewendet. Die Signifikanzprüfung erfolgte durch den Log-Rank- und den T-Test. Als signifikant wurden alle Ergebnisse $p < 0,01$ gewertet. Zudem wurde eine multivariate Analyse durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Entbindungsspezifische Daten

4.1.1 Alter der Mutter

Das Alter der Patientinnen lag zwischen 15 und 49 Jahren (mittleres Alter $29,5 \pm 5,5$ Jahre) (Abbildung 19). Dabei korrelierte das mütterliche Alter nicht signifikant mit der Einleitungs-Einbindungszeit ($r = -0,76$; $p = 0,03$). Ältere Patientinnen konnten aber tendenziell schneller vaginal entbunden werden, als jüngere Frauen. In der Altersgruppe 15 - 23 Jahre, wurde eine leicht verringerte Wahrscheinlichkeit für die vaginale Geburt innerhalb von 24 Stunden gezeigt ($HR^* = 0,8$; 95 %-KI: 0,6 - 1,0; $p = 0,02$). Diese Ergebnisse waren statistisch nicht signifikant ($p > 0,01$). Wurde der Einfluss des Alters auf die Zeit bis zur Entbindung bei Erstgebärenden und Mehrgebärenden getrennt betrachtet, konnte ebenfalls kein signifikanter Wert festgestellt werden ($p = 0,4$; $p = 0,5$).

Patientinnen der Minprostin®E2-Vaginalgel-Gruppe waren durchschnittlich älter als Frauen anderer Medikamenten-Gruppen ($p = 0,002$) (Tabelle 8).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Alter [Jahre]	$29,3 \pm 5,6$ [17 - 44]	$29,4 \pm 5,2$ [18 - 41]	$31,8 \pm 5,2$ [19 - 42]	$29,8 \pm 6,0$ [18 - 44]	$29,0 \pm 5,5$ [15 - 49]	$29,0 \pm 5,5$ [16 - 45]	$29,5 \pm 5,3$ [17 - 41]

Tabelle 8 Mittleres Alter den Patientinnen in den Medikamentengruppen

* Die Hazard Ratio (HR) zeigt die Chance einer Patientin, innerhalb von 24 h vaginal zu entbinden. $HR = 1$ bedeutet die Chancen-Gleichheit zum Gesamtkollektiv. $HR > 1$ weist auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hin und $HR < 1$ verdeutlicht eine geringere Wahrscheinlichkeit, verglichen zum Gesamtkollektiv eine erfolgreiche Geburtseinleitung zu erfahren.

4.1.2 Gestationsdauer (nach errechnetem Termin)

Die Schwangerschaftsdauer betrug im Mittel $39,2 \pm 2,0$ Wochen ($277 \pm 13,8$ Tage) und im Median 40 Wochen (281 Tage) (Abbildung 20). Die minimal angegebene Dauer waren 31 Wochen (219 Tage) und die maximale 42 Wochen (296 Tage).

Das Gestationsalter zeigte bis 40 + 0 SSW keinen Einfluss auf die Einleitungs-Entbindungszeit. Über der 40 + 0 SSW konnte gezeigt werden, dass Patientinnen tendenziell mehr Zeit bis zur vaginalen Geburt benötigten ($p = 0,03$) (Tabelle 10; Abbildung 7).

	alle vaginalen Geburten	SSW \leq 40	SSW $>$ 40
	n = 867	n = 566	n = 301
Mittelwert in h \pm SD	16,5 \pm 0,5	15,9 \pm 0,6	17,6 \pm 0,8
[95 %-KI]	[15,5 - 17,5]	[14,6 - 17,1]	[16,0 - 19,2]
Median in h	12,2	11,3	13,3
[95 %-KI]	[11,4 - 12,9]	[10,3 - 12,3]	[12,0 - 14,6]

Tabelle 9 Einleitungs-Entbindungszeiten des Gestationsalters \leq 40 SSW und $>$ 40 SSW

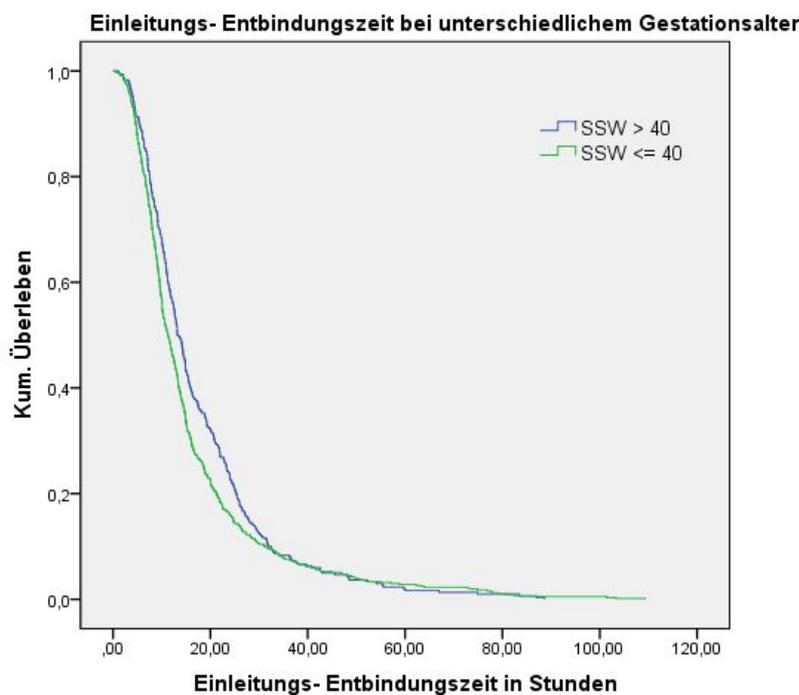


Abbildung 7 Überlebensfunktion zur Einleitungs-Entbindungszeit vaginaler Geburten bei Patientinnen SSW \leq 40 und SSW $>$ 40

Das Gestationsalter der Patientinnen, die Misoprostol in Kombination mit Oxytocin oder Misoprostol allein verabreicht bekamen, war signifikant höher als in anderen Gruppen ($p = 0,000$; $p = 0,003$).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
SS-Dauer [Wochen]	39,6 ± 1,8	38,3 ± 2,7	39,2 ± 1,8	39,0 ± 2,2	39,7 ± 1,7	38,7 ± 2,1	39,0 ± 1,8
	[33 - 41]	[32 - 41]	[32 - 41]	[31 - 41]	[32 - 42]	[33 - 42]	[33 - 41]

Tabelle 10 Mittleres Gestationsalter der Patientinnen

4.1.3 Gravidität

Bei 511 Patientinnen handelte es sich um Erstgravida (48 %). 285 Patientinnen waren zum zweiten (27 %) und 134 Frauen zum dritten Mal schwanger (13 %). Die Anzahl korrelierte negativ mit der Einleitungs-Entbindungsdauer ($r = -0,195$; $p = 0,000$). Je häufiger die Patientinnen zuvor schwanger waren, desto kürzer war demnach die Zeit ab der ersten Einleitung bis zur vaginalen Entbindung.

Frauen, bei denen ausschließlich Minprostin®-Vaginalgel oder Oxytocin angewendet wurde, zeigten eine signifikant höhere Anzahl vorheriger Schwangerschaften ($p = 0,001$; $p = 0,000$). Frauen, bei denen die Geburt durch Misoprostol oder die Kombination von Misoprostol und Oxytocin eingeleitet wurde, waren signifikant seltener zuvor schwanger ($p = 0,000$).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Gravidität [Anzahl]	1,7 ± 1,0	2,2 ± 1,3	3,0 ± 2,0	3,0 ± 2,4	1,6 ± 1,2	2,3 ± 1,5	2,1 ± 1,7
	[1 - 6]	[1 - 5]	[1 - 11]	[1 - 12]	[1 - 11]	[1 - 8]	[1 - 12]

Tabelle 11 Mittlere Anzahl der Schwangerschaften

4.1.4 Parität

62 % der Schwangeren waren erstgebärend ($n = 658$). 265 Frauen (25 %) hatten zuvor bereits ein Kind geboren. Für 84 Patientinnen (8 %) war es die dritte Geburt. Die maximale Anzahl vorangegangener Geburten wurde mit 9 angegeben. Der Anteil der Multiparae betrug mit 401 Fällen ca. 38 % (Abbildung 21). Die Anzahl vorangegangener Geburten zeigte sich als wichtiger Einflussfaktor auf die Einleitungs-Entbindungszeit. So ergab sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,000$) für Nullipara (Parität = 0) und Multipara (Parität > 0) in Bezug auf die Dauer ab der ersten Einleitung bis zur

vaginalen Entbindung (Tabelle 12). Die Anzahl vorangegangener Geburten korrelierte negativ mit der Einleitungs-Entbindungszeit ($r = -0,254$; $p = 0,000$). D. h. je mehr Kinder die Frau bereits entbunden hatte, desto kürzer war das Einleitungs-Entbindungsintervall (Abbildung 8). Bei Mehrgebärenden war die Wahrscheinlichkeit innerhalb von 24 h vaginal zu entbinden außerdem höher als bei Erstgebärenden (HR = 1,8; 95 %-KI: 1,5 - 2,1; $p = 0,000$).

	alle vaginalen Geburten	Nullipara	Multipara
	n = 867	n = 509	n = 358
Mittelwert in h \pm SD	16,5 \pm 0,5	18,6 \pm 0,7	13,5 \pm 0,7
[95 %-KI]	[15,5 - 17,5]	[17,2 - 19,9]	[12,2 - 14,8]
Median in h	12,2	14,0	9,6
[95 %-KI]	[11,4 - 12,9]	[13,2 - 14,8]	[8,9 - 10,3]

Tabelle 12 Einleitungs- Entbindungszeiten bei Nulliparität und Multiparität

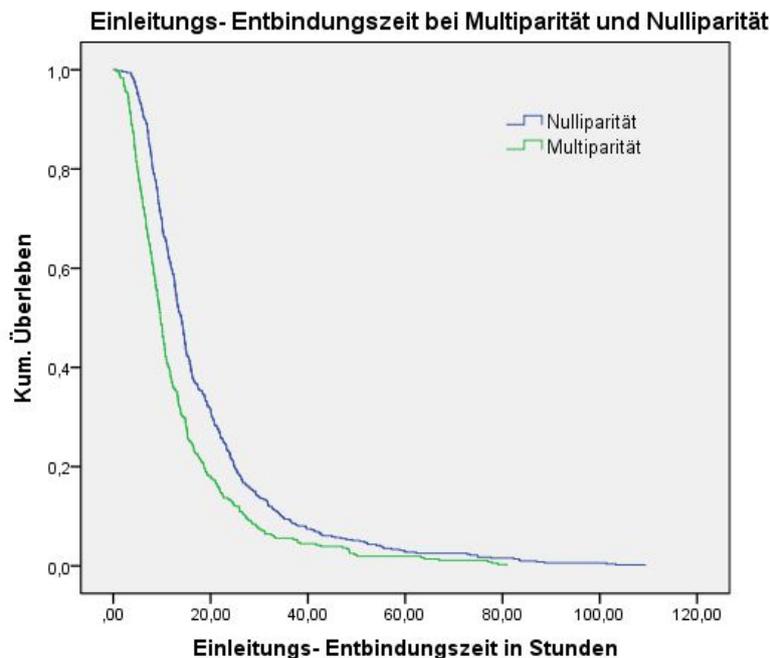


Abbildung 8 Überlebensfunktionen zur vaginalen Entbindung: Multipara vs. Nullipara

Patientinnen, denen ausschließlichen Minprostin®E2-Vaginalgel oder Oxytocin verabreicht wurde, waren signifikant häufiger mehrgebärend ($p = 0,005$; $p = 0,000$). Im Kombinationskollektiv Misoprostol + Oxytocin und der Misoprostol-Gruppe war der Anteil der Erstgebärenden signifikant höher ($p = 0,000$).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Parität [Anzahl]	0,4 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,2 ± 1,4	1,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1
	[0 - 5]	[0 - 4]	[0 - 9]	[0 - 8]	[0 - 9]	[0 - 6]	[0 - 6]

Tabelle 13 Mittlere Anzahl vorangegangener Geburten

4.1.5 Muttermundweite bei Aufnahme

Die Bestimmung der Muttermundweite bei Aufnahme der Patientinnen ergab bei 22 % 0 cm (n = 236), bei 56 % 1 cm (n = 600), bei 18 % 2 cm (n = 191) und bei 3 % 3 cm (n = 26). 1 % der Patientinnen hatten eine initiale Muttermundweite > 3 cm (Abbildung 22). Diese korrelierte negativ mit der Einleitungs-Entbindungszeit der vaginalen Geburten ($r = -0,269$, $p = 0,000$). D. h. je fortgeschrittener die Cervixdilatation bei Aufnahme der Patientin war, desto weniger Zeit wurde bis zur vaginalen Entbindung benötigt. Eine Dilatation ≥ 1 cm erhöhte die Wahrscheinlichkeit der vaginalen Entbindung innerhalb von 24 h (HR = 2,1; 95 %-KI: 1,7 - 2,6; $p = 0,000$).

Patientinnen mit größerer initialer Cervixdilatation ließen sich vermehrt in der Oxytocin-Gruppe finden ($p = 0,000$). Eine geringe Weite des Muttermundes zeigte sich in der Misoprostol-Gruppe und Misoprostol + Oxytocin-Gruppe ($p = 0,000$).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
MM- Weite [cm]	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,7	1,2 ± 0,7	2,0 ± 0,9	0,9 ± 0,7	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,8
	[0 - 3]	[0 - 3]	[0 - 3]	[0 - 5]	[0 - 5]	[0 - 3]	[0 - 3]

Tabelle 14 Mittlere Muttermundweiten bei Aufnahme der Patientinnen

4.1.6 Geburtsmodus

82 % (n = 867) der eingeleiteten Schwangeren wurden vaginal entbunden. Davon waren 83 Fälle (10 %) vaginal-operative Geburten. Per Sectiones wurden 192 Patientinnen entbunden. Dies entspricht 18 %.

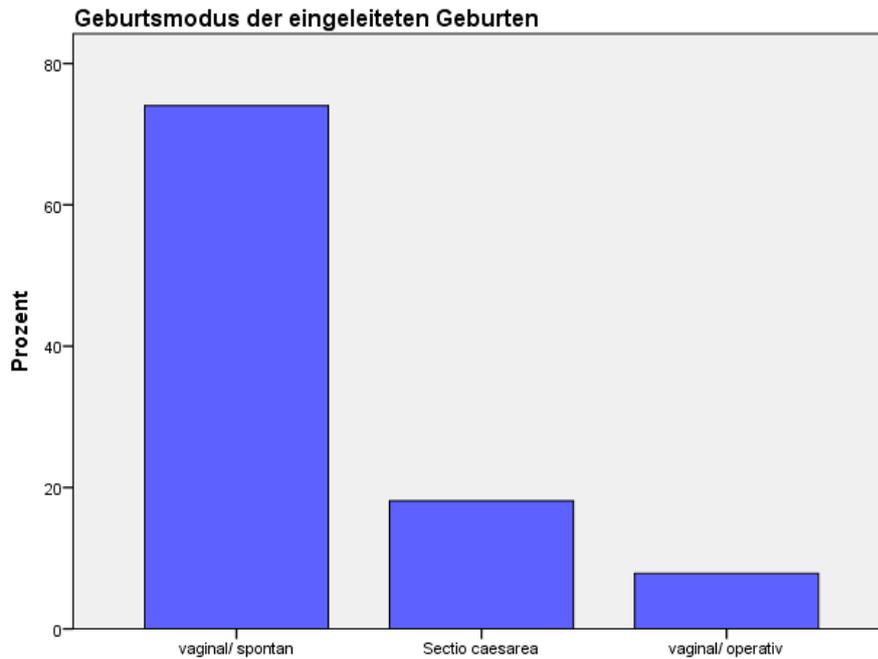


Abbildung 9 Geburtsmodi der eingeleiteten Geburten

Auf die Verteilung der Geburtsmodi in den Medikamentengruppen wird im Abschnitt 4.3 ab Seite 35 genauer eingegangen.

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Vaginal	79 %	73 %	82 %	87 %	69 %	77 %	81 %
Vaginal/op	10 %	6 %	5 %	3 %	11 %	5 %	7 %
Sectio c.	11 %	21 %	13 %	10 %	20 %	18 %	12 %

Tabelle 15 Geburtsmodi: vaginal; vaginal/ operativ; Sectio caesarea in den Medikamentengruppen

4.1.7 Kindsspezifische Daten

4.1.7.1 Apgar-Werte

Als Parameter des kindlichen Outcomes wurden von jedem Neugeborenen die Apgar-Werte nach einer, fünf und zehn Lebensminuten erfasst. Es wurde nach einem Zusammenhang des Apgar-Punktwertes nach 5 Minuten ≤ 7 und einer speziellen Medikamentengruppe gesucht. Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Des Weiteren zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Anzahl der einleitenden Maßnahmen und dem Apgar-Score nach 5 Minuten ($r = -0,83$; $p = 0,000$). Dies bedeutet, je mehr ärztliche Interventionen zur Einleitung notwendig waren,

desto geringer war der Apgar-Wert in der 5. Lebensminute. Analog dazu konnte auch eine negative Korrelation zwischen der Einleitungs-Entbindungszeit und dem Apgar-Wert der 1. und 5. Lebensminute festgestellt werden ($r = -0,152$; $r = -0,131$; $p = 0,000$). Je schneller demzufolge die vaginale Geburt erfolgte, desto höher war der Apgar-Wert postpartal. Ein Apgar-Score nach 5 Minuten < 7 ergab sich in 1,0 % aller Geburten. In dieser Studie wurden keine signifikanten Unterschiede für die Apgar-Werte zwischen den verschiedenen Gruppen nachgewiesen (Tabelle 16).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Apgar-Wert [Punktzahl]	9,2 ± 0,8	9,5 ± 0,6	9,0 ± 1,2	9,4 ± 0,8	9,0 ± 1,0	9,2 ± 0,8	9,2 ± 0,8
	[5 - 10]	[8 - 10]	[4 - 10]	[7 - 10]	[2 - 10]	[7 - 10]	[7 - 10]

Tabelle 16 Durchschnittlicher Apgar-Wert in der 5. Lebensminute nach vaginaler Entbindung

4.1.7.2 Kindliches Geburtsgewicht

Das Kindsgewicht betrug im Mittel 3370,5 g (Median = 3410 g) Das geringste Gewicht eines Neugeborenen wurde mit 1230 g und das höchste mit 5600 g angegeben. Es korrelierte dabei nicht signifikant mit der Einleitungs-Entbindungszeit ($p > 0,01$). Kinder aus der Prepidil®Gel-Gruppe waren signifikant leichter als Kinder anderer Medikamentengruppen ($p = 0,001$). In der Misoprostol + Oxytocin-/ und Misoprostol-Gruppe wurden die schwersten Kinder geboren ($p = 0,000$; $p = 0,009$) (Tabelle 17).

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel+ Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
K.-Gewicht [Gramm]	3460 ± 516	2934 ± 714	3365 ± 605	3321 ± 595	3526 ± 497	3321 ± 617	3289 ± 603
	[1860 - 4010]	[1650 - 4630]	[1230 - 4380]	[1557 - 4540]	[1866 - 4990]	[1900 - 4844]	[1850 - 4680]

Tabelle 17 mittleres Kindsgewicht in den verschiedenen Medikamentengruppen in Gramm

4.1.7.3 pH-Werte des Nabelschnurblutes

Neben den Apgar-Werten wurden auch die pH-Werte des Nabelschnurblutes ausgewertet. Ein pH-Wert zwischen 7,20 - 7,29 wurde am häufigsten (43 %) angegeben.

pH-Wert	Anzahl	Prozent
> 7,30	369	35 %
7,20 - 7,29	453	43 %
7,10 - 7,19	204	19 %
7,0 - 7,09	30	3 %
< 7,00	3	0,3 %

Tabelle 18 Verteilung der pH-Werte des Nabelschnurblutes von Neugeborenen nach Geburtseinleitung

Zwischen den verschiedenen Einleitungsgruppen konnten keine signifikanten Unterschiede, bezüglich des postpartalen pH-Wertes aus dem Nabelschnurblut der Neugeborenen, festgestellt werden.

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
pH-Wert	7,2 ± 0,3 [7,0 - 7,5]	7,3 ± 0,1 [7,1 - 7,3]	7,3 ± 0,1 [7,1 - 7,4]	7,2 ± 0,5 [7,1 - 7,5]	7,2 ± 0,1 [6,9 - 7,4]	7,3 ± 0,1 [7,0 - 7,4]	7,3 ± 0,1 [7,1 - 7,4]

Tabelle 19 pH-Werte des Nabelschnurblutes nach verschiedenen Einleitungsmethoden

4.2 Einleitungsspezifische Daten

4.2.1 Einleitungs-Entbindungs-Dauer

Die mediane Einleitungs-Entbindungszeit aller Geburten, einschließlich der Sectiones, betrug 13,3 h (Tabelle 20). Die längste gemessene Zeitspanne bis zum Eintreten der Geburt war 2,8 Tage (67 h) lang. Als kürzeste Dauer wurden 34 Minuten dokumentiert. Der Median des Einleitungs-Entbindungsintervalls betrug bei allen vaginalen Entbindungen 12,2 Stunden.

	alle Geburten n = 1059	alle vaginalen Geburten n = 867	alle Sectiones caesarea n = 192
Mittelwert in h ± SD	18,9 ± 0,6	16,5 ± 0,5	30,2 ± 2,0
[95 %-KI]	[17,8 - 20,1]	[15,5 - 17,5]	[26,0 - 34,1]
Median in h	13,3	12,2	21,2
[95 %-KI]	[12,6 - 14,0]	[11,4 - 12,9]	[17,1 - 25,3]

Tabelle 20 Einleitungs-Entbindungszeiten aller Geburten

4.2.2 Einleitungsindikationen

Als häufigste Einleitungsindikationen wurden die Terminüberschreitung (n = 380; 36 %) und der vorzeitige Blasensprung (n = 288; 27 %) erfasst. Darüber hinaus bestand in 134 Fällen eine mütterliche Indikation zur Geburtseinleitung (13 %). In 43 Fällen (4 %) wurden ein Oligohydramnion oder Polyhydramnion (Fruchtwasserveränderung) und in 90 Fällen (8,5 %) weitere kindliche Indikationen angegeben. Die Verteilung aller Einleitungsindikationen ist in Abbildung 10 dargestellt.

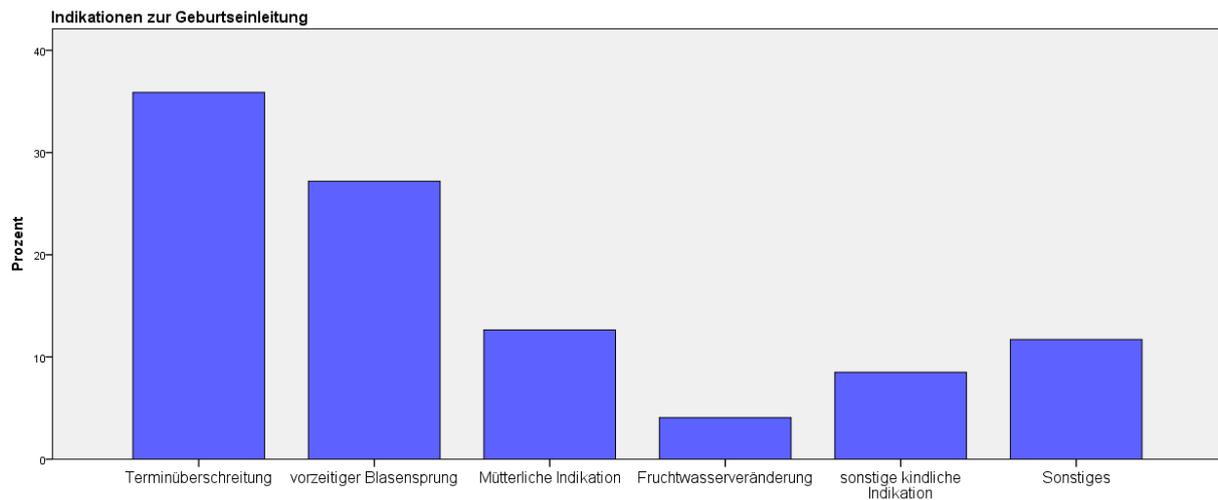


Abbildung 10 Einleitungsindikationen

Bei der Betrachtung der Einleitungs-Entbindungszeiten zeigte sich, dass Schwangere mit der Einleitungsindikation eines vorzeitigen Blasensprunges signifikant schneller vaginal entbunden werden konnten, als Schwangere mit einer Terminüberschreitung ($p = 0,000$) (Tabelle 21; Abbildung 11).

	alle vaginalen Geburten n = 867	vorzeitiger Blasensprung n = 247	Terminüberschreitung n = 312
Mittelwert in h \pm SD	16,5 \pm 0,5	11,6 \pm 0,5	17,4 \pm 0,8
[95 %-KI]	[15,5 - 17,5]	[10,5 - 12,6]	[15,9 - 18,9]
Median in h	12,2	9,4	13,2
[95 %-KI]	[11,4 - 12,9]	[8,8 - 10,0]	[12,1 - 14,3]

Tabelle 21 Einleitungs-Entbindungszeiten der häufigsten Einleitungsindikationen

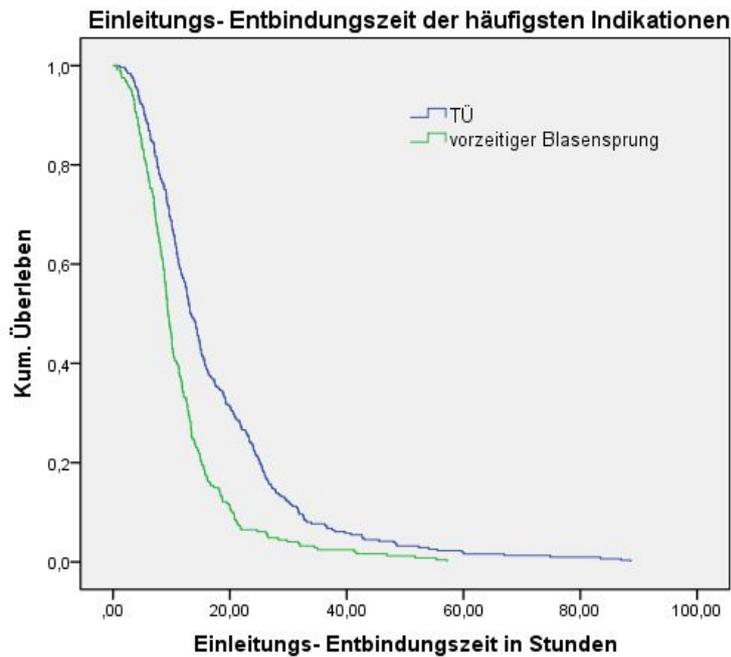


Abbildung 11 Kaplan-Meier-Schätzung zur vaginalen Entbindung: Vergleich Terminüberschreitung vs. vorzeitigem Blasensprung als Einleitungsindikation

4.2.3 Anzahl der einleitenden Maßnahmen

Die Anzahl der einleitenden Maßnahmen korrelierte positiv mit der Einleitungs-Entbindungszeit ($r = 0,429$; $p = 0,000$). D. h. je mehr Interventionen zur Einleitung notwendig waren, desto länger war die Dauer bis zur Entbindung. Bei 276 Patientinnen (32 %) führte bereits die erste einleitende Intervention zur vaginalen Geburt. Die meisten Frauen benötigten 2 Einleitungsversuche ($n = 321$, 37 %). 199 Geburten wurden mit 3 Maßnahmen eingeleitet (23 %) und weitere 56 (6,5 %) erforderten 4 Maßnahmen (Abbildung 12). Dabei ist zu beachten, dass jeder begonnene Misoprostol-Zyklus lediglich als eine Maßnahme zählte.

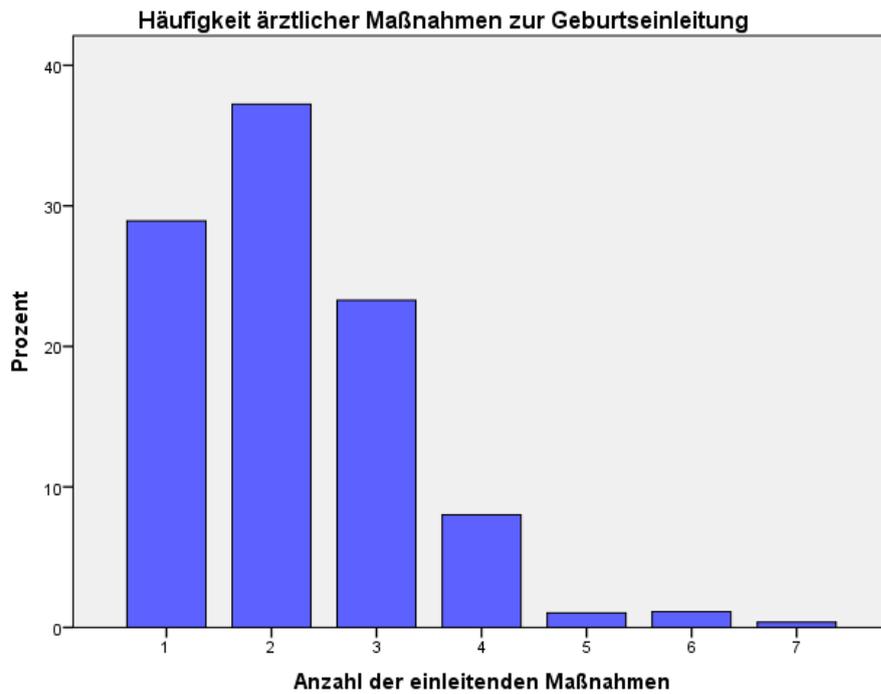


Abbildung 12 Anzahl der Einleitungsmaßnahmen

4.2.4 Tokolyse

Bei 178 Patientinnen des eingeleiteten Kollektivs (17 %) bestand im Verlauf der Geburtseinleitung die Notwendigkeit einer Tokolyse. In keiner Medikamentengruppe konnte eine signifikant erhöhte Tokolyserate festgestellt werden.

Medikament	Anzahl	Prozent
Misoprostol	35	17 %
Prepidil® Gel	6	18 %
Minprostin®E2-Vaginalgel	11	20 %
Oxytocin	7	9 %
Misoprostol + Oxytocin	40	17 %
Prepidil® Gel + Oxytocin	20	17 %
Minprostin®E2-Vaginalgel + Oxytocin	12	14 %

Tabelle 22 Tokolyserate in den Patientengruppen

4.3 Medikamentenspezifische Daten

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der ärztlichen Maßnahmen zur Geburtseinleitung, die als Erstes erfolgten. Im Weiteren wird auf die verschiedenen Interventionen im Einzelnen eingegangen.

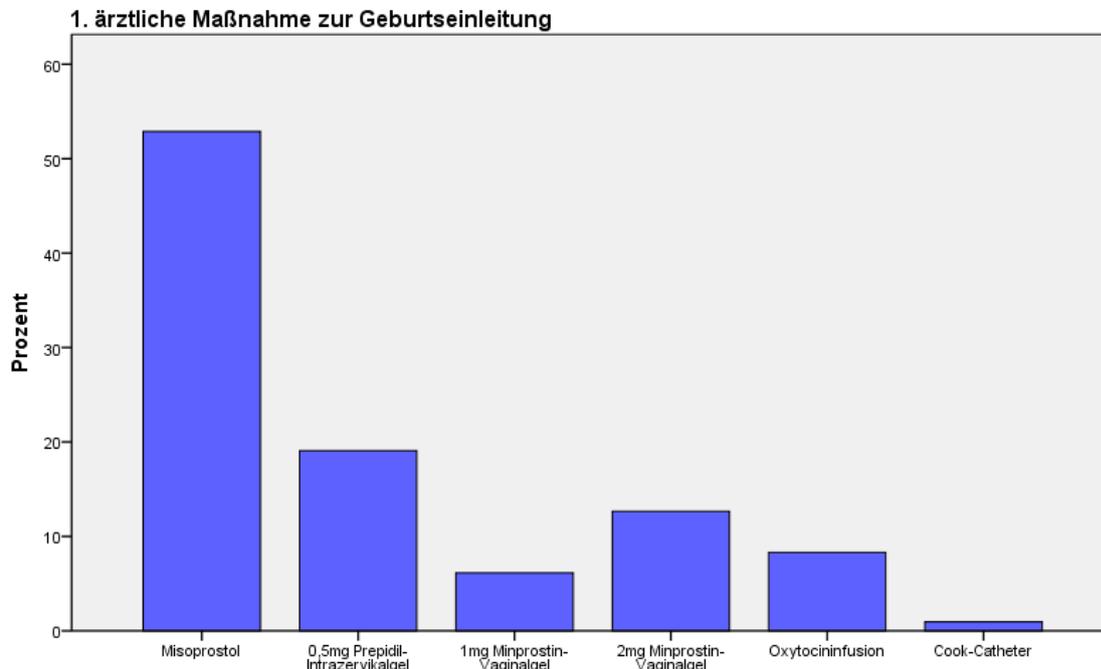


Abbildung 13 Häufigkeiten der einzelnen Medikamente als erste Intervention

4.3.1 Prostaglandin E₁-Derivat

Misoprostol war das am häufigsten verwendete Einleitungsmedikament. Es wurde bei 560 Schwangeren als erste Einleitungsintervention angewendet (53 %). Bei diesen 560 Patientinnen erfolgte in 83 % der Fälle ($n = 467$) eine vaginale Geburt. Die Einleitungs-Entbindungszeit war in dieser Gruppe allerdings signifikant verlängert ($p = 0,000$) (Abbildung 14). Patientinnen, deren Einleitung ausschließlich mit Misoprostol erfolgte ($n = 201$; 19 %), konnten in 89 % über den vaginalen Geburtsweg entbunden werden (Tabelle 15, Seite 29). Im Median dauerte dies 12 h und im Mittel $14,5 \pm 0,6$ Stunden (Tabelle 23). Frauen der Misoprostol-Gruppe hatten außerdem signifikant seltener eine Schnittentbindung ($p = 0,002$). Es konnte in der Misoprostol-Gruppe, verglichen zum Gesamtkollektiv, eine höhere Wahrscheinlichkeit für die vaginale Entbindung innerhalb von 24 h festgestellt werden (HR = 1,3; 95 %-KI: 1,1 - 1,6; $p = 0,003$). 44 % der Patientinnen des Misoprostol-Kollektivs konnten innerhalb von 12 Stunden und 81 % innerhalb von 24 h vaginal entbunden werden. Dabei wiesen die Patientinnen eine signifikant längere Schwangerschaftsdauer auf, waren häufiger Nullipara und zeigten eine geringere Muttermundsweite bei Aufnahme. Auch das mittlere Geburtsgewicht der Kinder lag signifikant über dem durchschnittlichen Wert anderer Gruppen

(Tabelle 11, Seite 26; Tabelle 13, Seite 28; Tabelle 14, Seite 28; Tabelle 17 Seite 30). Tabelle 23 fasst Parameter dieser Gruppe zusammen.

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs- Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD [10,9 - 13,5]
29,3 ± 5,6	39,6 ± 1,8	0,4 ± 0,1	1,0 ± 0,6	44 %	81 %	14,5 ± 0,6	12,2
[17 - 44]	[33 - 41]	[0 - 5]	[0 - 3]			[13,3 - 15,5]	[10,9 - 13,5]

Tabelle 23 ausgewählte Parameter der Misoprostol-Gruppe

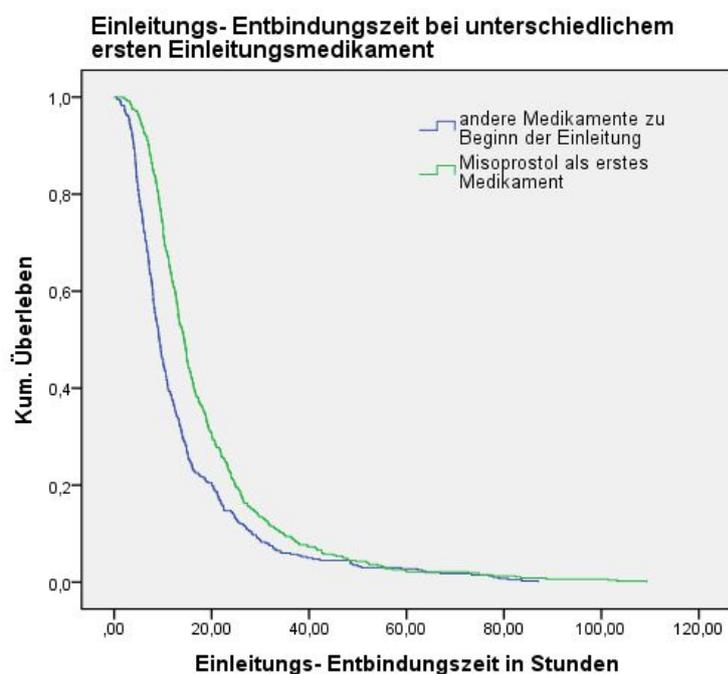


Abbildung 14 Kaplan-Meier-Schätzung zur vaginalen Entbindung: Vergleich Misoprostol vs. andere Medikation zu Beginn der Einleitung

4.3.2 Prostaglandin E₂-Derivate

4.3.2.1 Prepidil®Gel

Im Patientenkollektiv erhielten 202 (19 %) Patientinnen intracervikal appliziertes Prepidil®Gel in 0,5 mg Dosierung als erstes Einleitungsmedikament. Bei 34 Frauen wurde Prepidil®Gel ausschließlich verwendet. 27 dieser Patientinnen konnten vaginal entbunden werden (79 %). Dafür benötigten die Schwangeren im Durchschnitt eine Zeit von $8,4 \pm 0,8$ h (Median: 7,5 h) (Tabelle 24). Diese Gruppe zeigte mit 21 % die höchste Sectio-Rate (Tabelle 15, Seite 29). Dennoch konnte kein statistischer Zusammenhang festgestellt werden. In der Prepidil®-Gruppe, ließ sich verglichen zum Gesamtkollektiv,

eine höhere Chance für die vaginale Entbindung innerhalb von 24 h feststellen (HR = 1,6; 95%-KI: 1,3 - 1,9; p = 0,000). Bei 65 % der Patientinnen, erfolgte innerhalb von 12 h eine vaginale Entbindung. Innerhalb von 24 h hatten 79 % eine vaginale Geburt. Einzig statistisch auffälliger Patientenparameter, war ein niedriges Kindsgewicht (p = 0,001) (Tabelle 17, Seite 30).

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs-Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD
29,4 ± 5,2	38,3 ± 2,7	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,7	65 %	79 %	8,4 ± 0,8	7,5
[18 - 41]	[32 - 41]	[0 - 4]	[0 - 3]			[6,9 - 10]	[4,2 - 10,8]

Tabelle 24 ausgewählte Parameter der Prepidil®-Gruppe

4.3.2.2 Minprostin®E2-Vaginalgel

199 Schwangeren (19 %) wurde Minprostin®E2-Vaginalgel als erstes Medikament zur Geburtseinleitung appliziert. Bei 55 Patientinnen wurde auch im Verlauf kein anderes Medikament verwendet. Es wurden 13 % (n = 7) dieses Kollektivs mittels Sectio caesarea entbunden (Tabelle 15, Seite 29). Die durchschnittliche EE-Zeit betrug 5,3 ± 0,3 h (Median: 5,3 h). 87 % der Patientinnen konnten innerhalb von 12 h vaginal entbunden werden (Tabelle 25). Die Chance auf eine vaginale Entbindung in den folgenden 24 h nach Einleitung war auch in dieser Gruppe erhöht (HR = 1,8; 95 %-KI: 1,7 - 2,0; p = 0,000). Statistisch auffällige Werte waren außerdem das höhere mütterliche Alter (Tabelle 8, Seite 24) und die signifikant höhere Graviddität und Parität der Patientinnen (Tabelle 11, Seite 26; Tabelle 13, Seite 28).

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs-Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD
31,8 ± 5,2	39,2 ± 1,8	1,2 ± 1,4	1,2 ± 0,7	87 %	87 %	5,3 ± 0,3	5,3
[19 - 42]	[32 - 41]	[0 - 9]	[0 - 3]			[4,7 - 5,9]	[5,0 - 5,5]

Tabelle 25 ausgewählte Parameter der Minprostin®-Gruppe

4.3.3 Oxytocin

Bei 88 Patientinnen (8 %) wurde die intravenöse Oxytocintherapie als erstes Einleitungsverfahren gewählt und bei 78 ausschließlich fortgeführt. In 70 Fällen erfolgte eine vaginale Geburt (90 %). 82 % der Patientinnen konnten innerhalb von 12 h vaginal entbunden werden und 85 % innerhalb von 24 h. Die Einleitungs-Entbindungszeit betrug dabei im Mittel 6,9 ± 0,7 h und im Median 5 Stunden

(Tabelle 26). In dieser Gruppe konnte damit die kürzeste mediane EE-Zeit festgestellt werden. Auch in diesem Kollektiv war die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Geburtseinleitung im Vergleich zum Gesamtkollektiv erhöht (HR = 1,4; 95 %-KI: 1,4 - 1,5; p = 0,000). Statistisch signifikant zeigten sich hier die höhere Gravidität und Parität, sowie die mittlere Muttermundweite bei Aufnahme der Patientin (Tabelle 11, Seite 26; Tabelle 13, Seite 28; Tabelle 14, Seite 28).

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs-Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD
[Jahre]	[Wochen]	[Anzahl]	[cm]	[%]	[%]		
29,8 ± 6,0	39,0 ± 2,2	1,4 ± 0,2	2,0 ± 0,9	82 %	85 %	6,9 ± 0,7	5,0
[18 - 44]	[31 - 41]	[0 - 8]	[0 - 5]			[5,5 - 8,4]	[4,1 - 5,9]

Tabelle 26 ausgewählte Parameter der Oxytocin-Gruppe

4.3.4 Cook®-Doppelballonkatheter

In 10 Fällen wurde die Geburt mit einem Cook®-Katheter eingeleitet. Bei lediglich einer Patientin führte der Einsatz direkt zur vaginalen Entbindung. 9 benötigten weitere medikamentöse Interventionen.

Folgende Tabelle und Abbildung fassen die Einleitungs-Entbindungsintervalle der zuvor erwähnten Medikamentengruppen zusammen.

	Misoprostol	Prepidil Gel	Minprostin Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil Gel + Oxytocin	Minprostin Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
EE-Zeit ± SD (Mittelwert)	14,5 ± 0,6 [13,3 - 15,5]	8,4 ± 0,8 [6,9 - 10,0]	5,3 ± 0,3 [4,7 - 5,9]	6,9 ± 0,7 [5,5 - 8,4]	20,4 ± 0,9 [18,7 - 22,1]	11,5 ± 1,0 [9,6 - 13,3]	15,6 ± 1,4 [13,0 - 18,3]
EE-Zeit (Median)	12,2 [10,9 - 13,5]	7,5 [4,2 - 10,8]	5,3 [5,0 - 5,5]	5,0 [4,1 - 5,9]	16,7 [14,6 - 18,8]	9,0 [8,5 - 9,6]	13,0 [10,8 - 15,1]

Tabelle 27 Übersichtstabelle zu den Einleitungs-Entbindungszeiten der Medikamentengruppen

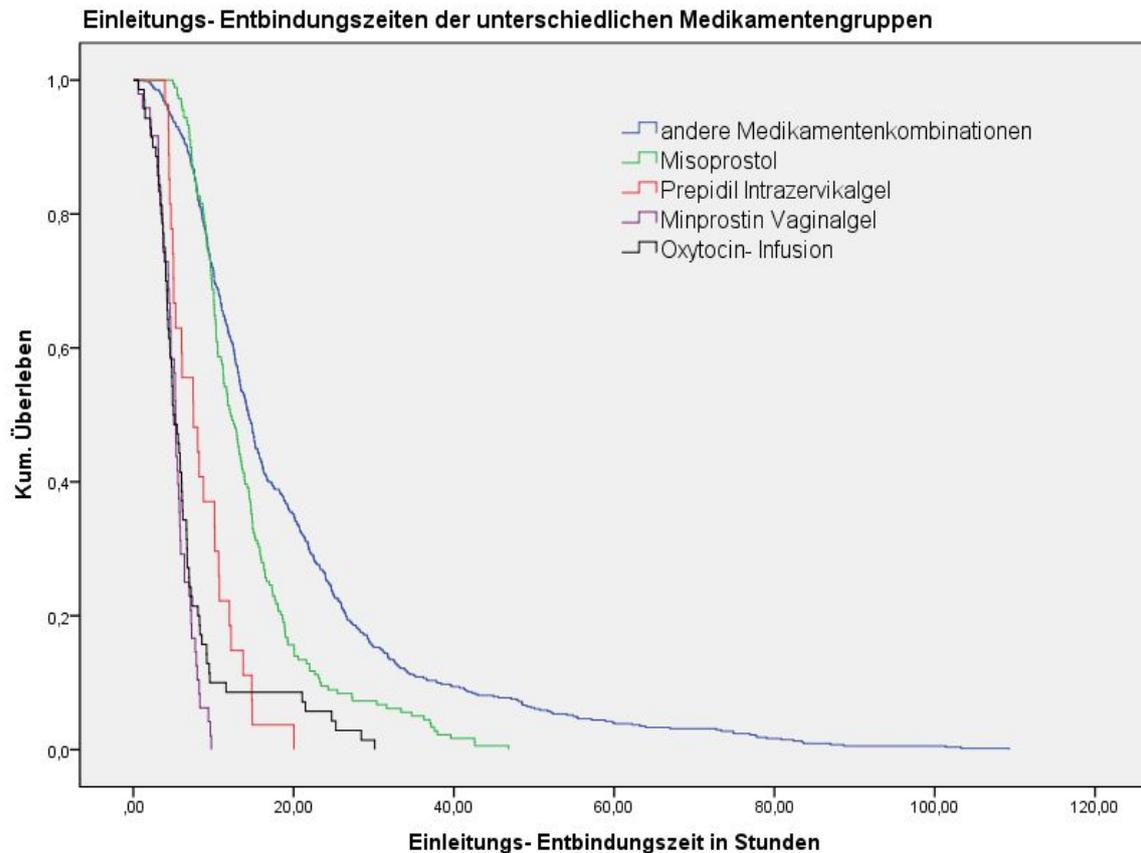


Abbildung 15 Kaplan-Meier-Schätzung zur vaginalen Entbindung aller Einzelmedikament-Gruppen

4.3.5 Medikamentenkombinationen

Die Kombination von Misoprostol und Oxytocin wurde bei 241 Patientinnen (23 %) angewendet. Davon konnten 193 Patientinnen (80 %) vaginal entbunden werden. Im Mittel war die EE-Zeit $20,4 \pm 0,9$ h lang (Median: 16,7 h). Wenn diese Medikamenten-Kombination verwendet wurde, war die Wahrscheinlichkeit für eine vaginale Entbindung innerhalb von 24 h verringert (HR = 0,9; 95 %-KI: 0,9 - 0,9; $p = 0,000$). Innerhalb dieser Gruppe hatten 18 % der Schwangeren nach 12 h vaginal entbunden. Nach 24 h waren es 59 %. Auffällig war außerdem, dass Patientinnen dieser Kombinationsgruppe ein signifikant höheres Gestationsalter zeigten, häufig Erstgravida und Nullipara waren und eine geringe initiale Muttermundsweite aufwiesen. Auch das Geburtsgewicht der Kinder war signifikant erhöht.

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs-Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD
[Jahre]	[Wochen]	[Anzahl]	[cm]	[%]	[%]		
29,0 ± 5,5	39,7 ± 1,7	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,7	18 %	59 %	20,4 ± 0,9	16,7
[15 - 49]	[32 - 42]	[0 - 9]	[0 - 5]			[18,7 - 22,1]	[14,6 - 18,8]

Tabelle 28 ausgewählte Parameter der Gruppe: Misoprostol + Oxytocin

Das intracervikal applizierte Prepidil®Gel wurde mit Oxytocin in 117 Fällen (11 %) kombiniert eingesetzt. Bei 21 Patientinnen erfolgte daraufhin eine Sectio caesarea (18 %). Die Dauer zwischen erster Einleitung und vaginaler Entbindung betrug durchschnittlich 11,5 ± 1,0 Stunden (Median: 9 h). 62 % der Frauen konnten innerhalb der ersten 12 h nach Einleitung vaginal entbunden werden und 75 % nach 24 h. Unter dieser Medikamentenfolge, war die Chance auf eine vaginale Geburt innerhalb von 24 h leicht erhöht (HR = 1,1; 95 %-KI: 1,1 - 1,1; p = 0,000).

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs-Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD
[Jahre]	[Wochen]	[Anzahl]	[cm]	[%]	[%]		
29,0 ± 5,5	38,7 ± 2,1	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,6	62 %	75 %	11,5 ± 1,0	9,0
[16 - 45]	[33 - 42]	[0 - 6]	[0 - 3]			[9,6 - 13,3]	[8,5 - 9,6]

Tabelle 29 ausgewählte Parameter der Gruppe: Prepidil® Gel + Oxytocin

87 Geburten (8 %) wurden mit Minprostin®E₂-Vaginalgel und Oxytocin eingeleitet. 77 Frauen konnten vaginal entbinden (88 %). Von der ersten Medikamentenapplikation bis zur vaginalen Geburt vergingen im Schnitt 15,6 ± 1,4 Stunden (Median: 13 h). Innerhalb von 12 h nach dem ersten Einleitungsversuch konnten 39 % und nach 24 h 76 % der Schwangeren vaginal entbunden werden. Für Patientinnen dieser Medikamentengruppe ergab sich statistisch eine Chancengleichheit zum gesamten eingeleiteten Kollektiv innerhalb von 24 h vaginal zu entbinden (HR = 1,0; 95 %-KI: 1,0 - 1,1; p = 0,3).

Alter der Mutter	Gestationsdauer	Parität	MM-weite	Vaginale Geburt ≤ 12 h	Vaginale Geburt ≤ 24 h	Einleitungs-Entbindungszeit	
						Mittelwert ± SD [h] [95 %-KI]	Median ± SD
[Jahre]	[Wochen]	[Anzahl]	[cm]	[%]	[%]		
29,0 ± 5,3	39,0 ± 1,8	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,8	39 %	76 %	15,6 ± 1,4	13,0
[17 - 41]	[33 - 41]	[0 - 6]	[0 - 3]			[13,0 - 18,3]	[10,8 - 15,1]

Tabelle 30 ausgewählte Parameter der Gruppe: Minprostin®Vaginalgel + Oxytocin

Die folgenden Übersichten zeigen die Ergebnisse der Cox-Regression in tabellarischer und graphischer Darstellung.

(Die Hazard Ratio (HR) stellt dabei die Chance einer Patientin der entsprechenden Medikamentengruppe dar, innerhalb von 24 h vaginal entbunden zu werden. HR = 1 bedeutet, dass es keinen Chancen-Unterschied im Vergleich zum Gesamtkollektiv gibt. HR > 1 weist auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit hin und HR < 1 zeigt eine geringere Chance, verglichen zum Gesamtkollektiv, eine erfolgreiche Geburtseinleitung zu erfahren.)

	Anzahl	HR	95 %-KI	p
Misoprostol	201	1,3	1,1 - 1,6	0,003
Prepidil®Gel	34	1,6	1,3 - 1,9	0,000
Minprostin®E2-Vaginalgel	55	1,8	1,7 - 2,0	0,000
Oxytocin	78	1,4	1,4 - 1,5	0,000
Misoprostol + Oxytocin	241	0,9	0,9 - 0,9	0,000
Prepidil®Gel + Oxytocin	117	1,1	1,1 - 1,1	0,000
Minprostin® + Oxytocin	87	1,0	1,0 - 1,1	0,3

Tabelle 31 Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression

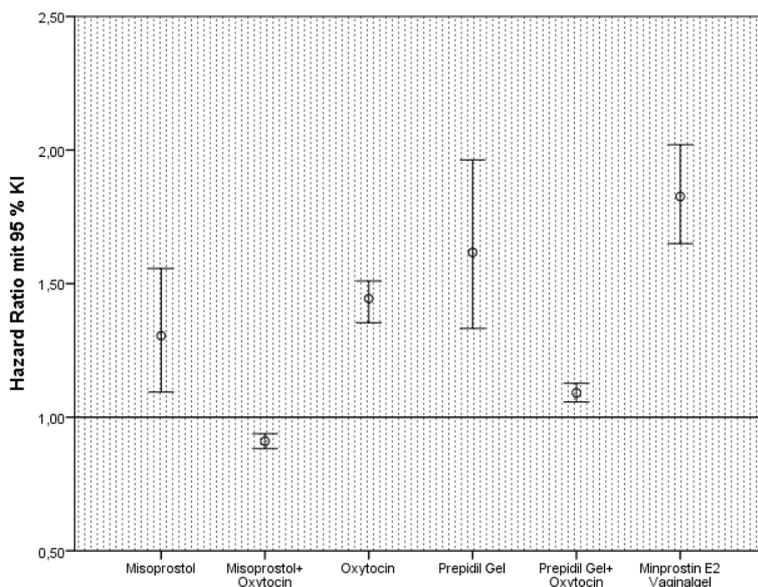


Abbildung 16 Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall

4.4 Die frustrane Einleitung

Eine frustrane Einleitung lag vor, wenn nicht innerhalb von 24 h nach Einleitung eine vaginale/vaginal-operative Geburt auftrat. Bei ca. einem Drittel der Patientinnen war dies der Fall ($n = 352$) (Abbildung 17). 74 % dieser Patientinnen waren erstgebärend und hatten eine geringere initiale Muttermundsweite, verglichen zum gesamten Einleitungskollektiv ($p = 0,000$). Der Apgar-Wert nach 5 Minuten lag signifikant unter dem Vergleichswert des Gesamtkollektivs ($p = 0,000$).

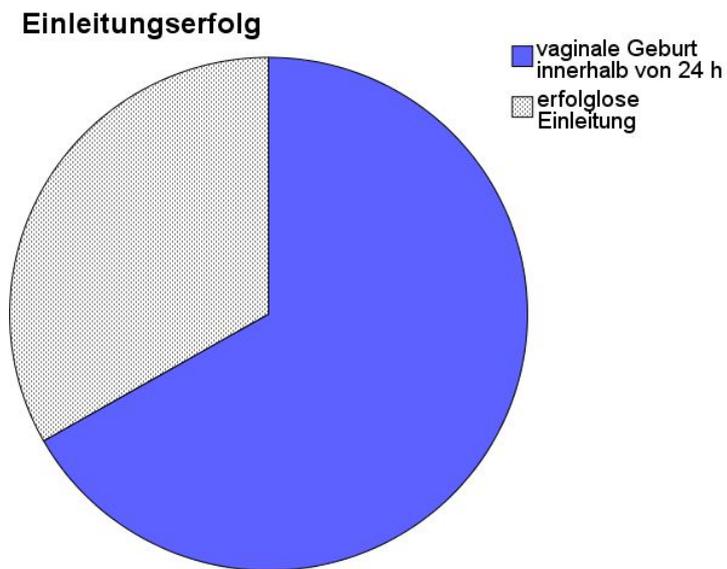


Abbildung 17 Einleitungserfolg

5. Diskussion

5.1 Zielstellung und Grenzen

Ziel dieser retrospektiven Studie war es, durch eine qualitätssichernde Analyse die Geburtseinleitung des Universitätsklinikums Leipzig zu evaluieren und die gewonnenen Ergebnisse in der klinikinternen Schwangerenberatung sowie zur Optimierung der Verfahrensweisen einsetzen zu können. Es wurde ein heterogenes Kollektiv untersucht, in dem alle Einleitungsmethoden individualisiert angewendet wurden. Im Rahmen dieser Studie konnte aus ethischen und methodischen Gründen keine unabhängige Kontrollgruppe (gleiche Ausgangssituation → Placebogabe) gebildet werden. Während qualitätssichernde Prozesse sehr genau nachvollzogen werden konnten, werden für die detaillierte Analyse einzelner Einleitungsmethoden weitere Studien empfohlen.

5.2 Klinische Daten des Patientenkollektivs

Individuelle patientenbezogene Faktoren nehmen Einfluss auf den Geburtsverlauf. In der vorliegenden Arbeit wurden diese identifiziert und bzgl. ihrer Effektstärke verglichen. Das *mütterliche Alter* zeigte sich in dieser Studie nicht als signifikanter Einflussfaktor auf die Einleitungs-Entbindungszeit ($p = 0,03$). Auch bei der getrennten Betrachtung bei Nulliparae und Multiparae konnte kein signifikanter Einfluss des Alters festgestellt werden ($p = 0,4$; $p = 0,5$). In den Medikamentengruppen fiel ein höherer Altersdurchschnitt bei Minprostin®E₂-Vaginalgel-Anwendung auf ($p = 0,002$). Damit einhergehend, dass ein höherer Anteil von Multiparae in dieser Gruppe zu finden war ($p = 0,004$). Der Faktor „Alter“ wird in der Literatur als negativer Effektor für den Einleitungserfolg diskutiert. So konnten Crane und auch Frederiks zeigen, dass ältere Patientinnen ein höheres Risiko für eine frustrane Einleitung hatten (Crane et al. 2004; Frederiks et al. 2012). Laut einer Metaanalyse mit mehr als 4 Millionen Geburten sei das relative Risiko für eine Schnittentbindung bereits bei 30 - 34 jährigen Patientinnen erhöht und ab ≥ 40 Jahren, unabhängig von der Parität, am höchsten (Mularz u. Gutkin 2014). Die betrachtete Altersspanne scheint dabei entscheidenden Einfluss auf das Ergebnis zu haben. So zeigte eine andere Studie, dass bei Müttern < 18 und ≥ 18 Jahren, kein Unterschied des Geburtsfortschritts zu erwarten war (McPherson et al. 2014). Trotz der widersprüchlichen Literaturergebnisse deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass das mütterliche Alter allein (unabhängig von der Parität) kaum Einfluss auf den Geburtsverlauf nach Einleitung hat. Es ergibt sich die Überlegung, dass andere Faktoren, die mit einem höheren Alter assoziiert sein können, den Einleitungserfolg beeinflussen. So konnten Morgan et al. z. B. die Abhängigkeit des Geburtsmodus vom körperlichen Aktivitätslevel zeigen (Morgan et al. 2014).

In der Literatur zeigte sich das *Gestationsalter* als signifikanter Einflussfaktor auf den Einleitungserfolg (Wing et al. 2002; Feghali et al. 2014; Verhoeven et al. 2013). In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Effekt für Schwangerschaften bis 40 + 0 SSW festgestellt werden. Es wurde aber deutlich, dass ab der 41. SSW die Chancen für eine erfolgreiche Einleitung verringert waren (HR = 0,8; 95 %-KI: 0,7 - 0,9; p = 0,000). Das Gestationsalter war in der Misoprostol + Oxytocin-Kombinationsgruppe und im Misoprostol-Kollektiv signifikant höher, als in anderen Gruppen (p = 0,000 bzw. p = 0,003). Diese Gruppen waren häufiger mit der Indikation - Terminüberschreitung - assoziiert (p = 0,000; p = 0,007).

In dieser Untersuchung waren 62 % der eingeleiteten Patientinnen Nullipara. Im Bundesdurchschnitt waren ca. 50 % der Mütter erstgebärend (AQUA-Institut 2015). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Geburtseinleitung vermehrt mit einer Nulliparität assoziiert sein könnte. *Gravidität und Parität* stellten sich als starke Einflussfaktoren für die Einleitungs-Entbindungszeit heraus (p = 0,000). So war die Wahrscheinlichkeit für eine vaginale Entbindung innerhalb von 24 h, bei Mehrgebärenden signifikant erhöht und die Anzahl vorheriger Schwangerschaften/Geburten korrelierte negativ mit der Dauer bis zur vaginalen Entbindung (r = -0,254; p = 0,000) (HR = 1,8; 95 %-KI: 1,5 - 2,1; p = 0,000). Die mittlere Zeit bis zur vaginalen Entbindung war bei Erstgebärenden ca. 5 h länger als bei Mehrgebärenden. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass eine Multiparität in 84 % der Fälle mit einer initialen Muttermundsweite ≥ 1 cm assoziiert war und dies ebenfalls großen Effekt auf die EE-Zeit hatte. In der Literatur bestätigten zahlreiche Studien unsere Ergebnisse zum Einfluss der Parität auf den Einleitungserfolg (Gokturk et al. 2014; Crane et al. 2004). So zeigte eine Metaanalyse mit 7000 Patientinnen eine deutlich verlängerte Geburtsdauer bei Erstgebärenden. Bei Nulliparae war außerdem die Rate an Sectiones erhöht (Neal et al. 2010). Peregrine et al. gab die Parität als einen der akkuratesten Parameter zur Beurteilung des Risikos für eine Schnittentbindung an (Peregrine et al. 2006). Diese Aussage kann die vorliegende Arbeit bekräftigen. So war die Rate an Sectiones der Nulliparae doppelt so hoch, wie die der Multiparae (22 % vs. 11 %, p = 0,000). Mularz und Kalogiannidis et al. verdeutlichten, dass insbesondere ältere Erstgebärende (≥ 35 Jahre) ein erhöhtes Risiko für verlängerte Geburten und Schnittentbindungen haben (Kalogiannidis et al. 2011; Mularz u. Gutkin 2014). In den Gruppen: Minprostin®E2-Vaginalgel und Oxytocin zeigten sich die signifikant höchsten Anzahlen vorheriger Geburten (p = 0,000) und auch die kürzesten Einleitungs-Geburtsintervalle. Zu erklären wäre dies damit, dass beide genannten Einleitungsverfahren für reifere Cervixbefunde empfohlen werden, die tendenziell häufiger mit Multiparität einhergehen (p = 0,08). Im Kombinationskollektiv: Misoprostol + Oxytocin und der Misoprostol-Gruppe traten die geringsten durchschnittlichen Paritäts-Werte (p = 0,000) und auch die längsten Einleitungs-Geburtsintervalle auf.

Die *mittlere Muttermundsweite* bei Aufnahme der Patientinnen betrug deutschlandweit bei 56 % der Frauen 0 - 2 cm (AQUA-Institut 2015). Im eingeleiteten Kollektiv des Universitätsklinikums waren es

97 %. So scheint eine Geburtseinleitung vielfach mit einer geringen initialen Cervixdilatation verbunden zu sein. Bereits in den 90er Jahren war bekannt, dass die cervikale Dilatation unter den Cervix-Parametern, den größten prädiktiven Wert für den Einleitungserfolg hat (Williams et al. 1997; Watson et al. 1996). Auch in späteren Studien zeigten der Bishop-Score bzw. der Cervixbefund gute Vorhersageeigenschaften (Crane et al. 2004; Gokturk et al. 2014; Baños et al. 2015). Im Gegensatz dazu wurde in einer Metaanalyse mit 13.757 Patientinnen deutlich, dass der Bishop-Score an sich ein wenig geeigneter Parameter für die Vorhersage des Einleitungserfolges ist (Kolkman, Diny G E et al. 2013). Problematisch erwies sich insbesondere die Prognose bei niedrigem Bishop-Score. Bei Werten ≥ 9 konnten dagegen 96 % der Patientinnen vaginal entbunden werden. Ein reifer Cervixbefund kommt in einem Kollektiv mit Indikation zur Einleitung jedoch seltener vor. Die Autoren der genannten Studie schlussfolgerten, dass ab einem Cut-off-Wert von 4, 5, oder 6 keine prädiktive Relevanz bzgl. der Schnittentbindung mehr besteht (Kolkman, Diny G E et al. 2013). Anzumerken ist an dieser Stelle, dass hier nur der Bishop-Score als Ganzes, nicht aber dessen Komponenten einzeln betrachtet wurden. In der vorliegenden Studie erwies sich die Muttermundsweite bei Aufnahme der Patientin, analog zu den Ergebnissen von Crane et al., als starker Effektor auf das Einleitungs-Geburtsintervall. Eine Dilatation ≥ 1 cm erhöhte die Chance der vaginalen Entbindung innerhalb von 24 h stark (HR = 2,1; 95 %-KI: 1,7 - 2,6; $p = 0,000$). Je fortgeschrittener die Muttermundseröffnung bei Aufnahme war, desto schneller erfolgte die vaginale Geburt ($r = -0,269$, $p = 0,000$). In der Oxytocin-Gruppe, war die Dilatation größer, als in anderen Gruppen ($p = 0,000$). Dieses Ergebnis ist von den Leitlinien zur Oxytocin-Anwendung beeinflusst (UpToDate® 2015). Nach diesen sollte Oxytocin nicht bei unreifem Cervixbefund eingesetzt werden, was im Universitätsklinikum leitliniengerecht realisiert wurde. Neben anderen Faktoren hat das Ausmaß der cervikalen Dilatation einen hohen prädiktiven Wert für den Erfolg der Oxytocin-Anwendung (Satin et al. 1992). In der Misoprostol-Gruppe und auch der Misoprostol + Oxytocin-Gruppe wurde eine geringere initiale Weite des Muttermundes festgestellt ($p = 0,002$; $p = 0,01$). Bei der Analyse fiel auf, dass im Universitätsklinikum Leipzig nicht der international angewendete Bishop-Score ermittelt wurde. Die AWMF-Leitlinien orientieren aber die Indikationsstellung der Medikamente an diesem, sodass es erwägenswert erscheint, den Bishop-Score zusätzlich zur Muttermundsweite in die Dokumentation aufzunehmen. Obwohl der Vorhersagewert durch ihn nicht präzisiert werden könnte, ergäbe sich im Rahmen der evidenzbasierten Medizin eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Das *Kindsgewicht* zeigte sich in dieser Untersuchung entgegen der Studien von Crane et al. nicht als Einflussfaktor auf den Einleitungserfolg. Dass Kinder aus der 0,5 mg Prepidil®-Gruppe leichter waren ($p = 0,001$), könnte sich mit dem tendenziell etwas niedrigeren Gestationsalter in dieser Gruppe erklären lassen. In der Misoprostol- und Kombinationsgruppe: Misoprostol + Oxytocin, waren die

Kinder signifikant schwerer ($p = 0,009$; $p = 0,000$). Dies hängt am ehesten mit der vermehrten Assoziation von Terminüberschreitungen zusammen.

Zur Einschätzung des kindlichen Outcomes wurden die *Apgar-Werte nach 5 Minuten* und die *pH-Werte des Nabelschnurblutes* analysiert. Auffällig war dabei, dass der Apgar-Wert umso höher war, je weniger einleitende Maßnahmen vorgenommen wurden und je kürzer demnach das Einleitungs-Geburtsintervall war ($r = -0,83$; $r = -0,131$; $p = 0,000$). Ein Apgar-Wert nach 5 Minuten < 7 ergab sich in 1,0 % aller Geburten ($n = 12$). Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Bundesdurchschnitt von 1,2 % (AQUA-Institut 2015). In unserer Studie zeigten sich weder für die Apgar- noch pH-Werte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein niedriger Apgar-Wert ist bei Kindern, ohne kongenitale Malformation, am ehesten auf eine Asphyxie unter der Geburt zurückzuführen. Dies ist in der Regel auch mit niedrigeren pH-Werten assoziiert (Hogan et al. 2007). In einer Metaanalyse aus Schweden mit mehr als einer Million Neugeborenen, zeigten sich u. a. Nulliparität, höheres mütterliches Alter und hohes Kindsgewicht als signifikante Risikofaktoren für einen 5-Minuten-Apgar-Wert < 7 (Thorngren- Jerneck 2001). Das Auftreten niedriger Apgar-Werte, sei außerdem bei Multiparae wahrscheinlicher, wenn schon bei der ersten Geburt geringe Werte verzeichnet wurden (Ensing et al. 2014). Die Ursachen für das Auftreten geburtlicher Asphyxien und assoziierten niedrigen Apgar-Werten sind vielfältig (Ladfors et al. 2002). Sicher ist aber, dass die Geburtseinleitung in engem Zusammenhang mit dem kindlichen Outcome steht.

5.3 Einleitungsspezifische Daten

Im Jahr 2014 wurden in Deutschland 61 % aller Kinder spontan geboren, 30 % per Schnittentbindung und 7,0 % vaginal-operativ (AQUA-Institut 2015). 74 % der Kinder unseres eingeleiteten Kollektivs konnten spontan vaginal geboren werden. Knapp 8 % wurden per Vakuumentextraktion oder Forceps geboren und bei 18 % erfolgte eine Schnittentbindung. Insbesondere der hohe Prozentsatz spontan-vaginaler Entbindungen spricht für ein erfolgreiches Einleitungsmanagement des Universitätsklinikums in Leipzig.

Die *Einleitungs-Entbindungszeit* galt für diese Untersuchung als wichtigster Parameter zur Evaluierung der Effektivität verschiedener Einleitungsmethoden. Sie war für alle Geburten, einschließlich Sectiones, im Median 13,3 h lang. Vom ersten Einleitungsversuch bis zur vaginalen Entbindung vergingen im Median 12,2 Stunden. Die Einleitungszeit beeinflusst neben dem klinischen Outcome auch das subjektive Outcome der Mutter. So wurde von 40 % der Schwangeren einer Studie, die Einleitungszeit als der wichtigste Faktor genannt, den sie beeinflussen wollen würden, wenn in der nächsten Schwangerschaft eine Geburtseinleitung erneut notwendig wäre (Shetty et al. 2005).

Als häufigste *Einleitungsindikation* wurde die Terminüberschreitung in der vorliegenden Studie ermittelt (n = 380; 36 %). Im Jahr 2014 war sie mit 31,9 % auch deutschlandweit die häufigste Einleitungsindikation (AQUA-Institut 2015). Die zweithäufigste Indikation war der vorzeitige Blasensprung (n = 288; 27 %). Dieser steht im nationalen und internationalen Vergleich an selber Stelle der Indikationsreihenfolge. In Deutschland war er mit 24,2 %, nach der Terminüberschreitung ähnlich oft vertreten, wie in der vorliegenden Studie (AQUA-Institut 2015). Risikofaktoren für Terminüberschreitungen stellen mütterliches Übergewicht, Nulliparität und höheres mütterliches Alter dar. Zu diesen Ergebnissen kam eine schwedische Analyse, mit über einer Millionen Schwangerschaften aus dem Geburtenregister (Roos et al. 2010). Bei beiden Indikationen ergab die Einleitung der Geburt ein verbessertes perinatales Ergebnis im Vergleich zum abwartenden Verhalten. Sowohl die perinatale Mortalität als auch die Sectio-Häufigkeit konnte durch Einleitung bei Terminüberschreitung verringert werden (Gülmezoglu et al. 2012). Geburtsintervalle nach vorzeitigem Blasensprung waren im Vergleich zum abwartenden Verhalten, stark verkürzt (13 h vs. 22 h). Auch das Risiko für maternale und fetale Infektionen schien durch die Einleitung verringert zu werden (Shah u. Doshi 2012; Dare et al. 2006). Der vorzeitige Blasensprung führte in unserem Kollektiv bei 86 % der Patientinnen zur vaginalen Geburt. Im Mittel wurden dazu 12 Stunden benötigt. Dahingegen betrug das Intervall von erster Einleitung bis zur vaginalen Entbindung bei Terminüberschreitung ca. 17 h. Die Wahrscheinlichkeit für eine vaginale Entbindung innerhalb von 24 h war bei Terminüberschreitung im Vergleich zum Gesamtkollektiv verringert (HR = 0,8; 95 %-KI: 0,7 - 0,9; p = 0,001). Als positiv wirksamer Faktor auf das Einleitungsintervall stellte sich dagegen der vorzeitige Blasensprung heraus. Wenn diese Indikation vorlag, war die Chance auf eine vaginale Geburt innerhalb von 24 h vaginal stark erhöht (HR = 1,9; 95 %-KI: 1,7 - 2,3; p = 0,000).

5.4 Medikamentenspezifische Daten

Misoprostol war das am häufigsten verwendete Einleitungsmedikament. Bei mehr als der Hälfte der Patientinnen wurde es mindestens 1-mal verabreicht. Auch weltweit findet es trotz fehlender Zulassung häufig Anwendung zur Geburtseinleitung. Als „Essential Medicine“ (World Health Organization 2015), ist es aufgrund der geringen Kosten und der Hitzestabilität besonders für Entwicklungsländer von großer Bedeutung (siehe 1.8.1.1, Seite 14). Der Kostenfaktor spielt dabei nicht nur in der Dritten Welt eine Rolle, sondern ist auch aus ökonomischen Gründen für ein Klinikum der maximalen Versorgungsstufe interessant. Die Verwendung von *Misoprostol* ist bei weitgehend identischem Risikoprofil und umfassend bestätigter Effektivität, eine wirtschaftlich und medizinisch sinnvolle Alternative zu rechtlich zugelassenen Verfahren (Voigt et al. 2015; Draycott et al. 2016). Durch eine Umstellung der *Dinoproston*-Vaginalgele in 1 und 2 mg Dosierung (*Minprostin*®E2-Vaginalgel), auf *Misoprostol* mit ca. 1/100stel der Kosten pro Anwendung, ergäben sich in der

Geburtsmedizin umfangreiche Einsparungen. Bundesweit könnte dies die Arzneimittelkosten auf Millionenebene senken (Wenderlein 2003). In der Literatur lassen sich zahlreiche randomisierte Studien zur Effektivität und Sicherheit von Misoprostol finden. Laut Alfievic et al. könnte Misoprostol derzeit das beste Prostaglandin zur Geburtseinleitung sein (Alfievic et al. 2015). Im Vergleich zu vaginal appliziertem Dinoproston (Minprostin®E₂-Vaginalgel) zeigte Misoprostol in einer Metaanalyse von 2014 zwar die Tendenz längerer Einleitungs-Geburtsintervalle, aber eine niedrigere Rate von Schnittentbindungen (21 % vs. 26 %) (Alfievic et al. 2014). Ähnliche Ergebnisse zeigte auch die vorliegende Studie. So war die mittlere Einleitungs-Entbindungszeit bei ausschließlicher Misoprostolgabe zwar knapp 9 h länger als bei Minprostin®-Anwendung (im Median ca. 7 h länger) aber dafür kam es etwas seltener zu Sectiones (11 % vs. 13 %). Im Mittel dauerte die Einleitung, wenn ausschließlich Misoprostol verwendet wurde 14,5 h (Median: 12 h) und die Sectio-Rate war verglichen zum Gesamtkollektiv signifikant erniedrigt. Obwohl die EE-Zeit deutlich länger war, als die Induktionsintervalle von Oxytocin oder Minprostin®E₂-Vaginalgel, ergab sich im Vergleich zum gesamten Kollektiv anderer Einleitungsmethoden, kein signifikanter Unterschied ($p = 0,055$). Die längeren Geburtsintervalle lassen sich insbesondere auf die signifikant niedrigere Anzahl vorangegangener Geburten ($p = 0,001$) und den höheren Anteil von Terminüberschreitungen zurückführen ($p = 0,006$). Verglichen mit der intravenösen Oxytocin-Anwendung, zeigte eine Metaanalyse eine niedrigere Rate an Sectiones (Alfievic et al. 2014). Diese Ergebnisse konnte unsere Studie nicht bestätigen. Der Anteil an Schnittentbindungen lag im Oxytocin-Kollektiv noch niedriger, als in der Misoprostol-Gruppe (10 % vs. 11 %). Außerdem zeigten Alfievic et al., dass verglichen mit intracervikal appliziertem Dinoproston (Prepidil®Gel), eine höhere Rate uteriner Überstimulationen und kürzere Induktionszeiten für die Misoprostolgabe bestehen. Unsere Ergebnisse bekräftigen auch diese Aussagen nicht. Obwohl bei 35 Patientinnen unter Misoprostol-Anwendung eine Tokolyse notwendig wurde (17 %), war die Tokolysehäufigkeit nicht signifikant erhöht. Da das Auftreten uteriner Überstimulationen, mit der verwendeten Gesamtdosis zusammenhängen könnte, besteht die Möglichkeit, dass die Überstimulationsrate für Misoprostol in der Metaanalyse durch höhere Dosierungsschemata verursacht wurde (50 µg und 200 µg) (Alfievic et al. 2014). Ein Problem im Vergleich mit anderen Studien war insbesondere die Anwendung unterschiedlicher Dosierungen und Dosissteigerungsregime. Auch in der o. g. Studie von 2014 zeigten sich innerhalb der Studien Initialdosis, Dosissteigerung und Intervall der Gaben als sehr heterogen. 2015 konnten Alfievic et al. in einer Metaanalyse von 280 Studien mit 48.068 Patientinnen zeigen, dass unterschiedliche Applikationsmodi von Misoprostol mit einem unterschiedlichen Outcome einhergehen. Eine low-dose (< 50 µg) titrierte orale Misoprostol-Lösung zeigte die geringste Wahrscheinlichkeit für eine Sectio caesarea und vaginal appliziertes Misoprostol (≥ 50 µg) die höchste Effektivität bezüglich des Erreichens einer vaginalen Geburt innerhalb von 24 h. Oral verabreichtes low-dose Misoprostol alle

2 h in Form von 25 µg-Tabletten schnitt in der o. g. Studie am schlechtesten ab. Laut Alfirevic et al. könnte die Anwendung von vaginalen Misoprostol 50 µg Tabletten im klinischen Rahmen die Methode der Wahl sein (Alfirevic et al. 2015). Zusammengefasst war Misoprostol bei Patientinnen des Universitätsklinikums Leipzig in der Einzelanwendung mit längeren EE-Zeiten als andere Methoden assoziiert. Dies lässt sich insbesondere auf das Kollektiv zurückführen (häufiger: Nulliparität, Terminüberschreitung als Indikation). In der vorliegenden Arbeit konnte dennoch festgestellt werden, dass Misoprostol zuverlässig zur vaginalen Geburt führte und mit einer geringen Sectio-Rate einherging. 44 % der Patientinnen konnten nach 12 h und 81 % nach 24 h vaginal entbunden werden. Es war außerdem das am häufigsten angewendete Einleitungsmedikament. Unsere Untersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten bzgl. Sicherheit und Effektivität, die gegen die Misoprostol-Anwendung sprechen würden. Begründet durch die Ergebnisse von Alfirevic et al. könnte eine Umstellung der Standard-Applikationsart erwogen werden. In zukünftigen Arbeiten sollten verschiedene Dosierungsregime und insbesondere auch das seit 2014 verwendete Misoprostol-Vaginalinsert, am Leipziger Kollektiv überprüft werden. Wie aus zahlreichen anderen Studien, kann auch aus dieser, trotz der fehlenden Lizenzierung eine klare Empfehlung für den Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung hervorgehen (Voigt et al. 2015).

Das PGE₂-Analogon Dinoproston wurde als *Prepidil®Gel* in 0,5 mg-Dosierung intracervikal verabreicht. Die Patientinnen erhielten dabei zwischen einer und vier Dosen. Ein Nachteil der intracervikalen Anwendung stellt der, im Vergleich zu vaginaler oder oraler Gabe, invasivere Applikationsmodus dar. Da diese Anwendung mit einem hohen Anteil unsicherer Platzierungen der Wirksubstanz einhergeht und zusätzlich aufwendiger ist, wird für den Gebrauch ausreichende Erfahrungen des Geburtshelfers benötigt (Rath u. Pecks 2010). Durch eine Metaanalyse konnte die erhöhte Effektivität von intracervikalem PGE₂ im Placebovergleich gezeigt werden (Boulvain et al. 2008). Sowohl das Risiko für das Einleitungsversagen, als auch die Sectio-Wahrscheinlichkeit waren verringert. Allerdings schien die vaginale Applikation der intracervikalen, bezüglich spontaner Entbindungen innerhalb von 24 h, überlegen zu sein (Thomas et al. 2014). Für die Notwendigkeit von Sectiones oder das Auftreten uteriner Überstimulation zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (Boulvain et al. 2008; Thomas et al. 2014). In der vorliegenden Arbeit fiel auf, dass *Prepidil®Gel* insbesondere zur Geburtseinleitung vor dem errechneten Termin eingesetzt wurde. Mit 21 % wies das *Prepidil®*-Kollektiv außerdem die höchste Sectio-Rate vor. Dieser Wert war dennoch statistisch nicht signifikant. Bezüglich der vaginalen Entbindungszeiten ergaben sich kurze Intervalle von im Mittel 8,4 h. Nach 12 h konnten 65 % und nach 24 h 79 % der Patientinnen vaginal entbunden werden. Im Vergleich dazu fielen die *Minprostin®*-Vaginalgele (1 mg/2 mg) und die Oxytocin-Infusion als Einleitungsmethoden mit kürzeren EE-Zeiten auf. Das *Prepidil®Gel*, welches für die Anwendung bei unreifem Cervixbefund zugelassen ist, sollte demnach auch nur bei dieser Indikation verwendet werden. Bei reiferen Cervix-

Verhältnissen stehen effektivere Methoden zur Verfügung. Zu diesen Ergebnissen kamen sowohl unsere Untersuchung, als auch andere Studien (Boulvain et al. 2008; Thomas et al. 2014). Bei unreifem Cervix-Befund scheint das Prepidil®Gel der Misoprostol-Anwendung, nach unseren Untersuchungsergebnissen, überlegen zu sein. Anzumerken ist allerdings, dass Patientinnen deren Geburt mit Misoprostol eingeleitet wurde häufiger Nulliparae waren (65 % vs. 44%). Die Metaanalyse von Alfirevic et al. konnte keine Überlegenheit von intracervikalen PG-Applikationen gegenüber Misoprostol feststellen (Alfirevic et al. 2014). Aufgrund der zu geringen Fallzahl (n = 34) lässt unsere Studie keinen Vergleich mit den Daten von Alfirevic et al. zu.

Laut einer Cochrane-Metaanalyse von 2014 erhöht die *vaginale PGE₂-Applikation* wahrscheinlich die Chance auf eine vaginale Geburt innerhalb von 24 h (Thomas et al. 2014). Damit verbunden, sei auch das Risiko uteriner Überstimulationen und fetaler Herzfrequenz-Veränderungen erhöht. Die Sectio-Rate könne durch vaginale PGE₂-Applikation nicht signifikant verringert werden. Die Dosen der einzelnen Gel-Anwendungen variierten in den Studien der Metaanalyse zwischen 1 mg und 3 mg. Auch andere Applikationsformen, wie Vaginal-Tabletten und Inserts wurden analysiert. Dabei zeigte die Applikationsart keinen signifikanten Einfluss auf die Effektivität. Es stellte sich aber eine leichte Tendenz zu reduzierten Überstimulationsraten bei PG-Gel-Anwendung heraus (Thomas et al. 2014). Mit 82 % vaginalen Entbindungen zeigte sich in unserer Studie eine hohe Erfolgsrate für die Minprostin®E₂-Vaginalgel-Anwendung. Auch die Sectio-Rate war vergleichbar niedrig mit der Misoprostol- oder Oxytocin-Anwendung (13 % vs. 11 % und 10 %). Die Einleitungs-Entbindungszeiten waren, nach denen der Oxytocin-Gruppe, die zweitkürzesten im Kollektiv. 87 % der Frauen, bei denen Minprostin®E₂-Vaginalgel verwendet wurde, konnten nach 12 h vaginal entbunden werden. Das Minprostin®E₂-Vaginalgel weist damit die höchste ermittelte Rate vaginaler Entbindungen innerhalb von 12 h im Medikamentenvergleich auf. Die Anwendung des vaginalen Prostaglandingels zeigte sich in unserer Studie als sehr effektives Einleitungsmedikament. Dabei ist allerdings festzustellen, dass es sich bei den Patientinnen überwiegend um Multiparae handelte (81 %).

Gleiches trifft für die *Oxytocin*-Anwendung in dieser Untersuchung zu. Wenn ausschließlich Oxytocin zur Geburtseinleitung verwendet wurde, konnten die kürzesten medianen Einleitungs-Geburtsintervalle (5,0 h) verzeichnet werden. Dies lässt sich am wahrscheinlichsten auf die höchste mittlere Parität ($1,4 \pm 0,2$) und die am weitesten fortgeschrittene Cervixdilatation ($2,0 \pm 0,9$ cm) verglichen mit den anderen Medikamenten-Gruppen, zurückführen. Dennoch konnten weniger Patientinnen als in der Minprostin®-Vergleichsgruppe nach 12 h vaginal entbunden werden (87 % vs. 82 %). In einer Metaanalyse zeigte sich die Effektivität von Oxytocin, gegenüber dem abwartenden Verhalten (Alfirevic et al. 2009). Im Vergleich mit vaginal und intracervikal applizierten Prostaglandinen war das Risiko des Einleitungsversagens, bei Oxytocin-Anwendung allerdings erhöht (Alfirevic et al. 2009).

Im Anschluss wurden die Gruppen der häufigsten *Medikamentenkombinationen* untersucht. Hier ist festzustellen, dass die Einleitungs-Entbindungsintervalle durchschnittlich länger waren, als in den Einzel-Gruppen. Besonders die Kombination von Misoprostol mit Oxytocin fiel mit einer durchschnittlichen Einleitungs-Entbindungszeit von $20,4 \pm 0,9$ h auf. Zu erklären ist dies damit, dass ein Einleitungsregime durch ein anderes Medikament nur dann erweitert wurde, wenn der gewünschte Geburtsfortschritt ausblieb. Hinzu kam, dass bei der Kombination Misoprostol + Oxytocin die Indikation Terminüberschreitungen den größten Anteil ausmachte (47 %), die niedrigste mittlere Parität ($0,3 \pm 0,1$) und die geringste initiale Muttermundsweite vorlag ($0,9 \pm 0,7$ cm). In der Literatur erwies es sich als höchst schwierig Vergleichsstudien zur Kombination von Einleitungs-Medikamenten zu finden. In einer Arbeit konnte jedoch die Überlegenheit der vaginalen Misoprostol-Applikation kombiniert mit Oxytocin-Anwendung, im Vergleich zur alleinigen Oxytocin-Anwendung festgestellt werden. Mehrgebärende, denen zunächst 50 µg Misoprostol vaginal appliziert und 3 h später Oxytocin i. v. verabreicht wurde, wiesen kürzere Einleitungs-Geburtsintervalle auf, als Patientinnen denen ausschließlich Oxytocin verabreicht wurde (Balci et al. 2011). Eine andere Studie zeigte jedoch, dass die Vor-Reifung (preinduction cervical ripening) vor Oxytocin-Anwendung mit Misoprostol verlängernden Einfluss auf die aktive Geburtsphase hatte und die Sectio-Rate nicht senken konnte (Fonseca et al. 2008). Diese Ergebnisse sind mit unserem Studiendesign nicht vergleichbar. Ein Unterschied besteht darin, dass die Kombination in den erwähnten Studien Mittel der Wahl war, und nicht mangels Einleitungsfortschritt ausgewählt wurde. Hinzu kommt, dass ausschließlich vaginales Misoprostol verwendet wurde. Eine indische Studie verglich intracervikal appliziertes Prostaglandin mit vaginalem Misoprostol zur Cervixreifung vor der Oxytocin-Anwendung. Die Methoden stellten sich als äquieffektiv heraus (Radhika u. Soundara Raghavan 2013). Für die Kombination von intracervikal angewendetem PG-Gel ist die Studienanzahl eingeschränkt. Unsere Ergebnisse zeigten, dass sie zumindest bei 117 Patientinnen effektiver war, als die Kombination von Misoprostol mit Oxytocin oder vaginalem PG-Gel plus Oxytocin. Allerdings war hier die mittlere Anzahl voran gegangener Geburten höher als in den Kombinations-Vergleichsgruppen. 2007 wurde eine Studie für die gleichzeitige Gabe von vaginalem Prostaglandin und Oxytocin veröffentlicht. Die Ergebnisse verdeutlichten, dass diese Kombination im Vergleich mit der ausschließlich vaginalen Prostaglandin-Applikation, die Chancen auf eine vaginale Geburt innerhalb von 24 h nicht erhöhte (Tan et al. 2007). Der Mangel an Vergleichsstudien könnte auch damit zusammenhängen, dass die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt ist. Da es keine feste Indikation gibt, von Beginn an verschiedene Medikamente anzuwenden, wird dies in der Regel erst dann getan, wenn die begonnene Einleitungsmethode nicht erfolgsbringend war. Außerdem besteht kaum eine Möglichkeit herauszufinden, ob die Kombination zweier Medikamente oder der Einsatz eines der beiden Medikamente Einfluss auf die EE-Zeit hatte. Bezüglich

der Kombination verschiedener Einleitungsmethoden, die in der klinischen Alltagssituation häufig vorkommt, ist die Studienlage somit unzureichend.

5.5 Sicherheit und Effektivität

Die Einleitungsmethoden könnten als sicher und effektiv bewertet werden, wenn:

- die vaginale oder vaginal-operative Entbindung innerhalb von 24 h eintrat
- der Apgar-Wert nach 5 Minuten ≥ 7 war
- der pH-Wert des Nabelschnurblutes $> 7,20$ war (entspricht einer leichten Azidose bis normalen pH-Wert)
- eine Tokolyse nicht häufiger notwendig war als in anderen Medikamentengruppen
- eine Sectio caesarea nicht häufiger auftrat, als bei anderen Einleitungsmethoden.

Eine Tokolyse war bei 178 Patientinnen des eingeleiteten Kollektivs (17 %) im Verlauf der Geburtseinleitung notwendig. Unter den nicht-eingeleiteten Patientinnen ($n = 3081$) mussten ca. 10 % tokolysiert werden. Dies entspricht dem Bundesdurchschnitt (AQUA-Institut 2015). In keiner Medikamentengruppe konnte eine signifikant erhöhte Tokolyserate festgestellt werden. Für weitere Studien wäre eine Erfassung der Häufigkeit des Auftretens von Tachysystolien und uterinen Überstimulationen mit oder ohne fetale Herzfrequenz-Veränderungen sinnvoll. Auch die Sectio-Rate war in keiner der in dieser Studie analysierten Gruppen signifikant erhöht. Sowohl Apgar- als auch pH-Werte des Nabelschnurblutes lagen überwiegend im Normbereich. Kein Medikament zeigte bezüglich der Sicherheit Auffälligkeiten. Obwohl zwischen den Einleitungs-Entbindungszeiten der Gruppen große Unterschiede zu finden waren, kann geschlossen werden, dass dies insbesondere auf patientenbezogene Faktoren zurückzuführen ist und nicht primär auf die Effektivität der Medikamente. Alle angewendeten Einleitungsmaßnahmen erwiesen sich als vergleichsweise effektiv. Der überwiegende Anteil der Schwangeren konnte vaginal und innerhalb von 24 h entbunden werden. In 67 % der Fälle war die Geburtseinleitung somit erfolgreich. Bei den 352 erfolglosen Einleitungen fiel auf, dass die Schwangeren die geringste Muttermundweite bei Aufnahme hatten ($p = 0,000$) und in der Regel erstgebärend waren (74 %). Nulliparität und eine geringe initiale Cervixdilatation waren sowohl in unserer Studie als auch in anderen Arbeiten Risikofaktoren für den ausbleibenden Einleitungserfolg (Wing et al. 2002). Die Vorhersage des Einleitungserfolges gestaltet sich aber weiterhin unsicher und sollte Gegenstand der Forschung bleiben. Der Nutzen von erweiterten Ultraschallverfahren, wie z. B. der Bestimmung der Cervix Elastizität (cervical elastographic score) wird noch kontrovers diskutiert (Pereira et al. 2014; Hee et al. 2014; Swiatkowska-Freund u. Preis 2011; Londero et al. 2015). Obwohl die Geburt ein höchst individuelles Ereignis ist und sich der Erfolg schlecht vorhersagen lässt, konnte doch gezeigt werden, dass die Einhaltung spezieller Einleitungsprotokolle

die Rate frustraner Einleitungen und die Geburtsdauer senken konnte (Rhinehart-Ventura et al. 2014). Es ist demnach sinnvoll im Rahmen weiterer Studien ein konkretes Einleitungsschema für das Perinatalzentrum Leipzig zu entwerfen und dessen Durchführung zu prüfen.

5.6 Datenverarbeitung in der Qualitätssicherung

2014 wurden im Universitätsklinikum Leipzig 28 % aller Geburten eingeleitet. Deutschlandweit waren es 22 % (AQUA-Institut 2015). Obwohl die Geburtseinleitung damit eine sehr relevante Maßnahme darstellt, findet sie sowohl in der klinikinternen-, als auch in der bundesweiten Auswertung, kaum Beachtung. An dieser Stelle ist die eher untergeordnete Rolle der Geburtseinleitung zu hinterfragen. Die durch das Aqua-Institut erstellte Bundesauswertung setzt sich aus 2 Teilen zusammen- 1. den Qualitätsindikatoren und 2. der Basisauswertung. Für die Geburtseinleitung ist kein Qualitätsindikator definiert. Dies ist nicht möglich, da der Erfolg einer Einleitung nicht primär auf die Qualität der Versorgung zurückzuführen ist. So ist erklärbar, dass die Geburtseinleitung in diesem Teil nicht erfasst werden kann. Warum jedoch die Basisauswertung kaum Angaben zur Geburtseinleitung enthält, bleibt offen. So werden zwar uhrzeitliche Verteilungen von Geburten oder der Bildungs- und Sozialstatus der Mutter analysiert, aber nicht auf die Medikation zur Geburtseinleitung eingegangen. Andere medizinische Parameter, wie z. B. der Apgar-Wert, Schmerztherapie und Dammriss werden dagegen sehr detailliert erfasst. Als eine mögliche Ursache kann diskutiert werden, dass die Datenerfassung zur Geburtseinleitung aufwendiger erscheint. So erschwert die mögliche Vielfachgabe unterschiedlicher Medikamente über einen längeren Zeitraum die exakte Verschlüsselung. Deutlich wurde dies bei der Recherche zu dieser Studie. Übermittelte Rohdaten und Statistiken aus dem Software-Programm Viewpoint® waren zum überwiegenden Teil unschlüssig. Alle Angaben zu Einleitungsindikationen, Dosissteigerung, Applikationsintervallen und Anwendung verschiedener Medikamente mussten anhand der jeweiligen Geburtenprotokolle einzeln vervollständigt werden.

5.7 Bedeutung der Ergebnisse für die klinische Praxis

Sollte es im klinischen Alltag relevant sein eine Medikationsfolge und deren Outcome zu eruieren, besteht aktuell nur die Möglichkeit einzelne Geburtenprotokolle einzusehen. Dies ist mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden, welcher im klinischen Alltag nicht umzusetzen wäre. Um in Zukunft zeitsparend möglichst genaue Ergebnisse erhalten zu können, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Fragebogen mit Multiple-Choice Antwortmöglichkeiten entworfen (Entwurf: Fragebogen zur Geburtseinleitung; Seite 69). Der Autor empfiehlt diesen standardmäßig postpartal durch das medizinische Personal ausfüllen zu lassen. Unter Beachtung des hohen Zeitdrucks im klinischen Alltag, wurde der Fragebogen auf die wesentlichen Parameter beschränkt. Zu den bisher dokumentierten Größen, wie Parität, Muttermundsweite und Einleitungsindikation, wurden Angaben zu

Einleitungsverfahren und auch der Effektivitätsparameter: *Einleitungs-Entbindungszeit* ergänzt. Die durch den Fragebogen erhobenen Daten ermöglichen die gesamtheitliche Betrachtung der Geburtseinleitung. Nicht nur Genauigkeit und Aussagekraft der klinikinternen Ergebnisse würden so stark verbessert werden. Auch im Patientengespräch könnte die Indikation für eine bestimmte Einleitungsmethode zusätzlich datenbasiert begründet werden. Neben den Leitlinien würde dadurch ein weiteres Bindeglied zwischen Arzt und Patient geschaffen werden, das die Entscheidungsfindung optimal unterstützt. Darüber hinaus wäre eine orientierende Prognose der Einleitungszeit gemäß der individuellen Patientenparameter und Medikation denkbar (Modell zur Datennutzung für die klinische Praxis, Seite 68,). Für die weniger etablierten Einleitungsmethoden, wie das seit 2014 verwendete Misoprostol-Vaginalinsert, wäre die retrospektive Zusammenfassung erster Ergebnisse des eigenen Patientenkollektivs möglich. Auch die Analyse des Cook®-Katheters, der in dieser Studie wegen unzureichender Fallzahl (n = 9) nicht weiter betrachtet wurde, könnte intensiviert werden. Die Option Erfahrungswerte der Einleitungsmethoden am eigenen Patientenkollektiv einfach und genau darstellen zu können, erscheint sehr sinnvoll. Die Einführung des entworfenen Fragebogens und die damit verbundenen Ergänzungen der Basisdaten, stellt im Rahmen der Zertifikation des Perinatalzentrums Leipzig eine neue Möglichkeit zur fortwährenden Analyse und Optimierung dar.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Die Geburtseinleitung am Universitätsklinikum Leipzig in den Jahren 2010 und 2011 –
eine Qualitätsanalyse

eingereicht von: Ariane Wenzlaff

angefertigt an: Universität Leipzig, Medizinische Fakultät,
Universitätsfrauenklinik, Abteilung für Geburtsmedizin

betreut von: Prof. Dr. med. Holger Stepan
Dr. med. Alexander Jank

Juli 2016

Ziel dieser Studie war es, die Geburtseinleitung am Universitätsklinikum Leipzig aus medizinischen und qualitätssichernden Perspektiven zu untersuchen und ggf. Verbesserungsmöglichkeiten für aktuelle Vorgehensweisen festzustellen. Dabei wurden die Effektivität und Sicherheit der einleitenden Maßnahmen überprüft und Einflussfaktoren auf den Einleitungserfolg ausführlich diskutiert. So waren insbesondere die Parität, die initiale Muttermundweite, wie auch die Indikationen zur Geburtseinleitung prognoseentscheidend. Alle verwendeten Einleitungsmethoden stellten sich als relativ sicher und effektiv heraus. Die Ergebnisse dieser Arbeit deckten sich größtenteils mit der aktuellen Studienlage. Bei 67 % der Patientinnen war die Geburtseinleitung erfolgreich (vaginale Entbindung innerhalb von 24 h). Sowohl die Resultate der vorliegenden Arbeit, als auch die Ergebnisse externer Qualitätsanalysen spiegelten ein sehr zufriedenstellendes Geburtsmanagement des Perinatalzentrums Leipzig wieder. Aus medizinischem Blickwinkel lässt sich für die Methodik der Geburtseinleitung aus dieser Studie kein wesentlicher Verbesserungsbedarf ableiten. Die Einführung eines Einleitungsschemas wird aber vom Autor empfohlen. Die Erstellung eines entsprechenden Konzepts, sowie die genaue Analyse einzelner Methoden zur Geburtseinleitung sollten Gegenstand weiterer Forschungsarbeiten bleiben.

Hinsichtlich der Qualitätssicherung ist die unzureichende Dokumentation und Auswertung der eingeleiteten Geburten sowohl klinikintern, als auch -extern zu bemängeln. Der Verfasser dieser Arbeit empfiehlt daher die Anpassung des Dokumentationsstandards am Klinikum. Zu diesem Zweck wurde ein Multiple Choice Fragebogen entworfen, der präzise auf angewendete Medikamente eingeht und mit der Einleitungs-Entbindungszeit auch einen Faktor zur Effektivitätsbeurteilung enthält. Die fortwährende Analyse sowie Optimierung der Verfahrensweisen würde durch den Informationsgewinn erleichtert und verbessert werden. Auch könnten umfassende klinische Erfahrungswerte bei der individuellen Erstellung eines Einleitungskonzepts genutzt und im Patientengespräch dargestellt werden. Die praktische Anwendung des entworfenen Fragebogens ist dementsprechend eine qualitätssichernde Maßnahme, dessen Durchführbarkeit und Nutzen es zu prüfen gilt. Ein Konzept zur patientenorientierten und datenbasierten Optimierung des Einleitungsmanagements wurde vorgestellt.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, Souza JP (2014) Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 121 Suppl 1, 14–24
- (2) Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A (2014) Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD001338
- (3) Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, Navaratnam K, Caldwell DM (2015) Labour induction with prostaglandins. A systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 350, h217-h217
- (4) Alfirevic Z, Kelly AJ, Dowswell T (2009) Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003246
- (5) Apgar V (1953) A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia* 32, 260–267
- (6) AQUA-Institut (2015) Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2014
- (7) Atad J, Hallak M, Ben-David Y, Auslender R, Abramovici H (1997) Ripening and dilatation of the unfavourable cervix for induction of labour by a double balloon device: experience with 250 cases. *Br J Obstet Gynaecol* 104, 29–32
- (8) AWMF online AWMF: Leitlinien. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien.html> (abgerufen am: 2. Dezember 2014)
- (9) AWMF online (2008) Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. Stand: 19. September 2013. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-031_S1_Anwendung_von_Prostaglandinen_in_Geburtshilfe_und_Gynaekologie_abgelaufen.pdf (abgerufen am: 24. Oktober 2014)
- (10) AWMF online (2011a) Leitlinie: Empfehlungen zum Vorgehen beim vorzeitigen Blasensprung. Stand: 3. November 2011. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-029_S1_Empfehlungen_zum_Vorgehen_beim_vorzeitigen_Blasensprung_06-2006_06-2011_01.pdf (abgerufen am: 27. Oktober 2014)
- (11) AWMF online (2011b) Leitlinie: Gestationsdiabetes mellitus. Stand: 20. April 2012. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-008l_S3_Gestationsdiabetes_2011-08.pdf (abgerufen am: 29. Oktober 2014)
- (12) AWMF online (2014) Leitlinie: Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-065.html> (abgerufen am: 27. Oktober 2014)
- (13) AWMF online (28.01.2014) Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen. Stand: 28. Januar 2014. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S1_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2014-01.pdf (abgerufen am: 29. Oktober 2014)
- (14) Baacke KA, Edwards RK (2006) Preinduction cervical assessment. *Clin Obstet Gynecol* 49, 564–572

- (15) Balci O, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC (2011) Comparison of induction of labor with vaginal misoprostol plus oxytocin versus oxytocin alone in term primigravidae. *J Matern Fetal Neonatal Med* 24, 1084–1087
- (16) Baños N, Migliorelli F, Posadas E, Ferreri J, Palacio M (2015) Definition of Failed Induction of Labor and Its Predictive Factors: Two Unsolved Issues of an Everyday Clinical Situation. *Fetal diagnosis and therapy*
- (17) Becher N, Hein M, Danielsen CC, Uldbjerg N (2010) Matrix metalloproteinases in the cervical mucus plug in relation to gestational age, plug compartment, and preterm labor. *Reprod Biol Endocrinol* 8, 113
- (18) Benrubi GI (2000) Labor induction: historic perspectives. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 43, 429–432
- (19) Bishop E (1964) Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24, 266–268
- (20) Boulvain M, Kelly A, Irion O (2008) Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006971
- (21) Bouvier-Colle M-H, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, Zeitlin J (2012) What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 119, 880
- (22) Boyon C, Monsarrat N, Clouqueur E, Deruelle P (2014) Maturation cervicale. Y a-t-il un avantage à utiliser un double ballonnet pour le déclenchement du travail ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 42, 674–680
- (23) Budden A, Chen LJ, Henry A (2014) High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 10, CD009701
- (24) Cammu H, Martens G, Ruyssinck G, Amy J-J (2002) Outcome after elective labor induction in nulliparous women: A matched cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186, 240–244
- (25) Chwalisz K, Garfield RE (1998) Nitric oxide as the final metabolic mediator of cervical ripening. *Human Reproduction* 13, 245–248
- (26) Cook Medical (18.06.2014) Cook Ballon zur Zervixreifung. Stand: 18. Juni 2014. URL: www.cookmedical.com/data/IFU_PDF/T_J-CCRB_REV2.PDF#page=10 (abgerufen am: 17. Oktober 2014)
- (27) Cook®Medical Cook® Cervical Ripening Balloon | Cook Medical. URL: https://www.cookmedical.com/product/-/catalog/cook--cervical-ripening-balloon?ds=wh_jcrb184_webds (abgerufen am: 17. Oktober 2014)
- (28) Coulm B, Blondel B, Alexander S, Boulvain M, Le Ray C (2015) Elective induction of labour and maternal request: a national population-based study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*
- (29) Crane J, Delaney T, Butt KD, Bennett KA, Hutchens D, Young DC (2004) Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 15, 319–323

- (30) Crane, Joan M G (2006) Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clin Obstet Gynecol* 49, 573–584
- (31) Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, Agosti M, Serati M, Marchitelli G, Bolis P (2012) A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 207, 125
- (32) Dare MR, Middleton P, Crowther CA, Flenady VJ, Varatharaju B (2006) Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *The Cochrane database of systematic reviews*, CD005302
- (33) Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, Jacob L, Nicholson JM, Kaimal A, Dublin S, Getahun D, Caughey AB (2013) Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstetrics and gynecology* 122, 761–769
- (34) Draycott T, van der Nelson H, Montouchet C, Ruff L, Andersson F (2016) Reduction in resource use with the misoprostol vaginal insert vs the dinoprostone vaginal insert for labour induction: a model-based analysis from a United Kingdom healthcare perspective. *BMC health services research* 16, 49
- (35) Dublin S, Lydon-Rochelle M, Kaplan RC, Watts DH, Critchlow CW (2000) Maternal and neonatal outcomes after induction of labor without an identified indication. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 183, 986–994
- (36) Egarter C, Schatten C (2003) Medizinische Methoden der Geburtseinleitung. *Der Gynäkologe* 37, 321–329
- (37) Egarter CH, Husslein P (1992) Biochemistry of myometrial contractility. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 6, 755–769
- (38) Ensing S, Schaaf JM, Abu-Hanna A, Mol BW, Ravelli AC (2014) Recurrence risk of low Apgar score among term singletons: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 897–904
- (39) Ertl-Wagner B, Steinbrucker S, Wagner BC (Hrsg.) (2013) Qualitätsmanagement und Zertifizierung. Springer Berlin Heidelberg Berlin, Heidelberg
- (40) Feghali M, Timofeev J, Huang C-C, Driggers R, Miodovnik M, Landy HJ, Umans JG (2014) Preterm induction of labor: predictors of vaginal delivery and labor curves. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*
- (41) Fonseca L, Wood HC, Lucas MJ, Ramin SM, Phatak D, Gilstrap LC, Yeomans ER (2008) Randomized trial of preinduction cervical ripening: misoprostol vs oxytocin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199, 305
- (42) Frederiks F, Lee S, Dekker G (2012) Risk factors for failed induction in nulliparous women. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 25, 2479–2487
- (43) Fuchs A, Fuchs F, Husslein P, Soloff M, Fernstrom M (1982) Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215, 1396–1398
- (44) Gibb W (1998) The role of prostaglandins in human parturition. *Ann. Med.* 30, 235–241
- (45) Gibson KS, Waters TP, Bailit JL (2014) Maternal and neonatal outcomes in electively induced low-risk term pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 211, 249

- (46) Gokturk U, Cavkaytar S, Danisman N (2014) Can measurement of cervical length, fetal head position and posterior cervical angle be an alternative method to Bishop score in the prediction of successful labor induction?*. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1–6
- (47) Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P, Heatley E (2012) Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD004945
- (48) Hee L, Rasmussen CK, Schlütter JM, Sandager P, Ulbjerg N (2014) Quantitative sonoelastography of the uterine cervix prior to induction of labor as a predictor of cervical dilation time. *Acta Obstet Gynecol Scand* 93, 684–690
- (49) Hegar A (1895) Diagnose der frühesten Schwangerschaftsperiode. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 21, 565–567
- (50) Hendricks CH, Brenner WE, Kraus G (1970) Normal cervical dilatation pattern in late pregnancy and labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 106, 1065–1082
- (51) Hogan L, Ingemarsson I, Thorngren-Jerneck K, Herbst A (2007) How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 130, 169–175
- (52) I.Kopp, A.Encke, W. Lorenz (2002) Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. Das Leitlinienprogramm der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). *Bundesgesundheitsblatt* -, 223–233
- (53) Induction of labor. URL: <http://www.uptodate.com/contents/induction-of-labor> (abgerufen am: 16. Oktober 2014)
- (54) Iwahashi M, Muragaki Y, Ooshima A, Umesaki N (2003) Decreased Type I Collagen Expression in Human Uterine Cervix during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88, 2231–2235
- (55) Jozwiak M, Bloemenkamp, Kitty W M, Kelly AJ, Mol, Ben Willem J, Irion O, Bouvain M (2012) Mechanical methods for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD001233
- (56) Junqueira LC, Zugaib M, Montes GS, Toledo OM, Krisztán RM, Shigihara KM (1980) Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 138, 273–281
- (57) Kalogiannidis I, Margioulas-Siarkou C, Petousis S, Masoura S, Goutzioulis A, Traianos A, Prapas N, Agorastos T (2011) Parity affects pregnancy outcomes in women 35 and older. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 38, 146–149
- (58) Kehl S, Welzel G, Ehard A, Berlit S, Spaich S, Siemer J, Sütterlin M (2013) Women's acceptance of a double-balloon device as an additional method for inducing labour. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 168, 30–35
- (59) Kelly RW (2002) Inflammatory mediators and cervical ripening. *J. Reprod. Immunol.* 57, 217–224
- (60) Kimura T, Takemura M, Nomura S, Nobunaga T, Kubota Y, Inoue T, Hashimoto K, Kumazawa I, Ito Y, Ohashi K, Koyama M, Azuma C, Kitamura Y, Saji F (1996) Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 137, 780–785
- (61) Kolkman, Diny G E, Verhoeven, Corine J M, Brinkhorst SJ, van der Post, Joris A M, Pajkrt E, Opmeer BC, Mol, Ben Willem J (2013) The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. *American journal of perinatology* 30, 625–630

- (62) Komala K (2013) Comparative Study of oral and vaginal Misoprostol for Induction of Labour, Maternal and Foetal Outcome. JCDR
- (63) Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E (2002) Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81, 909–917
- (64) Laughon SK, Zhang J, Troendle J, Sun L, Reddy UM (2011) Using a simplified Bishop score to predict vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 117, 805–811
- (65) Lengyel E, Pildner von Steinburg S (2001) Die Physiologie der Zervixreifung. *Der Gynäkologe* 34, 708–714
- (66) Leppert PC (1995) Anatomy and physiology of cervical ripening. *Clin Obstet Gynecol* 38, 267–279
- (67) Lichtenegger W (1985) Prostaglandine in der Geburtshilfe. In: Burghardt E (Hrsg.) *Spezielle Gynäkologie und Geburtshilfe*, 320–336. Springer Vienna Vienna
- (68) Londero AP, Schmitz R, Bertozzi S, Driul L, Fruscalzo A (2015) Diagnostic accuracy of cervical elastography in predicting labor induction success: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Perinatal Medicine*
- (69) MacKenzie LW, Garfield RE (1985) Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *Am. J. Physiol.* 248, 308
- (70) Maillot K von, Stuhlsatz HW, Mohanaradhakrishnan V, Greiling H (1979) Changes in the glycosaminoglycans distribution pattern in the human uterine cervix during pregnancy and labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135, 503–506
- (71) Mayer RB, Oppelt P, Shebl O, Pömer J, Allerstorfer C, Weiss C (2016) Initial clinical experience with a misoprostol vaginal insert in comparison with a dinoprostone insert for inducing labor. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 200, 89–93
- (72) McLean M, Bisits A, Davies J, Woods R, Lowry P, Smith R (1995) A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nat. Med.* 1, 460–463
- (73) McPherson J, Tuuli M, Odibo A, Roehl K, Zhao Q, Cahill A (2014) Labor Progression in Teenage Women. *Amer J Perinatol* 31, 753–758
- (74) Mei-Dan E, Walfisch A, Suarez-Easton S, Hallak M (2012) Comparison of two mechanical devices for cervical ripening: a prospective quasi-randomized trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 25, 723–727
- (75) Mei-Dan E, Walfisch A, Valencia C, Hallak M (2014) Making cervical ripening EASI: a prospective controlled comparison of single versus double balloon catheters †. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27, 1765–1770
- (76) Minamoto T, Arai K, Hirakawa S, Nagai Y (1987) Immunohistochemical studies on collagen types in the uterine cervix in pregnant and nonpregnant states. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 156, 138–144
- (77) Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C (2014) Use of labour induction and risk of cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 186, 665–673

- (78) Morgan KL, Rahman MA, Hill RA, Zhou S-M, Bijlsma G, Khanom A, Lyons RA, Brophy ST, Chavatte-Palmer P (2014) Physical Activity and Excess Weight in Pregnancy Have Independent and Unique Effects on Delivery and Perinatal Outcomes. *PLoS ONE* 9, e94532
- (79) Muche-Borowski C, Kopp I (2011) Wie eine Leitlinie entsteht. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 25, 217–223
- (80) Mularz A, Gutkin R (2014) Maternal Age and Successful Induction of Labor in the United States, 2006–2010. *Obstetrics & Gynecology* 123, 73
- (81) Nabi HA, Aflaifel NB, Weeks AD (2014) A hundred years of induction of labour methods. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*
- (82) Neal JL, Lowe NK, Ahijevych KL, Patrick TE, Cabbage LA, Corwin EJ (2010) "Active labor" duration and dilation rates among low-risk, nulliparous women with spontaneous labor onset: a systematic review. *Journal of midwifery & women's health* 55, 308–318
- (83) NNDB (23.02.2014) Vincent du Vigneaud. Stand: 23. Februar 2014. URL: <http://www.nndb.com/people/456/000100156/> (abgerufen am: 7. November 2014)
- (84) O'Brien WF (1995) The role of prostaglandins in labor and delivery. *Clin Perinatol* 22, 973–984
- (85) Osman I (2003) Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Molecular Human Reproduction* 9, 41–45
- (86) Osmers R, Rath W, Adelman-Grill BC, Fittkow C, Kuloczik M, Szeverényi M, Tschesche H, Kuhn W (1992) Origin of cervical collagenase during parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166, 1455–1460
- (87) Out JJ, Vierhout ME, Verhage F, Duivenvoorden HJ, Wallenburg HC (1986) Characteristics and motives of women choosing elective induction of labour. *J Psychosom Res* 30, 375–380
- (88) Pepe GJ, Albrecht ED (1995) Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr. Rev.* 16, 608–648
- (89) Peregrine E, O'Brien P, Omar R, Jauniaux E (2006) Clinical and ultrasound parameters to predict the risk of cesarean delivery after induction of labor. *Obstetrics and gynecology* 107, 227–233
- (90) Pereira S, Frick AP, Poon LC, Zamprakou A, Nicolaides KH (2014) Successful induction of labor: prediction by preinduction cervical length, angle of progression and cervical elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, n/a
- (91) periZert GmbH Zertifizierte Zentren - periZert GmbH. URL: <https://www.perizert.com/index.php/zertifizierte-zentren> (abgerufen am: 5. November 2014)
- (92) Radhika BH, Soundara Raghavan S (2013) Randomised Controlled Trial Comparing Intravaginal Misoprostol and Intracervical Dinoprostone in Pre Induction Cervical Ripening. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research* 1
- (93) Rath W (2008) Paradigmenwechsel in der Geburtshilfe- am Beispiel der Geburtseinleitung. *Z Geburtshilfe Neonatol* 212, 147–152
- (94) Rath W, Kehl S (2015) The Renaissance of Transcervical Balloon Catheters for Cervical Ripening and Labour Induction. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 75, 1130–1139
- (95) Rath W, Osmers R, Adelman-Grill BC, Stuhlsatz HW, Szevereny M, Kuhn W (1993) Biochemical changes in human cervical connective tissue after intracervical application of prostaglandin E2. *Prostaglandins* 45, 375–384

- (96) Rath W, Pecks U (2010) *Medikamentöse Geburtseinleitung*, 2. Aufl. UNI-MED-Verl Bremen, London, Boston, Mass
- (97) RCOG (2001) *Induction of labour*. RCOG Press London
- (98) Roos N, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Kieler H, Stephansson O (2010) Maternal risk factors for postterm pregnancy and cesarean delivery following labor induction. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 89, 1003–1010
- (99) Sakamoto Y, Moran F, Searle RF, Bulmer JN, Robson SC. (2004) Interleukin-8 is involved in cervical dilatation but not in prelabour cervical ripening. *Clin. Exp. Immunol.* 138, 151–157
- (100) Salvemini D, Misko T P, Masferrer J L, Seibert K, Currie MG, Needleman P (1993) Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990, 7240–7244
- (101) Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD (1992) Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 166, 1260–1261
- (102) Schäfer WR, Zahradnik HP (2003) (Patho-)Physiologische Grundlagen des Geburtsbeginns. *Der Gynäkologe* 37, 305–313
- (103) Schmitz T (2003) Interleukin-1beta induces glycosaminoglycan synthesis via the prostaglandin E2 pathway in cultured human cervical fibroblasts. *Molecular Human Reproduction* 9, 1–8
- (104) Schmitz T, Closset E, Fuchs F, Maillard F, Rozenberg P, Anselem O, Winer N, Perrotin F, Verspyck E, Azria E, Carbonne B, Lepercq J, Goffinet F (2014) Outpatient cervical ripening with nitric oxide (NO) donors for prolonged pregnancy in nullipara: the NOCETER randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 210, 19
- (105) Schneider H (2000) Development of preterm labor, cervical maturation, and membrane rupture – Implications of endocrine and immunological processes. *Der Gynäkologe* 33, 336–343
- (106) Sennström MB, Brauner A, Byström B, Malmström A, Ekman G (2003) Matrix metalloproteinase-8 correlates with the cervical ripening process in humans. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82, 904–911
- (107) Sennström MK, Brauner A, Lu Y, Granström LM, Malmström AL, Ekman GE (1997) Interleukin-8 is a mediator of the final cervical ripening in humans. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 74, 89–92
- (108) Shah K, Doshi H (2012) Premature Rupture of Membrane at Term: Early Induction Versus Expectant Management. *J Obstet Gynecol India* 62, 172–175
- (109) Sharma S (2013) How safe is elective induction – analysis in a tertiary care hospital in rural Punjab. *Sri Lanka Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 80–83
- (110) Shetty A, Burt R, Rice P, Templeton A (2005) Women's perceptions, expectations and satisfaction with induced labour- a questionnaire-based study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 123, 56–61
- (111) Smith JA (2013) Balloon dilators for labor induction: a historical review. *Journal of medical ethics and history of medicine* 6, 10
- (112) Smith R (2007) Parturition. *N Engl J Med* 356, 271–283
- (113) Sozialgesetzbuch V; Neunter Abschnitt: Sicherung der Qualität der Leistungserbringung

- (114) Stephenson ML, Hawkins JS, Powers BL, Wing DA (2014) Misoprostol vaginal insert for induction of labor: a delivery system with accurate dosing and rapid discontinuation. *Women's health (London, England)* 10, 29–36
- (115) Stygar D (2002) Increased Level of Matrix Metalloproteinases 2 and 9 in the Ripening Process of the Human Cervix. *Biology of Reproduction* 67, 889–894
- (116) Suffecool K, Rosenn BM, Kam S, Mushi J, Foroutan J, Herrera K (2014) Labor induction in nulliparous women with an unfavorable cervix: double balloon catheter versus dinoprostone. *Journal of Perinatal Medicine* 42
- (117) Swiatkowska-Freund M, Preis K (2011) Elastography of the uterine cervix: implications for success of induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38, 52–56
- (118) Tan PC, Valiapan SD, Tay, P Y S, Omar SZ (2007) Concurrent oxytocin with dinoprostone pessary versus dinoprostone pessary in labour induction of nulliparas with an unfavourable cervix: a randomised placebo-controlled trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 114, 824–832
- (119) Tang J, Kapp N, Dragoman M, de Souza, Joao Paulo (2013) WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 121, 186–189
- (120) Teixeira C, Lunet N, Rodrigues T, Barros H (2012) The Bishop Score as a determinant of labour induction success: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics* 286, 739–753
- (121) Thomas J, Fairclough A, Kavanagh J, Kelly AJ (2014) Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 6, CD003101
- (122) Thomson AJ (1999) Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Human Reproduction* 14, 229–236
- (123) Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, Cameron IT, Greer IA, Norman JE (1997) Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *BJOG:An international journal of O&G* 104, 1054–1057
- (124) Thorngren-Jerneck K (2001) Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstetrics & Gynecology* 98, 65–70
- (125) Timmons BC (2006) Timing of Neutrophil Activation and Expression of Proinflammatory Markers Do Not Support a Role for Neutrophils in Cervical Ripening in the Mouse. *Biology of Reproduction* 74, 236–245
- (126) Tran TS, Kulier R, Hofmeyr GJ Acute tocolysis for uterine tachysystole or suspected fetal distress. *The Cochrane Library* 2012
- (127) Tschugguel W, Schneeberger C, Lass H, Stonek F, Zaghlula MB, Czerwenka K, Schatten C, Kaider A, Husslein P, Huber JC (1999) Human cervical ripening is associated with an increase in cervical inducible nitric oxide synthase expression. *Biol. Reprod.* 60, 1367–1372
- (128) Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A, Olsson K, Ulmsten U (1983) Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147, 662–666
- (129) Uphoff R (2014) Misoprostol zur Geburtseinleitung: Haftungsrechtliche Konsequenzen. *Frauenarzt* 55, 734–742

- (130) UpToDate® (2015) Induction of labor. URL: www.uptodate.com/contents/induction-of-labor (abgerufen am: 28. August 2015)
- (131) Väisänen-Tommiska M, Nuutila M, Aittomäki K, Hiilesmaa V, Ylikorkala O (2003) Nitric oxide metabolites in cervical fluid during pregnancy: Further evidence for the role of cervical nitric oxide in cervical ripening. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188, 779–785
- (132) Verhoeven CJ, van Uytrecht, Cedric T, Porath MM, Mol, Ben Willem J (2013) Risk factors for cesarean delivery following labor induction in multiparous women. *Journal of pregnancy* 2013, 820892
- (133) Voigt F, Goecke TW, Najjari L, Pecks U, Maass N, Rath W (2015) Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 187, 85–89
- (134) Wang M, Fontaine P (2014) Common questions about late-term and postterm pregnancy. *American family physician* 90, 160–165
- (135) Watson WJ, Stevens D, Welter S, Day D (1996) Factors predicting successful labor induction. *Obstetrics and gynecology* 88, 990–992
- (136) Wenderlein JM (2003) Kosten senken durch Prostaglandin-Umstellung. *Frauenarzt*, 1124
- (137) WHO (2011) WHO recommendation for induction of labour. World Health Organization Geneva
- (138) Williams MC, Krammer J, O'Brien WF (1997) The value of the cervical score in predicting successful outcome of labor induction. *Obstetrics and gynecology* 90, 784–789
- (139) Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL (2013) Misoprostol Vaginal Insert and Time to Vaginal Delivery. *Obstetrics & Gynecology* 122, 201–209
- (140) Wing DA, Tran S, Paul RH (2002) Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186, 1237–1243
- (141) Winkler M (2003) Role of cytokines and other inflammatory mediators. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 110, 118–123
- (142) Winkler M, Rath W (2001) Zervixreifung und Muttermunderöffnung. Ein molekularer Vorgang. *Der Gynäkologe* 34, 510–520
- (143) Word R, Li X-H, Hnat M, Carrick K (2007) Dynamics of Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition: Mechanisms and Current Concepts. *Semin Reprod Med* 25, 69–79
- (144) World Health Organization (2015) WHO Model List of Essential Medicines. 19th List
- (145) Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Korita D, Kakui K, Hirota N, Sato T, Ito A, Fujii S (2001) Nitric oxide increases matrix metalloproteinase-1 production in human uterine cervical fibroblast cells. *Mol. Hum. Reprod.* 7, 979–985
- (146) Yoshida M, Sagawa N, Itoh H, Yura S, Takemura M, Wada Y, Sato T, Ito A, Fujii S (2002) Prostaglandin F(2alpha), cytokines and cyclic mechanical stretch augment matrix metalloproteinase-1 secretion from cultured human uterine cervical fibroblast cells. *Mol. Hum. Reprod.* 8, 681–687
- (147) Ziegler K, Risthaus F, Strupeit S (2014) Zertifizierung von Zentren - Eine Standortbestimmung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 108, 313–319

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Partnerorgane bei der externen Qualitätssicherung (Ertl-Wagner et al. 2013).....	2
Abbildung 2	Stufenklassifikation nach AWMF-Regelwerk (Muche-Borowski und Kopp 2011)	3
Abbildung 3	ISO 9001:2008 Qualitätsmanagementsysteme-Anforderungen (Ertl-Wagner et al.2013).....	4
Abbildung 4	Phasen der Cervix-Umwandlung (Word et al. 2007).....	5
Abbildung 5	Kindliche Mortalität in Abhängigkeit der Schwangerschaftswoche (Wang und Fontaine 2014)	11
Abbildung 6	Cook® Katheter (Cook Medical)	18
Abbildung 7	Überlebensfunktion zur Einleitungs-Entbindungszeit vaginaler Geburten bei Patientinnen SSW ≤ 40 und SSW > 40.....	25
Abbildung 8	Überlebensfunktionen zur vaginalen Entbindung: Multipara vs. Nullipara.....	27
Abbildung 9	Geburtsmodi der eingeleiteten Geburten.....	29
Abbildung 10	Einleitungsindikationen.....	32
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Schätzung zur vaginalen Entbindung: Vergleich Terminüberschreitung vs. vorzeitigem Blasensprung als Einleitungsindikation	33
Abbildung 12	Anzahl der Einleitungsmaßnahmen	34
Abbildung 13	Häufigkeiten der einzelnen Medikamente als erste Intervention	35
Abbildung 14	Kaplan-Meier-Schätzung zur vaginalen Entbindung: Vergleich Misoprostol vs. andere Medikation zu Beginn der Einleitung	36
Abbildung 15	Kaplan-Meier-Schätzung zur vaginalen Entbindung aller Einzelmedikament-Gruppen.....	39
Abbildung 16	Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall	41
Abbildung 17	Einleitungserfolg.....	42
Abbildung 18	Modell zur klinischen Nutzung der dokumentierten Daten	68
Abbildung 19	Alter der Patientin zur Geburt.....	76
Abbildung 20	Schwangerschaftsdauer in Wochen.....	76
Abbildung 21	Parität der Patientinnen.....	77
Abbildung 22	Muttermundsweite bei Aufnahme der Patientin in cm	77
Abbildung 23	Entscheidungsfindung in der Medizin (Muche-Borowski und Kopp 2011).....	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Bishop-Score zur Cervixbeurteilung (Bishop 1964).....	9
Tabelle 2	Häufige Indikationen für die Geburtseinleitung (Egarter u. Schatten 2003).....	11
Tabelle 3	Kontraindikationen für die Geburtseinleitung (Egarter u. Schatten 2003).....	12
Tabelle 4	Nebenwirkungen von Prostaglandinen zur Geburtseinleitung (Rath u. Pecks 2010).....	14
Tabelle 5	Kontraindikation für die Prostaglandinanwendung (AWMF online 2008).....	14
Tabelle 6	Übersicht der häufigsten verwendeten Einleitungsmethoden am Universitätsklinikum Leipzig.....	18
Tabelle 7	Patientenkollektive der Einleitungsmedikationen.....	22
Tabelle 8	Mittleres Alter den Patientinnen in den Medikamentengruppen.....	24
Tabelle 9	Einleitungs-Entbindungszeiten des Gestationsalters ≤ 40 SSW und > 40 SSW.....	25
Tabelle 10	Mittleres Gestationsalter der Patientinnen.....	26
Tabelle 11	Mittlere Anzahl der Schwangerschaften.....	26
Tabelle 12	Einleitungs-Entbindungszeiten bei Nulliparität und Multiparität.....	27
Tabelle 13	Mittlere Anzahl vorangegangener Geburten.....	28
Tabelle 14	Mittlere Muttermundsweiten bei Aufnahme der Patientinnen.....	28
Tabelle 15	Geburtsmodi: vaginal; vaginal/ operativ; Sectio caesarea in den Medikamentengruppen.....	29
Tabelle 16	Durchschnittlicher Apgar-Wert in der 5. Lebensminute nach vaginaler Entbindung.....	30
Tabelle 17	mittleres Kindsgewicht in den verschiedenen Medikamentengruppen in Gramm.....	30
Tabelle 18	Verteilung der pH-Werte des Nabelschnurlutes von.....	31
Tabelle 19	pH-Werte des Nabelschnurlutes nach verschiedenen Einleitungsmethoden.....	31
Tabelle 20	Einleitungs-Entbindungszeiten aller Geburten.....	31
Tabelle 21	Einleitungs-Entbindungszeiten der häufigsten Einleitungsindikationen.....	32
Tabelle 22	Tokolyserate in den Patientengruppen.....	34
Tabelle 23	ausgewählte Parameter der Misoprostol-Gruppe.....	36
Tabelle 24	ausgewählte Parameter der Prepidil®-Gruppe.....	37
Tabelle 25	ausgewählte Parameter der Minprostin®-Gruppe.....	37
Tabelle 26	ausgewählte Parameter der Oxytocin-Gruppe.....	38
Tabelle 27	Übersichtstabelle zu den Einleitungs-Entbindungszeiten der Medikamentengruppen.....	38
Tabelle 28	ausgewählte Parameter der Gruppe: Misoprostol + Oxytocin.....	40
Tabelle 29	ausgewählte Parameter der Gruppe: Prepidil® Gel + Oxytocin.....	40
Tabelle 30	ausgewählte Parameter der Gruppe: Minprostin®Vaginalgel + Oxytocin.....	40
Tabelle 31	Zusammenfassung der Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression.....	41

Anhang

Modell zur Datennutzung für die klinische Praxis

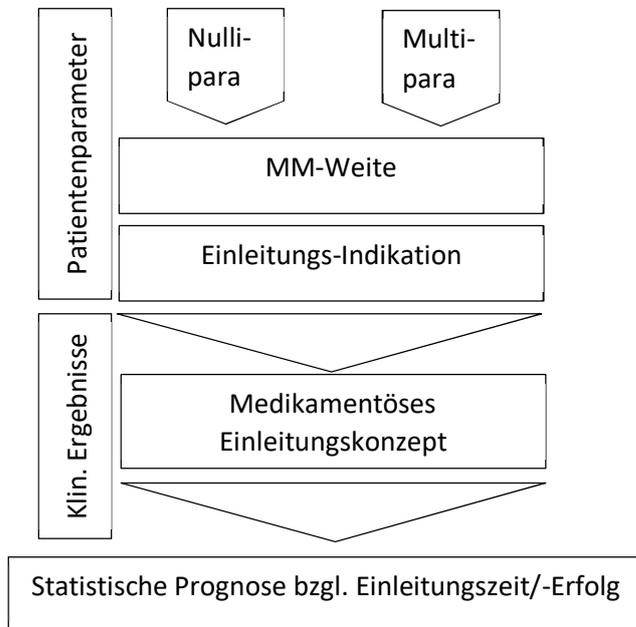


Abbildung 18 Modell zur klinischen Nutzung der dokumentierten Daten

Entwurf: Fragebogen zur Geburtseinleitung

Einleitungsindikation	Muttermundweite bei Aufnahme der Patientin
<input type="checkbox"/> Terminüberschreitung	<input type="checkbox"/> 0 cm
<input type="checkbox"/> Vorzeitiger Blasensprung	<input type="checkbox"/> 1 cm
<input type="checkbox"/> Fetale Wachstumsretardierung	<input type="checkbox"/> 2 cm
<input type="checkbox"/> Hypertensive Schwangerschaftserkrankung	<input type="checkbox"/> 3 cm
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> 4 cm
<input type="checkbox"/> Elektive Geburtseinleitung	<input type="checkbox"/> ≥ 5 cm
<input type="checkbox"/> Sonstiges:.....	

Parität	Geburtsmodus
<input type="checkbox"/> Nullipara	<input type="checkbox"/> Vaginal
<input type="checkbox"/> Multipara	<input type="checkbox"/> Vaginal-operativ
	<input type="checkbox"/> Sectio caesarea

Einleitungsmaßnahme (<i>Mehrfachangaben möglich</i>)	Anwendungshäufigkeit der jeweiligen Einleitungsmaßnahme
<input type="checkbox"/> Misoprostol per os (25/50/100 μ g)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 0,5 mg Prepidil®Gel	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1 mg Minprostin®-Vaginalgel	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 2 mg Minprostin®-Vaginalgel	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 6 IE Oxytocin	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 3 mg Prostin E®-Vaginaltablette	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Doppelballonkatheter	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 200 mg Misoprostol®-Vaginalinsert	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Sonstige:.....	<input type="checkbox"/>

Einleitungs-Geburtsintervall (<i>Dauer zwischen erstem Einleitungsversuch und vaginaler Geburt</i>)	
<input type="checkbox"/> ≤ 8 h	<input type="checkbox"/> ≤ 12 h
<input type="checkbox"/> ≤ 16 h	<input type="checkbox"/> ≤ 20 h
<input type="checkbox"/> ≤ 24 h	<input type="checkbox"/> > 24 h

Bemerkungen:

.....

.....

.....

Leipzig, den

Unterschrift

Zusammenfassung der statistischen Ergebnisse dieser Studie

	Misoprostol	Prepidil®Gel	Minprostin®- Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil®Gel + Oxytocin	Minprostin®- Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
*							
Alter der Mutter	29,3 ± 5,6	29,4 ± 5,2	31,8 ± 5,2	29,8 ± 6,0	29,0 ± 5,5	29,0 ± 5,5	29,5 ± 5,3
[Jahre]	[17 - 44]	[18 - 41]	[19 - 42]	[18 - 44]	[15 - 49]	[16 - 45]	[17 - 41]
Gestationsdauer	39,6 ± 1,8	38,3 ± 2,7	39,2 ± 1,8	39,0 ± 2,2	39,7 ± 1,7	38,7 ± 2,1	39,0 ± 1,8
[Wochen]	[33 - 41]	[32 - 41]	[32 - 41]	[31 - 41]	[32 - 42]	[33 - 42]	[33 - 41]
Gravidität	1,7 ± 1,0	2,2 ± 1,3	3,0 ± 2,0	3,0 ± 2,4	1,6 ± 1,2	2,3 ± 1,5	2,1 ± 1,7
[Anzahl]	[1 - 6]	[1 - 5]	[1 - 11]	[1 - 12]	[1 - 11]	[1 - 8]	[1 - 12]
Parität	0,4 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,2 ± 1,4	1,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,1
[Anzahl]	[0 - 5]	[0 - 4]	[0 - 9]	[0 - 8]	[0 - 9]	[0 - 6]	[0 - 6]
Muttermundsweite	1,0 ± 0,6	1,0 ± 0,7	1,2 ± 0,7	2,0 ± 0,9	0,9 ± 0,7	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,8
[cm]	[0 - 3]	[0 - 3]	[0 - 3]	[0 - 5]	[0 - 5]	[0 - 3]	[0 - 3]

	Misoprostol	Prepidil®Gel	Minprostin®- Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil®Gel + Oxytocin	Minprostin®- Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Indikationen zur Geburtseinleitung [%]							
<i>Terminüberschreitung</i>	44 %	26 %	36 %	26 %	47 %	28 %	30 %
<i>vorzeitiger Blasensprung</i>	30 %	15 %	27 %	30 %	31 %	22 %	17 %
<i>Mütterliche Indikation</i>	7 %	18 %	9 %	11 %	8 %	16 %	21 %
<i>Fruchtwasseränderung</i>	4 %	12 %	2 %	6 %	2 %	4 %	4 %
<i>sonstige kindliche Indikationen</i>	5 %	15 %	16 %	8 %	5 %	13 %	10 %
<i>Sonstiges</i>	10 %	14 %	9 %	19 %	7 %	16 %	18 %
Geburtsmodus [%]							
Vaginal	79 %	73 %	82 %	87 %	69 %	77 %	81 %
Vaginal-operativ	10 %	6 %	5 %	3 %	11 %	5 %	7 %
Sectio caesarea	11 %	21 %	13 %	10 %	20 %	18 %	12 %

	Misoprostol	Prepidil®Gel	Minprostin®- Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil®Gel + Oxytocin	Minprostin®- Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
<i>Vaginale/vaginal-operative Entbindung [kumulative Prozentwerte nach Zeit]</i>							
nach 8 h	15 %	41 %	78 %	71 %	2 %	31 %	21 %
nach 12 h	44 %	65 %	87 %	82 %	18 %	62 %	39 %
nach 16 h	64 %	77 %	87 %	82 %	37 %	72 %	64 %
nach 20 h	75 %	77 %	87 %	82 %	47 %	73 %	68 %
nach 24 h	81 %	79 %	87 %	85 %	59 %	75 %	76 %
<i>Nach vaginaler/vaginal-operativer Entbindung</i>							
Apgar-Wert 5 min [Punktzahl]	9,2 ± 0,8 [5 - 10]	9,5 ± 0,6 [8 - 10]	9,0 ± 1,2 [4 - 10]	9,4 ± 0,8 [7 - 10]	9,0 ± 1,0 [2 - 10]	9,2 ± 0,8 [7 - 10]	9,2 ± 0,8 [7 - 10]
pH-Wert Nabelschnurblut	7,2 ± 0,3 [7,0 - 7,5]	7,3 ± 0,1 [7,1 - 7,3]	7,3 ± 0,1 [7,1 - 7,4]	7,2 ± 0,5 [7,1 - 7,5]	7,2 ± 0,1 [6,9 - 7,4]	7,3 ± 0,1 [7,0 - 7,4]	7,3 ± 0,1 [7,1 - 7,4]
Kindsgewicht [Gramm]	3460 ± 516 [1860 - 4010]	2934 ± 714 [1650 - 4630]	3365 ± 605 [1230 - 4380]	3321 ± 595 [1557 - 4540]	3526 ± 497 [1866 - 4990]	3321 ± 617 [1900 - 4844]	3289 ± 603 [1850 - 4680]

	Misoprostol	Prepidil®Gel	Minprostin®- Vaginalgel	Oxytocin	Misoprostol + Oxytocin	Prepidil®Gel + Oxytocin	Minprostin®- Vaginalgel + Oxytocin
	n = 201	n = 34	n = 55	n = 78	n = 241	n = 117	n = 87
Einleitungs-Entbindungszeit: Zeit ab erster Einleitungsmaßnahme bis zur vaginalen/vaginal-operativen Entbindung							
Mittelwert ± SD [h]	14,5 ± 0,6	8,4 ± 0,8	5,3 ± 0,3	6,9 ± 0,7	20,4 ± 0,9	11,5 ± 1,0	15,6 ± 1,4
[95 %-KI]	[13,3 - 15,5]	[6,9 - 10,0]	[4,7 - 5,9]	[5,5 - 8,4]	[18,7 - 22,1]	[9,6 - 13,3]	[13,0 - 18,3]
Median [h]	12,2	7,5	5,3	5,0	16,7	9,0	13,0
[95 %-KI]	[10,9 - 13,5]	[4,2 - 10,8]	[5,0 - 5,5]	[4,1 - 5,9]	[14,6 - 18,8]	[8,5 - 9,6]	[10,8 - 15,1]
Hazard Ratio **	1,3	1,6	1,8	1,4	0,9	1,1	1,0
[95 %-KI]	[1,1 - 1,6]	[1,3 - 1,9]	[1,7 - 2,0]	[1,4 - 1,5]	[0,9 - 0,9]	[1,1 - 1,1]	[1,0 - 1,1]
Signifikanz	p = 0,003	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,3

Ergebnisse der multivariaten Cox-Regression: patientenbezogene Daten

	Multipara	Terminüberschreitung	Vorzeitiger Blasensprung	Muttermundsweite ≥ 1 cm
	n = 358	n = 312	n = 247	n = 700
Einleitungs-Entbindungszeit: Zeit ab erster Einleitungsmaßnahme bis zur vaginalen/vaginal-operativen Entbindung				
Mittelwert \pm SD [h]	13,5 \pm 0,7	17,4 \pm 0,8	11,6 \pm 0,5	15,2 \pm 0,5
[95 %-KI]	[12,2 - 14,8]	[15,9 - 18,9]	[10,5 - 12,6]	[14,2 - 16,1]
Median [h]	9,6	13,2	9,4	11,2
[95 %-KI]	[8,9 - 10,3]	[12,1 - 14,3]	[8,8 - 10,0]	[10,4 - 12,0]
Hazard Ratio **	1,8	0,8	1,9	2,1
[95 %-KI]	[1,5 - 2,1]	[0,7 - 0,9]	[1,7 - 2,3]	[1,7 - 2,6]
Signifikanz	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000	p = 0,000

Ausgewählte Parameter von Patientinnen mit erfolgloser Einleitung

Alter der Mutter	Gestationsdauer	MM-weite	Parität	Indikation: Tü	Indikation: vorzeitiger Blasensprung	Mütterliche Indikation	Vaginale Geburt	Sectio caesarea	Apgar-Wert nach 5 Minuten	Einleitungs-Entbindungszeit [h] [95 %-KI]
[Jahre]	[Wochen]	[cm]	[Anzahl]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[Wert]	Mittelwert \pm SD Median
29,2 \pm 5,6	39,2 \pm 2,4	0,8 \pm 0,8	0,4 \pm 0,9	40 %	16 %	17 %	45 %	55 %	8,9 \pm 0,9	34,4 \pm 1,4 28,7
[15 - 42]	[32 - 42]	[0 - 5]	[0 - 9]						[5 - 10]	[32,1 - 37,3] [27,2 - 30,1]

* angegeben sind Mittelwerte \pm Standardfehler; [Minimum - Maximum]

** Hazard Ratio bezieht sich auf die Chance für eine vaginale/vaginal-operative Entbindung innerhalb von 24h

Ergänzende Abbildungen

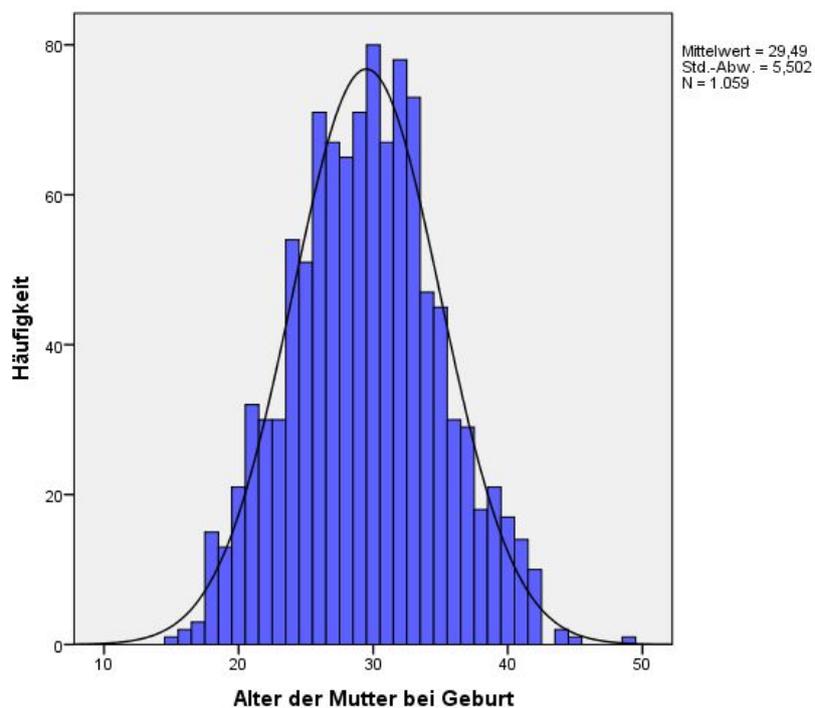


Abbildung 19 Alter der Patientin zur Geburt

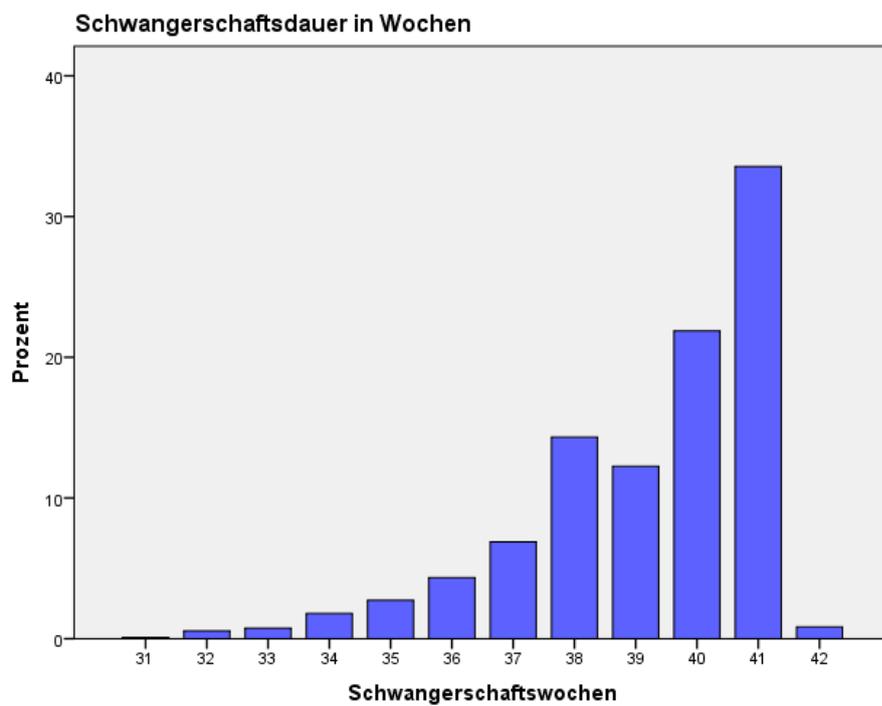


Abbildung 20 Schwangerschaftsdauer in Wochen

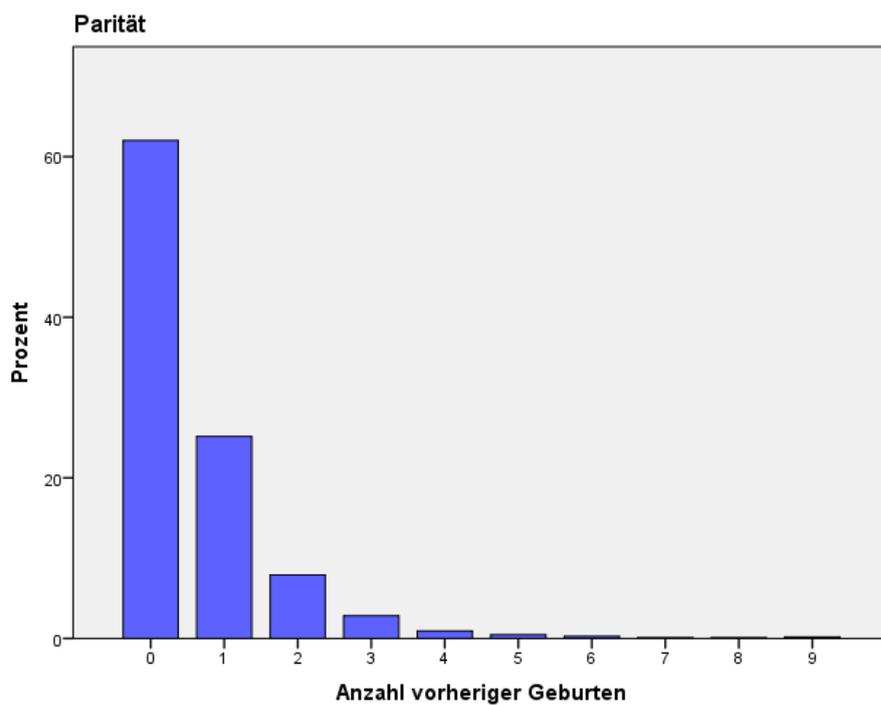


Abbildung 21 Parität der Patientinnen

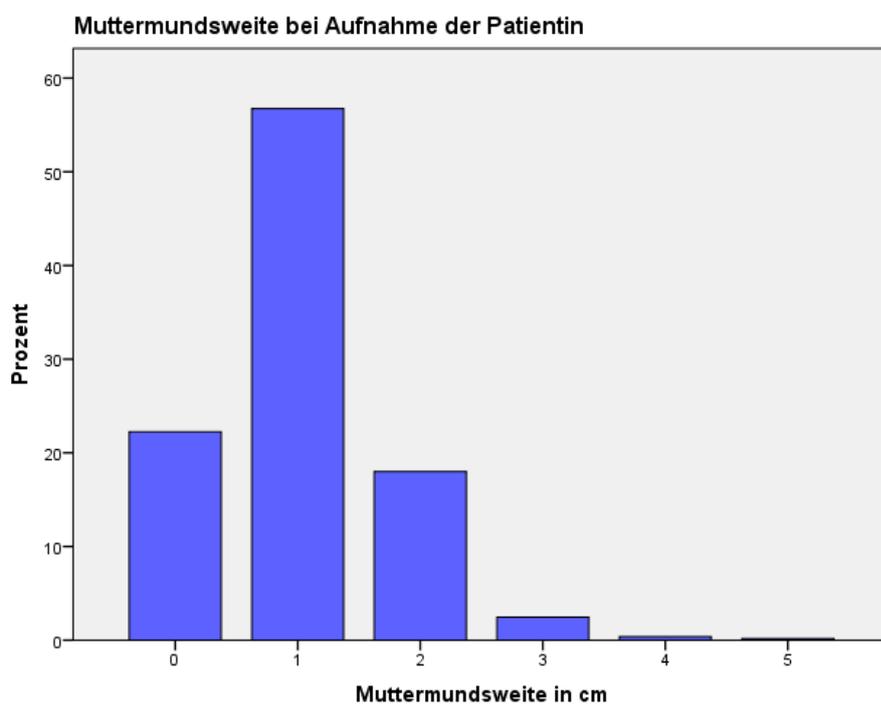


Abbildung 22 Muttermundsweite bei Aufnahme der Patientin in cm

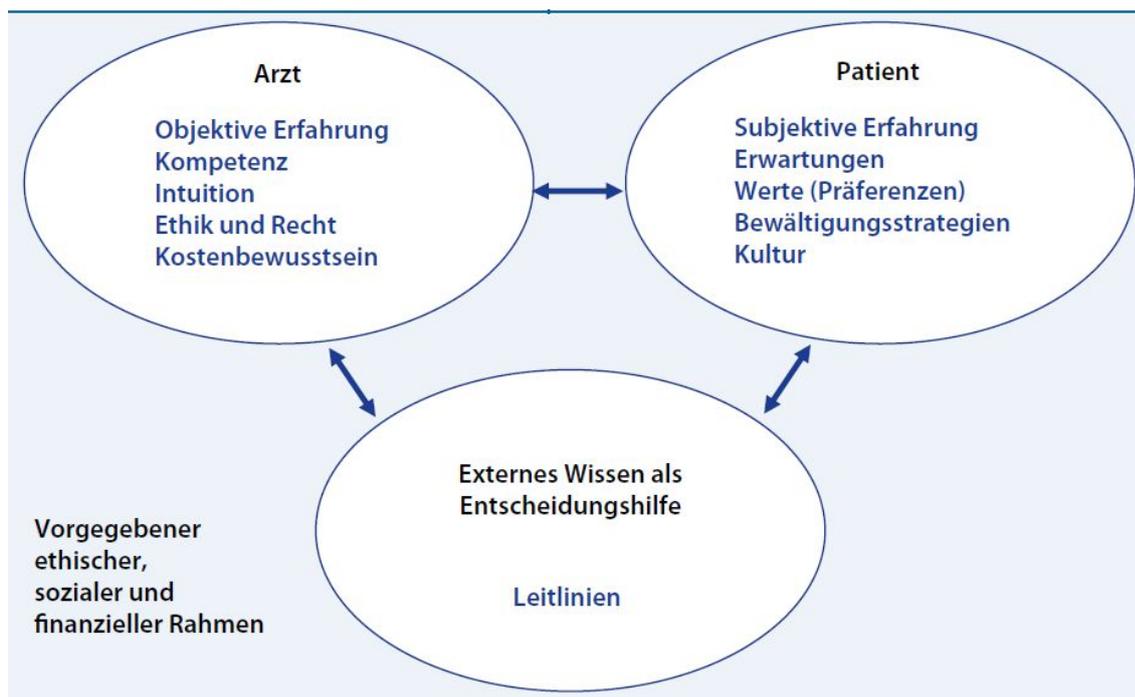


Abbildung 23 Entscheidungsfindung in der Medizin (Muche-Borowski und Kopp 2011)

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift

Lebenslauf*Persönliches:*

Name: Ariane Wenzlaff
Geburtsdatum/-ort: 06.10.1990 in Gera

Schulische Bildung:

2001 - 2009 – Zabelgymnasium Gera, Abitur
1997 - 2001 – Bergschule Gera, Grundschule

Hochschulbildung:

2009 - 2016 – Universität Leipzig
1. Staatsexamen Humanmedizin 2011
2. Staatsexamen Humanmedizin 2015
3. Staatsexamen Humanmedizin 2016
– Charles University Prague: Erasmus-Semester

Praktische Ausbildung:

Praktisches Jahr – Spital Grabs, Schweiz, Innere Medizin
– Flinders Medical Centre Adelaide, Australien, Plastische & Rekonstruktive Chirurgie
– Klinikum Chemnitz, Unfallchirurgie
– Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilian-Universität München, Anästhesiologie & Intensivmedizin

Famulaturen

- Queen Elizabeth Hospital Bridgetown, Barbados, Anästhesiologie
- NHS University Hospital of Coventry and Warwickshire, GB, Herz- und Thoraxchirurgie
- Gelenkzentrum Leipzig, Orthopädie & Sportmedizin
- MVZ Radiologie und Nuklearmedizin, Erlangen, Radiologie
- Universitätsklinikum Leipzig, Gynäkologie & Geburtshilfe

Krankenpflegepraktikum

- Universitätsklinikum Leipzig
- SRH Klinikum Gera

Nebenstudentische Tätigkeit:

- Studentische OP-Assistenz im Gelenkzentrum Leipzig
Dr. med. habil Tim Rose
- Nachtdienst in der Lanuwa Klinik Leipzig,
Dr. med. Marwan Nuwayhid

Danksagung

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Holger Stepan für die freundliche Überlassung des Themas sowie das Vertrauen und die Freiheit bei der Bearbeitung danken. Großer Dank gebührt außerdem Herrn Dr. Alexander Jank für dessen fachliche Unterstützung und wertvollen Hinweise.

Für die statistische Beratung bedanke ich mich bei Herrn Holger Bogatsch aus dem Zentrum für Klinische Studien in Leipzig.

Größte Dankbarkeit gilt meinen lieben Eltern, meiner lieben Schwester und meinen lieben Großeltern, die mich immer bedingungslos unterstützt haben. Ohne ihren Glauben an mich und ihre aufrichtige Liebe wäre mein Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen.