

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Evidence Map

Autoren

Karin Bischoff

Britta Lang

Edith Motschall

Christine Schmucker

19. Januar 2017



Cochrane Deutschland
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacherstraße 153
79110 Freiburg

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	3
1. Hintergrund.....	4
1.1 Kaiserschnitt (Sectio).....	4
1.2 Postpartale Hämorrhagie (PPH)	5
1.3 Phasen der Geburt.....	7
1.4 Das Uterotonikum Oxytocin	7
1.4.1 Oxytocin in der EP und AP (präpartal).....	7
1.4.2 Oxytocin in der NP (postpartal).....	8
1.5 Weitere Uterotonika	9
1.5.1 Prostaglandine.....	9
1.5.2 Carbetocin	9
1.5.3 Ergotalkaloide.....	9
1.5.4 Kombinationen von Uterotonika.....	9
2. Fragestellung.....	10
3. Methoden	11
3.1 Population	11
3.2 Intervention und Vergleichsintervention	11
3.3 Endpunkte	11
3.4 Studientypen	12
3.5 Literatursuche	12
3.6 Identifizierung relevanter Studien	12
3.7 Extraktion der Studiendaten	13
4. Ergebnisse der bibliographischen Literatursuche	14
4.1 Informationsbeschaffung	14
4.2 Resultierender Studienpool: RCTs.....	16
4.3 Resultierender Studienpool: vergleichende nicht-RCTs.....	26
4.4 Resultierender Studienpool: einarmige Beobachtungsstudien	30
4.5 Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien	30
5. Ergebnisse der Studienregistersuche	32
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	34
7. Literaturverzeichnis	36
Anhang A: Primärer Kaiserschnitt	41
Randomisierte kontrollierte Studien	41
Vergleichende nicht-randomisierte Studien.....	44
Einarmige Beobachtungsstudien	45
Ergebnisse der Studienregistersuche.....	45
Anhang B: Suchstrategien	47

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1. Ursachen der PPH	6
Tabelle 2. Risikofaktoren einer PPH	6
Tabelle 3. Informationsbeschaffung.	14
Tabelle 4. Evidence Map: RCTs, die die Oxytocingabe beim (sekundären) Kaiserschnitt untersuchen.....	18
Tabelle 5. Evidence Map: vergleichende nicht-RCTs, die die Oxytocingabe beim (sekundären) Kaiserschnitt untersuchen.	27
Tabelle 6. Übersicht: systematische Übersichtsarbeiten, die die Oxytocingabe beim Kaiserschnitt untersuchen.	31
Tabelle 7. Übersicht: Leitlinien, die die Oxytocingabe beim Kaiserschnitt untersuchen.	31
Tabelle 8. Übersicht: laufenden Studien, die die Oxytocingabe beim sekundären Kaiserschnitt untersuchen. ...	33
Tabelle 9. Übersicht: RCTs, die die Oxytocingabe beim primären Kaiserschnitt untersuchen.	41
Tabelle 10. Übersicht: nicht-RCTs, die die Oxytocingabe beim primären Kaiserschnitt untersuchen.	44
Tabelle 11. Übersicht: einarmige Beobachtungsstudien.	45
Tabelle 12. Übersicht: laufende Studien	45
Abbildung 1: Ergebnis der bibliographischen und händischen Literaturrecherche.	15

1. Hintergrund

1.1 Kaiserschnitt (Sectio)

Generell unterscheidet man zwischen einem primären Kaiserschnitt und einem sekundären Kaiserschnitt. Ein *primärer Kaiserschnitt* ist im Rahmen des Geburtsmodus geplant und die natürliche Geburt hat noch nicht begonnen, das heißt, muttermundwirksame Wehen und/oder ein Blasensprung haben noch nicht eingesetzt. Absolute Indikationen für einen primären Kaiserschnitt sind zum Beispiel eine regelwidrige Lage des Kindes (z.B. Querlage) und/oder spezielle Vorerkrankungen der Mutter (z.B. HIV) oder des Kindes (z.B. Bauchdeckendefekte). Zu den relativen Indikationen für einen primären Kaiserschnitt zählt unter anderem der Verdacht auf ein Missverhältnis zwischen kindlicher Größe und mütterlichem Becken, der Zustand nach einem bereits erfolgten Kaiserschnitt und die Beckenendlage.¹

Von einem *sekundären Kaiserschnitt* spricht man, wenn die Geburt bereits begonnen hat, das heißt, wenn die Fruchtblase gesprungen ist oder wenn bereits muttermundwirksamen Wehen eingesetzt haben. Indikationen für einen *sekundären Kaiserschnitt* kann eine kindliche ‚Notlage‘, wie zum Beispiel Herztonveränderungen oder drohende intrauterine Asphyxie sein. Aber auch Indikationen ohne kindliche Notlage wie Geburtsstillstand, zervikale Dystokie oder eine Verschlechterung des Zustands der Mutter, wie zum Beispiel das Auftreten eines schwangerschaftsinduzierten Hypertonus, können zu einem Kaiserschnitt während dem bereits begonnenen Geburtsvorgang führen.²

Ein *Notkaiserschnitt* bezieht sich lediglich auf die Dringlichkeit und damit auf die Gefahr, die für Mutter und/oder Kind besteht. Gründe für einen Notkaiserschnitt sind zum Beispiel eine vorzeitige Plazentalösung, Uterusruptur, Eklampsie, manifestes HELLP-Syndrom oder ein anhaltender kindlicher Herztonabfall.²

Trotz der o.g. Definitionen werden Kaiserschnittgeburten international im Hinblick auf die Dringlichkeit unterschiedlich klassifiziert.³ Um die Definition der Kaiserschnittgeburten in dieser Arbeit möglichst genau zu erfassen, werden die englischsprachigen Klassifikationen deshalb zumeist nicht übersetzt.

Ob sich eine bereits bestehende Wehentätigkeit, die beim sekundären Kaiserschnitt zum Tragen kommt, positiv oder negativ auf den Zustand der Mutter oder das Neugeborene auswirkt, ist nicht abschließend geklärt. Ein Effekt der Wehen beruht auf der physiologischen Stimulation der Katecholaminausschüttung, welche u.a. die Resorption der neonatalen Lungenflüssigkeit anregt.⁴

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Somit wird oft ein positiver Effekt auf die respiratorische Anpassung des Neugeborenen beschrieben. Es ist jedoch nicht geklärt, wie stark dieser Effekt ist und ob das Kind tatsächlich weniger Schwierigkeiten hat sich post partum an die neue Umgebung zu adaptieren, wenn durch die Wehen ein physiologisches ‚Startsignal‘ gegeben wird.⁵ In wieweit sich die präoperative Wehentätigkeit auf postpartale Hämorrhagien (PPHs, siehe unten) auswirkt, ist ebenfalls umstritten.

1.2 Postpartale Hämorrhagie (PPH)

Die PPH zählt zu den Hauptursachen der maternalen Morbidität und Mortalität. Weltweit sterben jährlich ungefähr 150.000 Frauen aufgrund einer PPH.⁶ Das Risiko, an einer PPH zu versterben, beträgt in den Industrieländern in etwa 1:100.000, in den Entwicklungsländern 1:1000 Geburten. Hinzu kommt eine schwere maternale Morbidität, die zwischen 4 und 7 bei 1000 Geburten liegt.⁷ Die Prävalenz der PPH wird weltweit mit in etwa 6% beziehungsweise 2% (schwere PPH) aller Geburten angegeben.⁸

Insbesondere durch die Zunahme von Uterusatonien und Plazentaretentionen infolge eines zunehmenden Uterotonikaeinsatzes zur Geburtseinleitung oder Wehenunterstützung sowie durch steigende Raten vaginaloperativer- und Kaiserschnittentbindungen,^{9 10} steigt die Inzidenz der PPH kontinuierlich an.¹¹ Ursachen und Risiken der PPH in Form der „4Ts“ werden in Tab. 1 und 2 zusammenfassend dargestellt.¹²

Der durchschnittliche Blutverlust bei einer unkomplizierten vaginalen Geburt liegt bei in etwa 500 ml, bei einer Kaiserschnittentbindung bei in etwa 1000 ml.¹³ Eine PPH ist als Blutverlust von >500 ml bei vaginaler Geburt und >1000 ml bei einer Kaiserschnittentbindung definiert. Trotz dieser Standarddefinitionen zeigen Studien zur Quantifizierung des Blutverlustes bei normalen Geburten, dass etwa 40% der Frauen bei vaginaler Entbindung >500 ml und 30% der Frauen bei Kaiserschnittentbindung >1000 ml Blut verlieren.¹² Wegen der physiologischen Zunahme des Blutvolumens in der Schwangerschaft tolerieren jedoch die meisten Frauen einen Blutverlust bis zu 1000 ml ohne große Veränderung des Blutdrucks beziehungsweise der Herzauswurfleistung.¹²

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Tabelle 1. Ursachen der PPH (die „4 Ts“; adaptiert aus Schlembach et al. 2014).¹²

>>T<<	Ursachen	Anteil	Diagnose
Tonus	Uterusatonie	79-90%	Höhenstand und Konsistenz des Uterus
Trauma	Weichteilverletzungen, Uterusruptur	20%	Inspektion der Geburtswege
Tissue	Plazentaretention Plazentalösungsstörung Plazentaimplantationsstörung	10%	Vollständigkeit der Plazenta (visuell, Ultraschall)
Thrombin (Koagulopathie)	Primär traumatisch Primär koagulopathisch	ca. 1%	Klinisch, z.B. „nicht-chirurgische Blutung“ Labor: Gerinnung, Blutbild, ROTEM®, TEG®
ROTEM = Rotationsthrombelastometrie; TEG: Thrombelastographie.			

Tabelle 2. Risikofaktoren einer PPH (adaptiert aus Schlembach et al. 2014).¹²

>>T<<	Präpartal	Intra- und postpartal
Tonus, Trauma	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Z.n. Uterusatonie ▪ Z.n. Operation am Uterus ▪ Uterus myomatosus ▪ Vermehrte Dehnung des Uterus, z.B. bei: Mehrlingsschwangerschaft, Hydramnion, fetale Makrosomie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uterusatonie ▪ Uterusruptur ▪ Uterusinversion ▪ Geburtsverletzung
Tissue	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Z.n. Abruption placentae ▪ Placenta praevia ▪ Plazentaimplantationsstörung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plazentaretention
Thrombin	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Angeborene/erworbene Koagulopathie 	DIC: Komplikationen (Fruchtwasserembolie)/ bei hämostaseologischen Störungen
Andere Ursachen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Z.n. PPH ▪ Vielgebärende ▪ Hypertensive Schwangerschafts- erkrankungen, z.B. PE, HELLP-Syndrom ▪ Amnioninfektionssyndrom ▪ Nikotinabusus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Verzögerte Geburt ▪ Geburtseinleitung ▪ Lange Oxytocinsubstitution ▪ Vaginaloperative Entbindung ▪ Kaiserschnittentbindung

DIC: disseminierte intravasale Koagulopathie (eng. disseminated intravascular coagulation); HELLP: hämolytische Anämie, erhöhte Leberwerte, Verminderung der Thrombozyten „low platelet count“; PE: Präeklampsie; PPH: postpartale Hämorrhagie; Z.n.: Zustand nach.

1.3 Phasen der Geburt

Unter der Eröffnungsphase (EP, engl. ‚first stage of labour‘) versteht man die Zeit vom Beginn regelmäßiger, muttermundwirksamer Wehen bis zur vollständigen Eröffnung des Muttermundes. Das Ende der EP ist die Übergangsphase, die zur vollständigen Öffnung des Muttermundes auf zehn Zentimeter führt und von sehr starken und schmerzhaften Wehen gekennzeichnet wird. Bei vollständiger Öffnung des Muttermundes beginnt die Austreibungsphase (AP, engl. ‚second stage of labour‘) mit typischen Presswehen. Diese Phase endet mit der Geburt des Kindes. Die Nachgeburtsphase (NP, engl. ‚third stage of labour‘) beschreibt den Zeitraum zwischen der Geburt des Kindes und des Ausstoßens der Plazenta. Die Schwere des Blutverlustes während dieser Phase hängt unter anderem davon ab, wie schnell sich der Gebärmuttermuskel zusammenzieht und die Plazenta sich von der Gebärmutterwand löst.

1.4 Das Uterotonikum Oxytocin

Oxytocin ist ein zyklisches Nonapeptid-Hormon, das im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus gebildet wird und eine wichtige Bedeutung beim Geburtsprozess einnimmt.¹⁴ Insbesondere kurz vor, während und nach der Geburt ist die Uterusempfindlichkeit gegenüber Oxytocin durch Ausbildung einer hohen Konzentration von myometranen Oxytocinrezeptoren sehr hoch. Die Bindung von Oxytocin an die G-Protein gekoppelten Oxytocinrezeptoren der myometranen Muskelzellen bewirkt einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration, wodurch die Myosin-leichte-Ketten-Kinase (MLKK) aktiviert wird. Diese Kinase löst den Querbrückenzyklus der Aktin- und Myosinfilamente aus, was schließlich zu einer Gebärmutterkontraktion führt. Neben dem kontraktile Effekt in Muskelzellen kann die Bindung von Oxytocin an Rezeptoren von Endothelzellen über einen anderen calciumabhängigen Signalweg zu einer Vasodilatation führen.¹⁴⁻¹⁶

1.4.1 Oxytocin in der EP und AP (präpartal)

In der EP und AP bewirkt Oxytocin eine Kontraktion und löst damit die Wehen während der Geburt aus. Oxytocin wird deshalb häufig eingesetzt, um die Geburt einzuleiten oder zu beschleunigen.¹⁷⁻¹⁹ Oxytocin wird dabei entweder intravenös, als Bolus und/oder kontinuierliche Infusion injiziert, aber auch intramuskulär oder transmukosal als Nasenspray verabreicht. Der präpartale Einsatz von Oxytocin wird jedoch kontrovers diskutiert: Zum Beispiel zeigte *Belghiti et al.*²⁰ in einer Fall-Kontrollstudie aus dem Jahr 2011, dass die Oxytocingabe vor der vaginalen Geburt (ausschließlich präpartal) mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine schwere PPH einhergehen kann (adjustiertes

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Odds Ratio [OR]: 1,8; 95%-KI 1,3-2,6). Bei Frauen, die Oxytocin auch prophylaktisch nach der Geburt erhielten (also sowohl vor als auch nach der Geburt), war das Risiko für eine schwere PPH jedoch in dieser Studie nicht signifikant erhöht (adjustiertes Odds Ratio [OR]: 1,1; 95%-KI 0,8-1,4). Diese in Frankreich durchgeführte Fall-Kontrollstudie basierte auf insgesamt über 3000 Frauen mit unkomplizierter Schwangerschaft und vaginaler Geburt aus der Pithagore6 Studie.²¹

Der Anstieg der PPH Rate nachdem Gebärende bereits präpartal Oxytocin verabreicht bekommen haben, wird häufig dadurch begründet, dass die Oxytocingabe in dieser Geburtsphase eine Verminderung und Desensibilisierung der Oxytocinrezeptoren zur Folge haben kann.²²⁻²⁴

1.4.2 Oxytocin in der NP (postpartal)

Nach der Geburt fördert Oxytocin die Ablösung und Ausstoßung der Plazenta aus der Gebärmutter und bewirkt weitere Kontraktionen der Gebärmutter, um die Blutzufuhr, durch die sich zusammenziehenden Muskelfasern, zu reduzieren. Die prophylaktische Applikation von Oxytocin unmittelbar nach der Geburt verkürzt dabei die Dauer der Plazentaperiode signifikant und kann die PPH Rate um bis zu 40% verringern.^{25 26} Eine weitere Indikation für Oxytocin in der NP stellt die Therapie atonischer Blutungen dar.

1.4.3 Unerwünschte Wirkungen

Als unerwünschte Wirkung der Oxytocingabe werden vor allem durch den vasodilatatorischen Effekt von Oxytocin auch kardiovaskuläre Ereignisse, wie Bluthochdruck und Tachykardie berichtet.²⁷ Pathophysiologische Konsequenzen sollten deshalb im Hinblick auf die Dosierung und den Applikationsmodus von Oxytocin zusätzlich mit berücksichtigt werden.

1.5 Weitere Uterotonika

1.5.1 Prostaglandine

Neben Oxytocin werden auch Prostaglandine verwendet, um Uteruskontraktionen zu unterstützen. Die am häufigsten verwendeten Prostaglandine sind Misoprostol und Carboprost tromethamine. Misoprostol ist ein synthetisches Analog zu dem natürlich vorkommenden Prostaglandin E1.²⁸ Carboprost ist ein PGF 2 α Analog.²⁹ Beide Substanzen binden an Prostaglandin E Rezeptoren, wodurch ebenfalls eine G-Proteinsignalkaskade ausgelöst wird. Misoprostol wird entweder oral, sublingual, vaginal oder rektal appliziert und wird neben der Geburtseinleitung auch eingesetzt um eine PPH nach der Geburt des Kindes vorzubeugen. Als Nebenwirkungen des Uterotonikums können Fieber, Diarrhöe, Erbrechen, Zittern und abdominale Schmerzen auftreten.^{30 31} Es gilt jedoch als wärmebeständig und ist im Vergleich zu anderen uteruswirksamen Substanzen kostengünstig.³²

1.5.2 Carbetocin

Carbetocin ist ein synthetisches Analogpräparat zu Oxytocin und bindet an den Oxytocinrezeptor. Es ist zur Prävention der Uterusatonie nach einer Kaiserschnittgeburt unter epiduraler beziehungsweise spinaler Anästhesie indiziert. Ein Vorteil gegenüber Oxytocin ist eine Plasmahalbwertszeit von 40 Minuten. Die Halbwertszeit von Oxytocin beträgt hingegen nur etwa 4-10 Minuten.³³ Carbetocin kann intravenös oder intramuskulär injiziert werden, es ist thermostabil und weist ähnliche Nebenwirkungen wie Oxytocin auf. Dieses Präparat ist jedoch auch deutlich kostenintensiver als das üblicherweise eingesetzte Oxytocin.^{34 35}

1.5.3 Ergotalkaloide

Ergometrin und Methylethergometrin zählen zu den Mutterkornalkaloiden (Ergotalkaloide). Diese lösen kontinuierliche tetanische Uteruskontraktionen aus und werden ebenfalls eingesetzt um einer PPH vorzubeugen oder sie zu lindern. Appliziert werden Ergotalkaloide intramuskulär. Da diese Substanzen einen vasokonstriktiven Effekt haben, kann es u.a. zu Bluthochdruck als Nebenwirkung kommen.²⁹

1.5.4 Kombinationen von Uterotonika

Oxytocin wird auch in Kombination mit anderen uteruswirksamen Medikamenten verabreicht. Das Präparat Syntometrin besteht aus 5 internationalen Einheiten (IU) Oxytocin und 0,5 mg Ergometrin. Häufig wird auch eine Kombination von Oxytocin und Misoprostol eingesetzt.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evidenzdarstellung (und ggf. –bewertung) in Form eines Evidence Maps (und ggf. in Form einer systematischen Übersichtsarbeit) zur Oxytocingabe beim *sekundären* Kaiserschnitt. Im Vordergrund steht dabei die von der Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vorgegebene Fragestellung, in Anlehnung an die Studie von Belghiti et al.²⁰ - die jedoch an Frauen mit vaginaler Geburt durchgeführt wurde - ob die präpartale Oxytocingabe bei Frauen mit *sekundärem* Kaiserschnitt mit einer erhöhten PPH Rate assoziiert ist?

Für die Erstellung einer systematischen Übersichtsarbeit leitet sich dabei folgende Fragestellung ab, die anhand direkt vergleichender randomisierter Studien (RCTs) adressiert werden könnte:

Vergleich der *Oxytocingabe präpartal* (Intervention) mit *keiner Oxytocingabe präpartal* jeweils bei Patientinnen mit sekundärem Kaiserschnitt hinsichtlich patientenrelevanter maternaler und/oder neonataler Endpunkte.

Wie bereits im Zwischenbericht vom 09. 09. 2016 betont, gingen aus der Literatursuche keine direkt vergleichenden RCTs hervor, in denen explizit die präpartale Oxytocingabe als Intervention beim sekundären Kaiserschnitt evaluiert wurde. Deshalb wurde ein Evidence Map³⁶ erstellt, das die gesamte vorhandene randomisierte und vergleichende nicht-randomisierte Literatur zur Oxytocingabe beim Kaiserschnitt in ihrer Quantität, mit Fokus auf bestimmte Studiencharakteristika, systematisch abbildet. Neben der Darstellung der vorhandenen Literatur erlaubt das Evidence Map der Leitliniengruppe die Einschätzung darüber, wo gesichertes Wissen in Form von klinischer Forschung fehlt.

3. Methoden

3.1 Population

Die Zielpopulation sind Patientinnen mit *sekundärer* Kaiserschnittgeburt. Im Hinblick auf Alter, Komorbiditäten und Anzahl der bisherigen Geburten wurde keine Vorauswahl getroffen.

3.2 Intervention und Vergleichsintervention

Vergleich der **Oxytocingabe präpartal** (Intervention) mit **keiner Oxytocingabe präpartal**.

Wie bereits unter *Kapitel 2 (Fragestellung)* erwähnt, wurde ein Evidence Map erstellt, das die gesamte vorhandene randomisierte und vergleichende nicht-randomisierte Literatur zur Oxytocingabe beim Kaiserschnitt darstellt. Hinsichtlich der Vergleichsintervention wurde dabei keine Einschränkung gemacht.

3.3 Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte sollten innerhalb der identifizierten Literatur betrachtet werden:

- **Maternale Endpunkte**

- Mortalität
- Morbidität (als Komplikation insbesondere die PPH)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Notwendigkeit weiterer therapeutischer Uterotonika
- unerwünschte Wirkungen

- **Neonatale Endpunkte**

- Mortalität
- Morbidität (z.B., Verlegung auf Intensivstation)
- unerwünschte Wirkungen

3.4 Studientypen

Die vorhandene Evidenz wurde anhand von RCTs und (vergleichenden) nicht-RCTs dargestellt, die in Volltextform oder als Kongressbeitrag (in Abstractform) veröffentlicht wurden. Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen wurden ausgeschlossen.

3.5 Literatursuche

Eine systematische Literaturrecherche nach veröffentlichter Primär- und Sekundärliteratur wurde im Mai 2016 in den folgenden elektronischen Datenbanken durchgeführt:

- Medline, Medline Daily Update, Medline In Process & Other Non-Indexed Citations (Ovid)
- Web of Science (Thomson Reuters)
- Embase (Ovid)
- Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)

Darüber hinaus wurde relevante Sekundärliteratur (wie zum Beispiel systematische Übersichtsarbeiten) nach weiterer Primärliteratur durchsucht, die möglicherweise nicht durch die Literatursuche in den elektronischen Datenbanken identifiziert wurden. Nach momentan laufenden Studien wurde in öffentlich zugänglichen Registern für klinische Studien gesucht (clinicaltrials.gov und <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suchstrategien für die oben genannten bibliographischen Datenbanken und Studienregister finden sich unter *Anhang B (Suchstrategie)*.

3.6 Identifizierung relevanter Studien

Nach Abschluss der Literatursuche wurden die bibliographischen Angaben der identifizierten Publikationen in ein Literaturverwaltungsprogramm (Endnote) importiert.

In einem ersten Auswahlschritt wurden die identifizierten Literaturzitate anhand ihres Titels und – sofern vorhanden – anhand ihres Abstracts gesichtet, um zu entscheiden, welche hiervon unter Beachtung der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien als potentiell relevant eingeordnet werden können. Alle als potenziell relevant eingestuften Studien wurden im Volltext gelesen und dabei über die endgültige tabellarische Listung der Studie entschieden (Volltextscreening).

3.7 Extraktion der Studiendaten

Die Extraktion der Daten aus den publizierten Studien wurde mithilfe von standardisierten Dokumentationsbögen doppelt von zwei Autoren (KB, CS) unabhängig voneinander vorgenommen. Etwaige Diskrepanzen in der Datenextraktion wurden durch Diskussion aufgelöst. Sowohl die Studien als auch deren komprimierte Darstellung bilden die Grundlage für die Erstellung des Evidence Maps.

4. Ergebnisse der bibliographischen Literatursuche

4.1 Informationsbeschaffung

Die Literaturrecherche wurde im Mai 2016 in insgesamt 4 bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Eine genaue Auflistung der Recherchezeitpunkte und Trefferzahlen findet sich in Tab. 3.

Tabelle 3. Informationsbeschaffung.

Literaturdatenbank	Anzahl der Treffer
Medline (einschließlich Medline Daily Update, Medline in Process & other non-indexed citations; Suchoberfläche Ovid) Suchdatum: 19.05.2016	2.221
Embase (Suchoberfläche Ovid) Suchdatum: 19.05.2016	3.071
Web of Science (Thomson Reuters) Suchdatum: 18.05.2016	1.554
Cochrane Library Suchdatum: 18.05.2016	1.020
Trefferzahl mit Duplikaten	7.866
Trefferzahl ohne Duplikate	4.530

Die systematische Literatursuche in den vier Datenbanken identifizierte 7.866 Referenzen, nach Abzug der Duplikate blieben 4530 Referenzen, welche anhand von Titel und Abstract beurteilt wurden. Von diesen wurden 4098 als ‚sicher nicht relevant‘ für die Fragestellung eingestuft. Im Volltext wurden insgesamt 432 (197 RCTs, 227 nicht-RCTs, 7 systematische Übersichtsarbeiten, 1 Leitlinie) potenziell relevante Referenzen gesichtet. Zusätzliche wurden 3 Leitlinien dargestellt, die durch eine Handsuche in den Literaturverzeichnissen potentiell relevanter Studien, identifiziert wurden. Insgesamt wurden 111 Publikationen gelistet (76 RCTs, 24 nicht-RCTs, 7 systematische Übersichtsarbeiten, 4 Leitlinien). In Abb. 1 ist die bibliographische und händische Literatursuche, einschließlich des identifizierten Studienpools, dargestellt.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

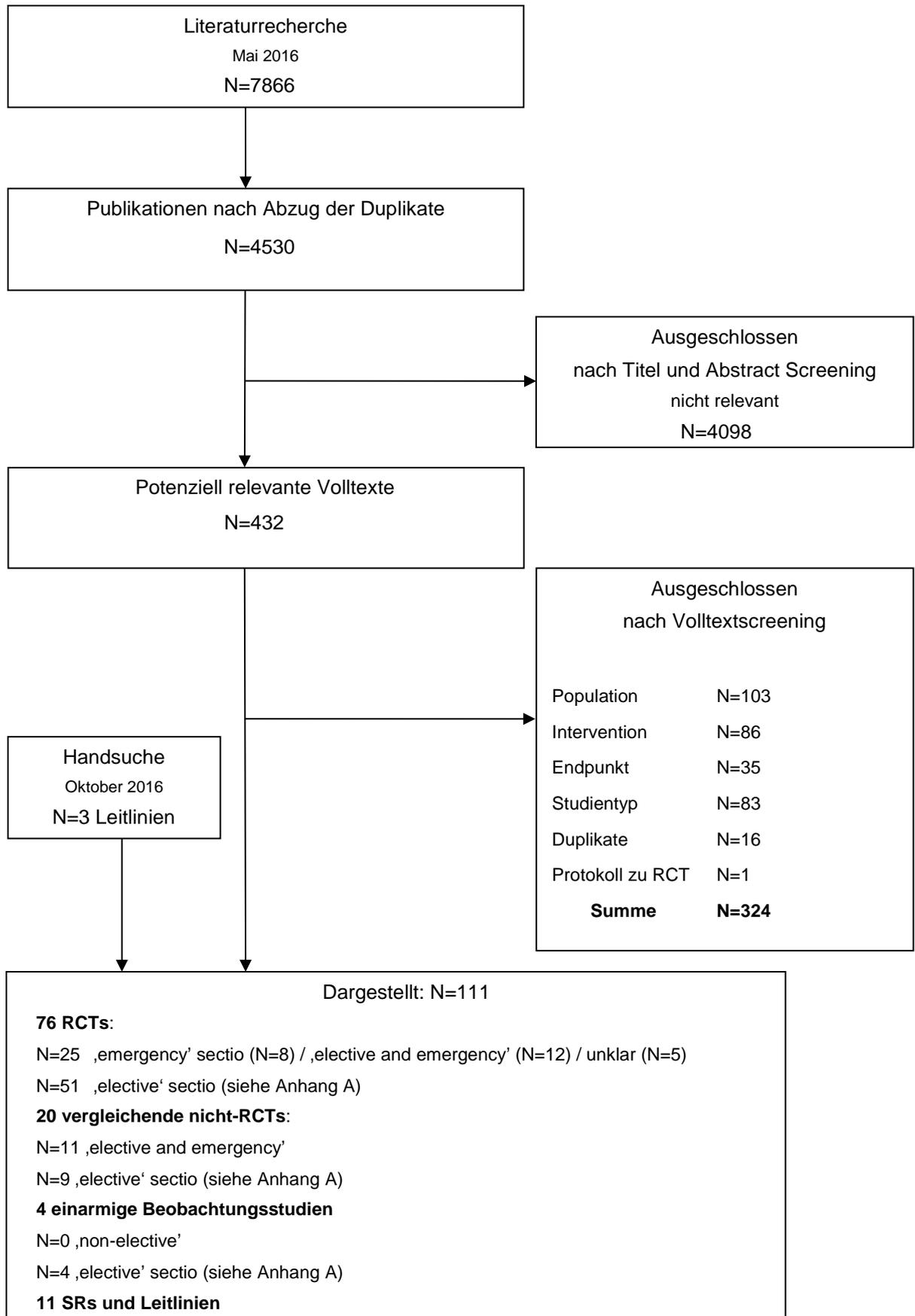


Abbildung 1: Ergebnis der bibliographischen und händischen Literaturrecherche.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SR: systematische Übersichtsarbeit „systematic review“

4.2 Resultierender Studienpool: RCTs

Insgesamt wurden 25 Studien mit über 4100 Patientinnen, die die Oxytocingabe bei Kaiserschnittentbindung untersuchten, identifiziert (Tab. 4). Davon lagen für sechs Studien Informationen nur in Abstractform vor.³⁷⁻⁴²

Indikation

Die Oxytocingabe ausschließlich beim sekundären Kaiserschnitt evaluierten dabei insgesamt acht RCTs (N=1705 Patientinnen)^{41 43-49}, darunter zwei Dosisfindungsstudie (N=62 Patientinnen, siehe unten: *Studien mit Sonderstellung*).^{45 49} Ein Großteil der RCTs berichtete die Ergebnisse ohne Trennung zwischen einer ‚elective‘ und ‚emergency‘ Kaiserschnittgeburt (N=12). Aus fünf Studien ging nicht klar hervor, aus welchen Gründen eine Kaiserschnittgeburt durchgeführt wurde.^{37-40 50}

Setting

Vier der Studien wurden in Europa durchgeführt⁵¹⁻⁵⁴, zwei in Kanada^{45 55}, drei in den USA^{44 49 56}, sieben in Afrika^{37 38 42 46 57-59}, fünf in Indien^{32 41 48 50 60}, zwei Studien in Malaysia^{40 43}, eine Studie in Australien⁴⁷ und eine Studie in Bangladesch.³⁹

Intervention

Zwei der 25 RCTs untersuchten Uterotonika, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten verabreicht wurden.^{57 60} Eine Studie verglich dabei die postpartale Oxytocingabe intravenös *versus* die präpartale Misoprostolgabe sublingual⁵⁷, während die andere Studie die postpartale Oxytocingabe intravenös mit der präpartalen Misoprostolgabe rektal verglich.⁶⁰ Da in diesen beiden Studien verschiedene Uterotonika zum Einsatz kamen, konnten daraus keine zuverlässigen Daten im Hinblick auf die Studienfrage abgeleitet werden.

In 20 RCTs wurden Uterotonika ausschließlich in der Nachgeburtsphase (NP)^{32 37-40 42-44 46-48 51 53-55 58 59} oder nach Abstoßung der Plazenta^{52 56 50} untersucht. Folgende Vergleiche wurden dabei durchgeführt: Oxytocin postpartal im Vergleich zu Placebo postpartal (N=1)⁵⁵, Oxytocin postpartal im Vergleich zur anderen Uterotonika postpartal^{32 37 39 43 46-48 51-54 56 58} einschließlich einer Kombinationsbehandlung⁵⁹ (N=14), Vergleich von verschiedenen Oxytocindosierungen postpartal (N=5)^{38 40-42 44} und Vergleich von verschiedenen Applikationsformen postpartal (N=1).⁵⁰

Endpunkte

Die identifizierten Studien untersuchten als patientenrelevante Endpunkte unter anderem den Blutverlust einschließlich einer PPH, den Anteil der Frauen, bei denen eine Bluttransfusion und/oder zusätzliche therapeutische Uterotonika erforderlich war, und/oder unerwünschte Wirkungen.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Studien mit Sonderstellung

Eine Sonderstellung unter den Studien nehmen die beiden als randomisiert bezeichneten Dosisfindungsstudien von **Balki et al. 2006**⁴⁵ und **Lavoie et al. 2015**⁴⁹ ein. Ziel der beiden Studien war es, die minimalste postpartale Oxytocindosierung zu identifizieren, die für eine adäquate Uteruskontraktion bei Patientinnen mit sekundärem Kaiserschnitt erforderlich ist (ED₉₀). Den Patientinnen aus beiden Studien wurde dabei bereits zur Geburtseinleitung oder Wehenverstärkung Oxytocin iv verabreicht. In die Studie von Balki et al. 2006 wurden 30 Frauen eingeschlossen. Nach der Geburt der Schultern, wurde den Frauen randomisiert ein *Oxytocinbolus* iv unterschiedlicher Dosierung zugeteilt. Die Dosis war dabei abhängig von der Uteruskontraktion (Response) der vorherigen Patientin. Im Gegensatz zu Balki et al. 2006 untersuchte Lavoie et al. 2015 nicht die ED₉₀ Bolusdosierung sondern die die ED₉₀ Infusionsrate bei insgesamt 32 Patientinnen. Unmittelbar nach Durchtrennung der Nabelschnur wurde den Frauen dabei ebenfalls randomisiert eine Infusion unterschiedlicher Dosierung zugeteilt. Identisch zur Balki et al. 2006 war die Dosis abhängig von der Uteruskontraktion (Response) der vorherigen Patientin. Die Studie von Lavoie et al. 2015 untersuchte zudem eine Kontrollgruppe im Hinblick auf die ED₉₀ Infusionsrate, die sich aus Frauen mit primären Kaiserschnitt zusammensetzte (eine präpartale Oxytocingabe erfolgt bei diesen Frauen nicht).

Beide Studien schlussfolgerten, dass bei Gebärenden mit sekundärem Kaiserschnitt und vorausgegangener exogener Oxytocingabe eine höhere Oxytocindosierung in der postpartalen Phase erforderlich ist um eine adäquate Uteruskontraktion zu erhalten, als bei Gebärenden mit primären (geplanten) Kaiserschnitt (ohne vorausgegangener Oxytocingabe). Die Studie von Lavoie et al. 2015 verglich dabei die erforderliche postpartale Oxytocindosierung mit der eigenen Kontrollgruppe (Patientinnen mit geplanten Kaiserschnitt), die Studie von Balki et al. zog Patientinnen mit geplanten Kaiserschnitt aus anderen Studien heran. Die Ergebnisse werden somit indirekt mit den Daten einer anderen Patientenpopulation verglichen, ohne dabei potentiell unterschiedliche Risikofaktoren zu berücksichtigen. Zudem wird in beiden Studien ein subjektiver Endpunkt (Uteruskontraktion) herangezogen, für den keine genauen Schwellenwerte vorliegen.

Erwähnenswert ist außerdem die Studie von **Munn et al. 2001**⁴⁴, die ausschließlich Patientinnen mit sekundärem Kaiserschnitt evaluierte, die zur Geburtseinleitung Oxytocin nach Bedarf verabreicht bekamen, bevor in der Nachgeburtsphase zwischen Oxytocin 10 IU und 80 IU randomisiert wurde. In eine weitere Studie (**Whigham et al. 2016**)⁴⁷, die ausschließlich sekundäre Kaiserschnittgeburten evaluierte, wurden neben Patientinnen bei denen bereits die Wehen eingesetzt hatten auch Patientinnen mit aktiver Geburtseinleitung (durch Uterotonika) eingeschlossen. Die Ergebnisse der beiden Studien sind jedoch für die vorliegende Fragestellung nicht verwertbar, da keine Subgruppenauswertung für Frauen mit beziehungsweise ohne präpartaler Uterotonikagabe erfolgte.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Tabelle 4. Evidence Map: RCTs, die die Oxytocingabe beim (sekundären) Kaiserschnitt untersuchen.

	Studie & Setting	Intervention (I1) & Vergleichsbehandlung (I2)	Zeitpunkt der Studienmedikation	Patientenpopulation				postop Beobachtung & Studiendauer	Endpunkte
				SSW (MW±SE; median [range])	Anzahl (n), Schwangere	Alter (MW±SE; median [range])	Indikation für Sectio & wichtige EK/AK		
Dosisfindungsstudien	Balki 2006⁴⁵ Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Kanada	siehe dazu auch Carvalho et al. 2004⁶¹ und George et al 2010⁶² Dosisfindungsstudien, primäre Sectio (Tab. 9, Anhang A). „the dose of oxytocin for each patient was determined by the response of the previous patient (±0,5 IU) to the drug, according to a biased coin up- and-down sequential allocation scheme to cluster doses close to the minimum effective dose (ED ₉₀)” ¹	“immediately upon delivery of the anterior shoulder of the infant”	39,9 ± 1,1	30	32,7 ± 4,4	sekundäre sectio “augmentation with intravenous oxytocin for a minimum of 2 hours (all women)”	48 h 03/04 – 12/04	Maternal: <u>Primärer EP:</u> -Uterusreaktion (auf den ersten postpartalen iv Oxytocinbolus) -Reaktionszeit (Zeitintervall zwischen der Oxytocingabe und ausreichender Uteruskontraktion) <u>Sekundäre EP:</u> -intra- und postop Blutverlust -unerwünschte Wirkungen
	Lavoie 2015⁴⁹ Prentice Women’s Hospital; Chicago, US	“dose-response study using a 9:1 biased-coin sequential allocation method to estimate the ED ₉₀ of an infusion of prophylactic oxytocin in women undergoing cesarean delivery with neuraxial anesthesia. The starting infusion rate was 18 IU/h, with an incremental dose of 2 IU/h.”	“immediately after the umbilical cord was clamped”	I1: 40 [40-41] I2: 39 [39-39]	I1: 32 I2: 38	I1: 33 [28-35] I2: 33 [31-36]	I1: sekundäre sectio “laboring group included women scheduled for intrapartum CS after prior exposure to exogenous oxytocin” ² I2: “nonlaboring group included women scheduled for elective CS”.	24 h 08/12 – 06/13	Maternal: <u>Primärer EP:</u> -Uterusreaktion 4 Minuten nach Entbindung <u>Sekundäre EP:</u> -Blutverlust -therapeutische Uterotonika -Hämoglobinwert -unerwünschte Wirkungen

¹ Die Oxytocindosis für jede Patientin wurde durch die Reaktion auf das Medikament der vorherigen Patientin bestimmt. Wenn eine Patientin nicht auf den ersten Bolus ansprach, wurde der erste Bolus für die nächste Patientin um 0,5 IU erhöht. Wenn die Patientin auf den ersten Bolus ansprach, wurde die Dosis für die nächste Patientin mit einer Wahrscheinlichkeit von 1/9 um 0,5 IU erniedrigt, ansonsten blieb die Dosis unverändert. Die Anfangsdosis für die erste Patientin wurde auf 0,5 IU festgelegt.

² cesarean delivery due to labor dystocia, defined as arrest of dilation in first stage of labor or arrest of descent in second stage of labor.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Oxytocin vs andere Uterotonika (verschiedene Applikationszeitpunkte)									
	Adefuye 2012⁵⁷ University Hospital, Sagamu, Nigeria	I1: Oxytocin 20 IU, <i>iv</i> I2: Misoprostol 2 x 400 µg, <i>sublingual</i> +prn Uterotonikum intraop	I1: "after delivery" I2: "before delivery"	I1: 38,0±0,2 I2: 38,1±0,3	I1: 50 I2: 50	I1: 28,7±0,7 I2: 29,9±0,8	**"elective (28%)/ emergency (72%)" ³	24 h 04/09 – 03/11	Maternal: <u>Primäre EP:</u> -Blutverlust, Bluttransfusion -Therapeutische Uterotonika -Aufnahme auf Intensivstation -Mortalität -Dauer der OP <u>Sekundäre EP:</u> -Anämie -unerwünschte Wirkungen -Gebrauch von Schmerzmitteln -Wundinfektion -Dauer des Krankenhausaufenthaltes Säugling: <u>Primäre EP:</u> -Aufnahme auf Intensivstation -Mortalität -Apgar Score <u>Sekundäre EP:</u> -Enzephalopathie -nekrotisierende Enterokolitis -Mortalität
	Chaudhuri 2010⁶⁰ College of Obstetrics, Gynecology and Child Health, Kolkata, India	I1: Oxytocin 8 x 5 IU ⁴ , <i>iv</i> + Placebo, <i>rektal</i> I2: Misoprostol 4 x 200 µg, rektal + 8 Placebo, <i>iv</i> +prn Uterotonikum bei inadäquaten Gebärmuttertonus	I1: "after delivery" I2: "before the uterine incision"	I1: 39,2±1,4 I2: 39,5±1,7	I1: 100 I2: 100	I1: 24,3±5,0 I2: 24,0±3,4	**"elective/ emergency" ⁵ EK: ohne Risikofaktor für PPH	24 h 12/07 – 06/09	Maternal: <u>Primäre EP:</u> -intra- und postop Blutverlust (8h) -Änderung des Hämoglobinwertes <u>Sekundäre EP:</u> -therapeutische Uterotonika -unerwünschte Wirkungen -Bluttransfusion -Kosten des Uterotonikums

³ Indikation: ausgeprägter schwangerschaftsbedingter Bluthochdruck oder hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (20), unkontrollierter Schwangerschaftsdiabetes (1), bereits negative Geburtserfahrungen oder Schwangerschaft nach Unfruchtbarkeitsbehandlung (2), fetale Notsituation (33), Lageanomalie (Querlage/Schräglage) (3), Haltungs- oder Einstellungsanomalie (Gesicht-, Augenbrauenpräsentation) (5), Dystokie (Fetus-Becken-Missverhältnis/Hinterhauptslage/Verzögerung durch Querstand) (23), Makrosomie (3), Steißlage (6), verlängerte Schwangerschaft (4).

⁴ Oxytocininfusion: jeweils 10 U Oxytocin in 500 ml Ringer-Laktat-Lösung, Infusionsrate: 10 ml/min über 30 min, danach 125 ml/h über 8 h.

⁵ Indikation: früherer Kaiserschnitt (51), verlängerte Schwangerschaft (fehlgeschlagene Einleitung) (23), Lage-, Haltungs-, Stellungs- oder Einstellungsanomalie (10), Präeklampsie (11), vorzeitiger Blasensprung (9), Schädel-Becken-Missverhältnis (14), fetale Notsituation (27), kein Voranschreiten der Geburt (19), schlechte Erfahrungen während einer Geburt (6), IUGR/Oligohydramnion (7), ältere Primigravida/Behandlung wegen Unfruchtbarkeit (13).

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Oxytocin- vs Placebobolus	<p>King 2010⁵⁵</p> <p>British Columbia Women's Hospital, Canada</p>	<p>I1: Oxytocin (5 IU, iv, über 30 s, einmalig)</p> <p>I2: Placebo (\triangleq NaCl, iv, 30 s, einmalig)</p> <p>+routinemäßig Oxytocin (40 IU, iv, 30 min) gefolgt von Oxytocin (20 IU) sofort nach Studienmedikation</p> <p>+prn Uterotonikum (bis 24h nach Bolusgabe)</p>	<p>"as soon as the umbilical cord was clamped immediately after delivery"</p>	<p>I1: 37±3</p> <p>I2: 38±2</p>	<p>I1: 75</p> <p>I2: 75</p>	<p>I1: 34±5</p> <p>I2: 34±6</p>	<p>**"elective (n=76)/ non-elective (n=67)"⁶</p> <p>EK: mind. 1 Risikofaktor für PPH</p>	<p>24 h</p> <p>11/05 – 10/06</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primärer EP:</u></p> <p>-therapeutische Uterotonika (24h): zusätzlich: Oxytocin, Ergonovine, Prostaglandine und Misoprostol</p> <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <p>-Blutverlust, Bluttransfusion</p> <p>-unerwünschte Wirkungen</p> <p>-Zeit zwischen Oxytocingabe & Plazentaentbindung</p>
Oxytocin vs andere Uterotonika	<p>Attilakos 2010⁵¹</p> <p>Southmead teaching hospital, Bristol, UK</p>	<p>I1: Oxytocin 5 IU, iv, 30-60s</p> <p>I2: Carbetocin 100 µg, iv, 30-60s</p> <p>+prn Uterotonikum (Oxytocin, nach Anweisung des Operateurs entweder therapeutisch oder prophylaktisch)</p>	<p>"after the birth of the baby"</p>	<p>Einschluss ab 37. SSW</p>	<p>I1: 189</p> <p>I2: 188</p>	<p>I1: 32 (18-44)</p> <p>I2: 32 (18-42)</p>	<p>**"elective (60%) or emergency (40%)"</p> <p>1/3 zeigten Risikofaktoren für PPH</p>	<p>bis zur Entlassung</p> <p>11/06 – 07/07</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primärer EP:</u></p> <p>-therapeutische Uterotonika</p> <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <p>-Blutverlust, Bluttransfusion</p> <p>-Gebärmuttertonus</p> <p>-intra- und postop Vitalzeichen</p> <p>-unerwünschte Wirkungen</p>
	<p>Borruto 2009⁵²</p> <p>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Verona, Italy⁷</p>	<p>I1: Oxytocin 10 IU, iv, 2h</p> <p>I2: Carbetocin 100 µg, iv, einmalig</p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>"immediately following placental delivery"</p>	<p>Einschluss ab 36. SSW</p>	<p>I1: 52</p> <p>I2: 52</p>	<p>32,2 (MW) (22-41)</p>	<p>**"planned and emergency"⁸</p> <p>EK: Patientinnen mit mind. 1 Risikofaktor für PPH</p>	<p>24 h</p> <p>09/07 – 01/08</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primärer EP:</u></p> <p>-therapeutische Uterotonika</p> <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <p>-Gebärmutterinvolution</p> <p>-unerwünschte Wirkungen</p> <p>-Blutverlust</p>
	<p>Catanzarite 1990⁵⁶</p> <p>University Hospital, Little Rock, Arkansas, US</p>	<p>I1: Oxytocin 20 IU, imy</p> <p>I2: Carboprost tromethamine 125 µg, imy</p> <p>+routinemäßig Oxytocin (20 IU, iv) nach Ausstoß der Plazenta</p>	<p>"immediately following placental delivery"</p>	<p>-</p>	<p>I1: 21</p> <p>I2: 25</p>	<p>I1: 24,5</p> <p>I2: 24,1</p>	<p>**"planned and emergency"⁹</p>	<p>3 Tage</p> <p>-</p>	<p>Maternal:</p> <p>-Blutverlust</p> <p>-Gebärmuttertonus</p> <p>-Bluttransfusion</p> <p>-unerwünschte Wirkungen/ Komplikationen</p>

⁶ Indikation: fetale Notsituation (33) , Dystokie (23), Präeklampsie und andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (20), Steißlage (6), Haltungs- Stellungen- oder Einstellungsanomalie (5), verlängerte Schwangerschaft (4), Lageanomalie (3), Makrosomie (3), negative Geburtserfahrungen/Schwangerschaft nach Unfruchtbarkeitsbehandlung (2), unkontrollierter/Schwangerschafts- Diabetes Mellitus (1).

⁷ Weitere Institution: Division of Obstetrics and Gynecology, Princesse Grace Hospital, Monaco, France.

⁸ Indikation: früherer KS (28), Lage-, Haltungs-, Stellungen- oder Einstellungsanomalie (24), erschwerten Geburtsverlauf (Verengung) (18), Anomalie der fetalen Herzfrequenz (16), Nabelschnurvorfälle (2), Fötus-Becken-Missverhältnis (2), intrauterine Wachstumsretardierung (2), Makrosomie (2), vorzeitige Plazentalösung (2), Placenta praevia (2), Krankheit der Mutter (2), fehlgeschlagene Geburtseinleitung (2), auf Anfrage der Mutter (2).

⁹ Indikation: durchgeführt vor Beginn der Wehen (35), während der EP (7), Schädel-Becken-Missverhältnis (4).

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

<p>Chaudhuri 2014⁴⁸</p> <p>Medical College, Kolkata, India</p>	<p>I1: Oxytocin 8 x 5 IU, <i>iv</i>, 12h + Placebo rektal</p> <p>I2: Misoprostol 4 x 200 µg, <i>rektal</i> + Placebo <i>iv</i>, 12h</p> <p>+routinemäßig Oxytocin spätestens 1min nach Entbindung bis zum OP-Ende</p>	<p>“at the end of the operation”</p>	<p>I1: 38,8±1,2</p> <p>I2: 39,0±1,1</p>	<p>I1: 96</p> <p>I2: 96</p>	<p>I1: 23,2±3,7</p> <p>I2: 23,5±4,5</p>	<p>“emergency”</p> <p>EK: ohne Risikofaktor für PPH</p>	<p>24h</p> <p>05/11 – 05/12</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Blutverlust und PPH <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Therapeutische Uterotonika -Bluttransfusion, Hämoglobinkonzentration -unerwünschte Wirkungen
<p>Lapaire 2006⁵³</p> <p>Universitäts-spital Basel, Schweiz</p>	<p>I1: Oxytocin 20 IU, <i>iv</i>, 8h + Placebo <i>oral</i></p> <p>I2: Misoprostol 800 µg, <i>oral</i> + Placebo <i>iv</i>, 8h</p> <p>+routinemäßig Oxytocin (5 IU, <i>iv</i>) nach Abklemmen der Nabelschnur, dann I1 bzw. I2</p>	<p>“immediately after cord clamping”</p>	<p>I1: 38,7±1,3</p> <p>I2: 38,6±1,3</p>	<p>I1: 28</p> <p>I2: 28</p>	<p>I1: 31,2±5,1</p> <p>I2: 32,2±6,5</p>	<p>*“elective/indicated”¹⁰</p> <p>EK: mit niedrigem Risikofaktor für PPH</p>	<p>48 h</p> <p>01/99 – 02/02</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -intra- und postop Blutverlust -Hämoglobinkonzentration -unerwünschte Wirkungen <p><u>Sekundärer EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Länge des Krankenhausaufenthaltes
<p>Lokugamage 2001⁵⁴</p> <p>University College London, UK</p>	<p>I1: Oxytocin 10 IU, <i>iv</i>, einmalig + Placebo, <i>oral</i></p> <p>I2: Misoprostol 500 µg, <i>oral</i> + Placebo <i>iv</i>, einmalig</p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>„immediately after delivery of the baby“</p>	<p>I1: 38,3±1,1</p> <p>I2: 36,7±8,9</p>	<p>I1: 20</p> <p>I2: 20</p>	<p>I1: 31,4±5,5</p> <p>I2: 32,3±6,4</p>	<p>*“elective (n=38)/ emergency (n=2)”</p> <p>AK: frühere Uterusruptur</p>	<p>3 Tage</p> <p>-</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Blutverlust -Hämoglobinkonzentration -Therapeutische Uterotonika <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Bluttransfusion, unerwünschte Wirkungen
<p>Owonikoko 2011⁵⁸</p> <p>University Hospital, Ibadan, Nigeria</p>	<p>I1: Oxytocin 20 IU, <i>iv</i></p> <p>I2: Misoprostol 400 µg, <i>sublingual</i></p> <p>+prn Oxytocin <i>iv</i> (nach Anweisung des Anästhesisten)</p>	<p>“immediately after extraction of the baby”</p>	<p>I1: 39,7 ± 1,9</p> <p>I2: 38,7 ± 2,3</p>	<p>I1: 50</p> <p>I2: 50</p>	<p>I1: 30,4±4,8</p> <p>I2: 31,5±4,1</p>	<p>*“elective (35%)¹¹/ emergency (65%)”¹²</p>	<p>24 h</p> <p>06/06 + 04/07</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -intra- und postop Blutverlust (4h) -Hämoglobinkonzentration -Therapeutische Uterotonika -unerwünschte Wirkungen <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Hämatokrit (vor und nach der OP) -Volumen der Infusionen (ml)

¹⁰ Indikation: vorab geplant oder Steißlage (31), Stellungs-, Haltungs- oder Einstellungsanomalie (1), Zwillingschwangerschaft (1), früherer Kaiserschnitt (5), ineffektive Geburtseinleitung (2), ineffektive Geburtseinleitung und Infektion (1), keine voranschreitende Wehentätigkeit (1), Hüftdysplasie (1), intrauterine Wachstumsretardierung (2), Spondylitis ankylosans (1), Makrosomie (2), Placenta praevia (2), erhöhter Druck (3).

¹¹ Indikation für „elective“ (n = 35): medizinischer Zustand der Mutter (HIV, Herpes) (4), zwei frühere KS (9), Lageanomalie (Querlage, Steißlage in Primigravidae etc.) (6), auf Anfrage der Mutter (4), Makrosomie (12).

¹² Indikation für „emergency“ (n = 65): Indikationen: fetale Notsituation (14), Schädel-Becken-Missverhältnis (9), Lage-, Haltungs-, Stellungs- oder Einstellungsanomalie während der Geburt (9), fehlgeschlagene vaginale Geburt nach früherem KS (20), fehlgeschlagene Geburtseinleitung (4), schwerwiegendes Oligohydramnion (9).

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

<p>Razali 2016⁴³</p> <p>University Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia</p>	<p>I1: Oxytocin 10 IU, <i>iv</i>, einmalig</p> <p>I2: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i>, einmalig</p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>„after delivery of the baby“</p>	<p>“term gestation“</p>	<p>I1: 300</p> <p>I2: 300</p>	<p>I1: 29,7±4,3</p> <p>I2: 29,5±4,6</p>	<p>sekundäre sectio¹³</p>	<p>24 h</p> <p>14/08 – 09/12</p>	<p>Maternal: <u>Primäre EP:</u> -Therapeutische Uterotonika (24h) <u>Sekundäre EP:</u> -Blutverlust -Dauer der OP -Hämoglobinwert, Hämatokrit -unerwünschte Endpunkte: Bluttransfusion, zusätzliche operative Eingriffe, kardiale Arrhythmien</p>
<p>Vimala 2006³²</p> <p>Institute of Medical Sciences, New Delhi, India</p>	<p>I1: Oxytocin 20 IU, <i>iv</i>, 6h</p> <p>I2: Misoprostol 400 µg, <i>sublingual</i></p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>“immediatiely after delivery of the neonate“</p>	<p>I1: 38,7±1,1</p> <p>I2: 38,7±1,2</p>	<p>I1: 50</p> <p>I2: 50</p>	<p>I1: 26,3±3,7</p> <p>I2: 25,6±5,1</p>	<p>*“elective (17%)/ emergency (83%)“¹⁴</p> <p>EK: Patientinnen ohne Risikofaktor für PPH</p>	<p>24 h</p> <p>08/04 – 04/05</p>	<p>Maternal: <u>Primäre EP:</u> -intra- und postop Blutverlust (1h), Hämoglobinwert -Therapeutische Uterotonika <u>Sekundäre EP:</u> -unerwünschte Wirkungen, Bluttransfusion</p>
<p>El Behery 2016⁴⁶</p> <p>Zagazig University hospital and Suez Canal University Hospital, Egypt</p>	<p>I1: Oxytocin 20 IU, <i>iv</i></p> <p>I2: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i>, 2 min</p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>“after delivery of the infant has been completed preferably before placental removal“</p>	<p>I1: 38,18 ± 0,8</p> <p>I2: 38,15 ± 1,2</p>	<p>I1: 90</p> <p>I2: 90</p>	<p>I1: ≤30:n=45; >30:n=45</p> <p>I2: ≤30:n=49 >30:n=41</p>	<p>sekundäre sectio</p> <p>“emergency“</p>	<p>24 h</p> <p>01/13 – 06/14</p>	<p>Maternal: <u>Primärer EP:</u> -PPH <u>Sekundäre EP:</u> -Blutdruck nach Injektion des Studienmedikaments -Bluttransfusion -Hämoglobinwert, Hämatokrit -Gebärmuttertonus -unerwünschte Wirkungen -Therapeutische Uterotonika</p>
<p>Wigham 2016⁴⁷</p> <p>Frankston Hospital Victoria, Australia</p>	<p>I1: Oxytocin 5 IU, <i>iv</i></p> <p>I2: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i></p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>“immediately after birth of the baby“</p>	<p>I1: 40 ± 1,4</p> <p>I2: 39,6 ± 1,5</p>	<p>I1: 53</p> <p>I2: 59</p>	<p>I1: 28,9±5,8</p> <p>I2: 28,3±5,9</p>	<p>sekundäre sectio¹⁵</p> <p>“non-elective/ emergency“</p>	<p>-</p> <p>08/12 – 02/13</p>	<p>Maternal: <u>Primäre EP:</u> -Therapeutische Uterotonika <u>Sekundäre EP:</u> -intra- und postop Blutverlust -präop/postop Hämoglobinwert -Bluttransfusion -Gebärmuttermassage</p>

¹³ Indikation für „emergency“: definiert als ungeplanter Eingriff, nachdem die Geburt begonnen hat, Wehen regelmäßig im Abstand von 10 Minuten, Muttermund ≥3 cm geöffnet; dabei fetale Notsituation (267), Geburtsstillstand (189), Lage-, Haltungs-, Stellungs- oder Einstellungsanomalie (34), verlängerte AP (15), andere Gründe (42).

¹⁴ Indikation: Steißlage (14), Schädel-Becken-Missverhältnis (10), kein Voranschreiten der Geburt (16), Mekonium im Fruchtwasser (25), Abnahme der fetalen Herzfrequenz (Dezeleration) (20), empfindliches Narbengewebe (2), Querlage (3), Typ II Dezeleration (5), verlängerte ErP (2), früherer Unterbauchquerschnitt-KS mit Muttermundschwäche (3).

¹⁵ **Patientinnen mit geplanter Geburtseinleitung**, beginnender Wehentätigkeit oder Patientinnen, die während der EP eine Epiduralanästhesie erhielten, waren als Teilnehmerinnen geeignet. Die Ergebnisse wurden nicht getrennt für Frauen mit und ohne Uteronikagabe präpartal berichtet.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

	<p>Alli 2013³⁷ Conference Abstract</p> <p>Lagos University Teaching Hospital, Lagos State, Nigeria</p>	<p>I1: Oxytocin 10 IU, <i>iv</i>, einmalig</p> <p>I2: Misoprostol 600µg, sublingual</p> <p>+ prn Uterotonikum</p>	<p>“immediately after delivery of the baby”</p>	-	Insgesamt: 100	-	nicht berichtet ob primär oder sekundär	-	<p>Maternal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Blutverlust -Therapeutische Uterotonika -unerwünschte Wirkungen
	<p>Begum 2015³⁹ Conference Abstract</p> <p>Chattagram Maa O Shishu Hospital Medical College, Chittagong, Bangladesh</p>	<p>I1: Oxytocin 20 IU (in 100 ml Dextrose NaCl), <i>iv</i></p> <p>I2: Misoprostol 400µg, sublingual</p> <p>+ prn Uterotonikum</p>	<p>“soon after delivery by caesarean section”</p>	<p>„term pregnancy“</p> <p>Nicht genau definiert</p>	Insgesamt: 100	-	nicht berichtet ob primär oder sekundär	-	<p>Maternal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Blutverlust -Hämoglobinwert -Therapeutische Uterotonika -unerwünschte Wirkungen
Kombitherapie	<p>Koen 2016⁵⁹</p> <p>Provincial Tertiary Hospital, Pretoria, South Africa</p>	<p>I1: Oxytocin 2,5 IU, <i>iv</i>, einmalig + Placebo <i>im</i></p> <p>I2: Oxytocin + Ergometrin Placebo <i>iv</i> + Oxytocin 5 IU, <i>im</i> + Ergometrin 0,5 mg, <i>im</i></p> <p>+routinemäßig 10 IU Oxytocin</p>	<p>“after delivery of the neonate”</p>	<p>I1: 38,4±2,2</p> <p>I2: 38,5±1,9</p>	<p>I1: 214</p> <p>I2: 202</p>	<p>I1: 28,6±6,0</p> <p>I2: 28,9±5,4</p>	<p>*“elective (36%)/ emergency (64%)“¹⁶</p>	<p>6-24 h</p> <p>01/4 – 06/14</p>	<p>Maternal:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Therapeutische Uterotonika -prä- und postop Hämatokrit -Blutverlust, Bluttransfusion -unerwünschte Wirkungen

¹⁶ Indikation: früherer Kaiserschnitt (188), fetale Notsituation (87), Schädel-Becken-Missverhältnis (41), schlechtes Vorschreiten der Geburt (30), fehlgeschlagene Einleitung (14), Steißlage (14), Zwillinge (11), andere Gründe (24)

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Dosis	<p>Munn 2001⁴⁴</p> <p>University hospital Birmingham, Alabama, US</p>	<p>I1: Oxytocin 10 IU, iv, 30min</p> <p>I2: Oxytocin 80 IU, iv, 30min</p> <p>+prn Oxytocin zur Geburtseinleitung¹⁷; danach <i>im</i> Aufwachraum routinemäßig Oxytocin, 20 IU, iv, 8h</p>	<p>“after cord clamping”</p>	<p>I1: 37±4,3</p> <p>I2: 37±4,9</p>	<p>I1: 163</p> <p>I2: 158</p>	<p>I1: 25±6,0</p> <p>I2: 25±6,1</p>	<p>sekundäre sectio</p> <p>AK: keine angemessene Wehentätigkeit¹⁸</p>	<p>1 Tag</p> <p>01/97 – 11/99</p>	<p>Maternal: <u>Primärer EP:</u> -Therapeutische Uterotonika <u>Sekundärer EP:</u> -Blutverlust</p>
	<p>Ayedi 2011³⁸ Conference Abstract</p> <p>Hopital Hedi Chaker, Sfax, Tunisia</p>	<p>I1: Oxytocin 2 IU (in 5 ml Volumen), iv, einmalig, 5-10 s</p> <p>I2: Oxytocin 5 IU (in 5 ml Volumen), iv, einmalig, 5-10 s</p> <p>+prn Uterotonikum Boli mit jeweils 2,5 IU Oxytocin (höchstens 4) oder andere Uterotonika (Sulproston)</p>	<p>“after delivery of the baby and cord clamping”</p>	<p>37. SW und darüber</p>	<p>Insgesamt: 60</p>	<p>-</p>	<p>nicht berichtet ob primär oder sekundär</p>	<p>-</p>	<p>Maternal: -Gebärmuttertonus (Skala: 1=atonisch; 2=teilweise kontrahiert, aber ungenügend; 3=ausreichende Kontraktionen; 4=gute Kontraktionen, 5=sehr gute Kontraktionen bei 2, 4, 6, 8, 10, 12 und 14 min nach Oxytocin Gabe -unerwünschte Wirkungen</p>
	<p>Chou 2015⁴⁰ Conference Abstract</p> <p>Hospital Sultanah Bahiyah, Alor Setar, Kedah Darul Aman, Malaysia</p>	<p>I1: Oxytocin 40 IU (in 500 ml NaCl), iv, über 6h</p> <p>I2: Oxytocin 80 IU (in 500 ml NaCl), iv, über 6h</p> <p>+vor der Intervention erhielten alle P einen Oxytocinbolus von 5 IU, iv</p>	<p>“post-delivery”</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>Alle P, die KS benötigten und bei welchen Oxytocin nicht kontraindiziert war, wurden eingeschlossen</p> <p>nicht berichtet ob primär oder sekundär</p>	<p>-</p> <p>11/12 – 05/13</p>	<p>Maternal: <u>Primäre EP:</u> -Therapeutische Uterotonika <u>Sekundäre EP:</u> -PPH -Hämoglobinwert, Hämatokrit -Blutverlust -Bluttransfusion -operativer Eingriff</p>
	<p>Khan 2012⁴¹ Conference Abstract</p> <p>Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India</p>	<p>I1: Oxytocin 10 IU (in 500 ml NaCl), iv, über 1h</p> <p>I2: Oxytocin 20 IU (in 500 ml NaCl), iv, über 1h</p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>nicht berichtet</p>	<p>-</p>	<p>Insgesamt: 200</p>	<p>-</p>	<p>sekundäre sectio</p> <p>“emergency”</p>	<p>24 h</p> <p>Studiendauer: 6 Monate</p>	<p>Maternal: -Veränderung der Herzfrequenz -mittlerer arterieller Blutdruck -Blutverlust (geschätzt und anhand Veränderung des Hämatokritwertes 24h postop bestimmt) -Gebärmuttertonus -Therapeutische Uterotonika -Emetische Symptome</p>
	<p>Kintu 2012⁴² Conference Abstract</p> <p>Mulago Hospital, Uganda</p>	<p>I1: Oxytocin 2.5 IU, keine weiteren Angaben</p> <p>I2: Oxytocin 10 IU, keine weiteren Angaben</p> <p>+prn Uterotonikum</p>	<p>“after clamping of the umbilical cord”</p>	<p>-</p>	<p>Insgesamt: 380</p>	<p>-</p>	<p>“emergency and elective”</p>	<p>24 h</p> <p>-</p>	<p>Maternal: <u>Primärer EP:</u> -Gebärmuttertonus <u>Sekundäre EP:</u> -Herzfrequenz -Blutdruck -Blutverlust -Therapeutische Uterotonika</p>

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Applikationsschema & Zeitpunkt	Mangla 2012⁵⁰ Hospital, Jamnagar, Gujarat, India	I1: Oxytocin 20 IU, <i>iv</i> I2: Oxytocin 5 IU, <i>imy</i> I3: Oxytocin 5 IU, <i>imy</i> keine Angabe zu zusätzlichem Uterotonikum	I1: nach Plazentaentfernung I2: nach Plazentaentfernung I3: vor Plazentaentfernung	-	I1: 50 I2: 50 I3: 50	-	-	1 h -	Maternal: -Gebärmuttertonus -intra- und postop Blutverlust (1h), PPH -Gabe von Antiemetika
--------------------------------	---	--	---	---	------------------------------------	---	---	--------------	--

¹⁷ Die Ergebnisse wurden jedoch nicht getrennt für Frauen mit und ohne Uterotonikagabe präpartal berichtet.

¹⁸ Patientinnen, die keine angemessene Wehentätigkeit aufzeigten wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine angemessene Wehentätigkeit wurde definiert als mindestens 2 Kontraktionen in 10 min und entweder eine anfängliche Öffnung des Muttermundes von mindestens 2 cm oder voranschreitende Öffnung. Indikation: fetale Notsituation (58 %), Geburtsstillstand (75 %), Lageanomalie (44 %), andere Gründe (24 %)

***Ergebnisse nicht getrennt für „elective“ und „non-elective“ bzw. „emergency“ Kaiserschnitt berichtet.**

AK: Ausschlusskriterien; AP: Austreibungsphase; Apgar: Atmung Puls Grundtonus Aussehen Reflexe; cs: cesarean section; Dep: Department; EK: Einschlusskriterien; EP: Endpunkte; EP: Eröffnungsphase; h: Stunden; I1: Intervention 1; I2: Vergleichsintervention; *im*: intramuskulär; *imy*: intramyometran; intraop: intraoperativ; IU: internationale Einheiten („international units“); *iv*: intravenös; KS: Kaiserschnitt; min: Minuten; ml: Milliliter; mU: Milliunit; MW: Mittelwert; n: Anzahl; NaCl: Kochsalzlösung; NP: Nachgeburtphase; OP: Operation; P: Patientinnen; postop: postoperativ; PPH: postpartale Hämorrhagien; präop: präoperativ; prn: pro re nata (nach Bedarf); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s: Sekunden; SE: Standardabweichung („standard error“); SSW: Schwangerschaftswoche; UK: United Kingdom; US: United States; µg: Mikrogramm; vs: versus.

4.3 Resultierender Studienpool: vergleichende nicht-RCTs

In Tab. 5 sind die identifizierten 11 vergleichende nicht-RCTs zur Oxytocingabe beim (sekundären) Kaiserschnitt dargestellt.

Studiendesign

Die vergleichenden nicht-RCTs wurden sowohl prospektiv⁶³⁻⁶⁵ als auch retrospektiv⁶⁶⁻⁷⁰ durchgeführt. Zudem lagen zwei Studien mit jeweils einem retrospektiven und prospektiven Studienarm vor.^{71 72}

Indikation

Keine nicht-RCT schloss ausschließlich Patientinnen mit sekundärem Kaiserschnitt ein. Hinzu kommt, dass auch in keiner Studie die Ergebnisse im Hinblick auf die Indikation, d.h., für den primären und sekundären Kaiserschnitt, getrennt berichtet wurden. Aus drei Studien ging nicht klar hervor, ob überhaupt eine medizinische Indikation für den Kaiserschnitt vorlag.^{66 68 70}

Setting

Neun der Studien wurden in Europa^{63 65-67 69-73}, eine in den USA⁶⁸ und eine in Pakistan durchgeführt.⁶⁴

Intervention

In fünf Studien wurde Oxytocin mit anderen uteruswirksamen Medikamenten^{65-67 72 73}, und in drei Studien wurde Oxytocin mit einer Kombinationsbehandlung bestehend aus Oxytocin und einem weiteren Uterotonika, wie Ergometrin oder Dinoprost/Sulproston, verglichen.^{63 64 71}

In acht der 11 Studien wurde das Oxytocin sicher postpartal verabreicht (Nachgeburtsphase^{63 65 68-70 72} beziehungsweise in den Studien, die nur Mehrlingsgeburten miteinschlossen nach Abklemmen der letzten Nabelschnur⁷¹ oder bei der Entbindung des zweiten Kindes⁶⁷). Davon evaluierten drei retrospektive Studien verschiedene Oxytocyndosierungen.⁶⁸⁻⁷⁰ Nicht eindeutig beschrieben ist der Zeitpunkt der Oxytocingabe in drei Studien.^{64 66 73} Eine zuverlässige Untersuchung des präpartalen Oxytocinstatus auf den Endpunkt PPH, kann aber auch in diesen Studien ausgeschlossen werden.

Endpunkte

Blutverlust einschließlich PPH, der Anteil der Frauen, bei denen eine Bluttransfusion und/oder zusätzliche therapeutische Uterotonika erforderlich war, und/oder unerwünschte Wirkungen wurden auch als patientenrelevante Endpunkte der nicht-RCTs dargestellt.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Tabelle 5. Evidence Map: vergleichende nicht-RCTs, die die Oxytocingabe beim (sekundären) Kaiserschnitt untersuchen.

	Studie & Setting	Intervention (I1) & Vergleichsbehandlung (I2)	Zeitpunkt der Studienmedikation	Patientenpopulation			postop Beobachtung & Studiendauer	Endpunkt	
				Indikation für Sectio & wichtige EK/AK	SSW (MW±SE)	Alter (MW±SE; median [range])			Anzahl (n), Schwangere
Kombitherapie	Mahmud 2014⁶⁴ prospektiv Institute of Medical Sciences, Islamabad, Pakistan	I1: Oxytocin 10 IU <i>iv</i> I2: Oxytocin 10 IU <i>iv</i> + Ergometrin 0,25 mg <i>im</i>	„intraoperatively“	*“elective or emergency“	I1: 37,5±2 I2: 38±1,8	I1: 28±3,5 I2: 29±3,4	I1: 378 I2: 323	6 h I1: 11/10-12/10 I2: 01/11-02/11	Maternal: <u>Primäre EP:</u> -PPH -unerwünschte Wirkungen -Blutdruck <u>Sekundäre EP:</u> -Morbidität -Mortalität (aufgrund von PPH)
	Bayoumeu 2003⁷¹ retrospektiver (I1) & prospektiver (I2) Studienarm Regional Maternity, Nancy University, Frankreich	I1: Oxytocin 5 IU <i>iv</i> , 10 IU <i>iv</i> 30 min, dann 25 IU <i>iv</i> 24h I2: Oxytocin 5 IU <i>iv</i> , 10 IU <i>iv</i> 30 min, dann 25 IU <i>iv</i> 24h + Dinoprost/Sulproston ¹⁷	„after clamping the last umbilical cord“	*“elective or emergency“ EK: Mehrlingschwangerschaft	I1: 32±2,7 I2: 32,8±1,7	I1: 29,1±3,2 I2: 30,2±3,3	I1: 14 I2: 28	48 h I1: 01/93-11/96 I2: 12/96-12/00	Maternal: -Blutverlust -Bluttransfusionsrate -Hämoglobinwert -unerwünschte Wirkungen
	Lourens 2007⁶³ prospektiv Queen Charlotte’s and Chelsea Hospital, London, UK	I1: Oxytocin 5 IU <i>iv</i> , einmalig I2: Oxytocin 5 IU Bolus <i>iv</i> + Ergometrin 0,5 mg <i>im</i>	Oxytocin: “after delivery of the baby” Ergometrin: “during abdominal closure”	*“elective (n=120)/ emergency (n=145)“	I1: 38±1 I2: 38±1	-	I1: 158 I2: 107	- I1: 02/06-03/06 I2: 04/06-06/06	Maternal: <u>Primärer EP:</u> -PPH <u>Sekundärer EP:</u> -unerwünschte Wirkungen

¹⁷ Zusätzlich bekamen die Patienten Dinoprost 600 mg/h, diese Dosis wurde alle 5 min verdoppelt, sodass sie schließlich 2400 mg/h erhielten; diese Dosis wurde für 1 Stunde appliziert und anschließend alle 15 min halbiert. Dieses Protokoll wurde bis Mai 1997 fortgesetzt bis Dinoprost aus kommerziellen Gründen durch Sulproston auf dem Markt ersetzt wurde. Von da an bekamen die Patienten, Sulprostone 200 oder 300 mg/h und wenn nötig wurde die Medikation mit einer Dosis von 100 mg/h (insgesamt 500 mg) nach der Operation fortgesetzt.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Dosis	Lee 2014⁶⁸ retrospektiv Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, US	I1: Oxytocin 10 IU in 0,9% NaCl 500 ml ²¹ ; Infusion wurde bis zum Transport in den Aufwachraum fortgesetzt, meist bekamen die Patientinnen insgesamt ca. 20 IU Oxytocin I2: Oxytocin 30 IU in 0,9% NaCl 500 ml, Infusionsrate: 18 IU/h mit Möglichkeit der Verdopplung (prn) für eine Stunde ²²	I1: "following umbilical cord clamping or after delivery of the infant" I2: "after clamping of the umbilical cord"	-	-	I1: 32±6 I2: 33±6	I1: 483 I2: 418	I1: 09/08-11/08 I2: 11/08-01/09	Maternal: <u>Primärer EP:</u> -Menge an Oxytocin, die während der OP verabreicht wurde (wegen Uterusatonie) -Einsatz anderer therapeutischer Uterotonika -Gabe von Vasopressoren <u>Sekundäre EP:</u> -Blutverlust, PPH
	Pursche 2012⁶⁹ retrospektiv University of Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Germany	I1: Oxytocin 3 IU, iv, einmalig + kontinuierlich 3 IU Oxytocin in 500 ml Ringer iv, Infusionsrate: 100 ml/h I2: Oxytocin kontinuierlich 3 IU Oxytocin in 500 ml Ringer iv, Infusionsrate: mind. 120 ml/h	„postpartum“	**"elective" (n=71)/sekundär (n=384) ²³	I1: 37,9 I2: 37,9	-	I1: 228 I2: 227	4 h 01/11-12/11	Maternal: -Blutverlust -Hämoglobinwert
	McClune 2011⁷⁰ Conference Abstract retrospektiv, Dosisfindungsstudie Department of Anaesthetics. Altnagelvin Hospital, Londonderry, UK	Verschiedene Dosen Oxytocin, nicht einheitlich verabreicht²⁴ + prn Uterotonika	"given at cord clamping"	-	-	-	50	- 08/10 – 09/10	Maternal: -Gebärmuttertonus -PPH -therapeutische Uterotonika -Entwicklung eines standardisierten Behandlungsprotokolls

*Ergebnisse nicht getrennt im Hinblick auf die Indikation für den Kaiserschnitt berichtet. -: nicht berichtet.

CS: cesarean section; dl: Deziliter; EK/AK: Ein- und Ausschlusskriterien; EP: Endpunkt; g: Gramm; h: Stunden; I1: Intervention; I2: Vergleichsintervention; im: intramuskulär; IU: internationale Einheiten („international units“); iv: intravenös; mg: Milligramm; min: Minuten; ml: Milliliter; MW: Mittelwert; N: Anzahl; NaCl: Kochsalzlösung; NICU: Neonatal intensive care unit; nicht-RCT: nicht-randomisierte kontrollierte Studie; postop: postoperativ; prn: pro re nata (nach Bedarf); SE: Standardfehler („standard error“); SSW: Schwangerschaftswoche; OP: Operation; P: Patientinnen; PPH: postpartale Hämorrhagien; µg: Mikrogramm; UK: United Kingdom; US: United States; vs: versus.

²¹ bei Uterusatonie konnte die Konzentration der Infusion verdoppelt werden und die Infusionsrate und Menge an Oxytocin erhöht werden, was im Ermessen des Anästhesisten lag.

²² Bei Uterusatonie, oder auf Anfrage der Geburtshelfer konnte die Rate auf 36 IU/h verdoppelt werden. Wenn die Uterusatonie fortbestand wurden weitere Uterotonika appliziert. Nach der ersten Stunde wurde die Infusion mit einer Infusionsrate von 3,6 IU/h fortgesetzt bis die Patientin auf die Wochenstation kam.

²³ Auffälliges CTG (Cardiotocography) (92), Steißlage (67), Makrosomie (19), Präeklampsie/HELLP (14), Zustand nach erneutem Kaiserschnitt (22), Zwillinge/Drillinge (24/2), Dystokie (29), fetale Auffälligkeiten/Krankheiten (22), Maternale Krankheiten (54), Placenta praevia/ Blutungen (21).

²⁴ The initial bolus dose of Oxytocin given at cord clamping and any subsequent bolus doses were recorded along with the concentration and rate of the maintenance Oxytocin infusion if used and any other uterotonic drugs.

4.4 Resultierender Studienpool: einarmige Beobachtungsstudien

Für den *sekundären* Kaiserschnitt lagen keine einarmigen Beobachtungsstudien vor, in denen die Oxytocingabe untersucht wurde.

4.5 Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

In Tab. 6 sind die sieben systematischen Übersichtsarbeiten abgebildet, in denen die Oxytocingabe beim Kaiserschnitt systematisch untersucht wurde. Eine systematische Übersichtarbeit vergleicht dabei verschiedenen Oxytocindosierungen in der Nachgeburtsphase sowohl beim primären als auch beim sekundären Kaiserschnitt, um primär einer PPH vorzubeugen (unabhängig vom präpartalen Oxytocinstatus).⁷⁴ Neben der PPH wurden in diesen Arbeiten auch der Gebärmuttertonus, die Gabe von zusätzlichen Uterotonika, die Bestimmung der Dosis, die bei 90% der Patientinnen zur gewünschten therapeutische Wirkung führt (ED90) und eine Veränderung der Herzfrequenz als Endpunkte berichtet. In zwei weiteren systematischen Übersichtsarbeiten wurde die postpartale Oxytocingabe mit der postpartalen oder präpartalen Gabe von Misoprostol verglichen.^{75 76} Zwischen den verschiedenen Kaiserschnittindikationen wurde in keinem der beiden Reviews unterschieden.

In vier der in Tab. 6 gelisteten systematischen Übersichtarbeiten wird die Gabe von Oxytocin neben Kaiserschnittgeburten auch bei vaginalen Geburten evaluiert. In diesen Übersichtsarbeiten stellte der primäre Endpunkt die maternale Morbidität einschließlich einer PPH dar.^{29 35 77 78} Bei drei dieser Übersichtsarbeiten handelt es sich um Cochrane Reviews^{29 35 78}. Für die Publikation von Gallos et al. liegt momentan jedoch nur das Protokoll vor.²⁹ Der Zeitpunkt der Oxytocingabe beziehungsweise der präpartale Oxytocinstatus wurde auch in keiner dieser systematischen Übersichtsarbeiten mit berücksichtigt.

Des Weiteren sind in Tab. 7 vier Leitlinien gelistet, welche Empfehlungen für die Prävention oder die Behandlung von PPHs enthalten. In den Leitlinien wird die bereits untersuchte, postpartale Gabe von Oxytocin beschrieben und empfohlen um einer PPH, nach einem Kaiserschnitt, vorzubeugen. Diese Empfehlungen gelten sowohl für den primären als auch für den sekundären Kaiserschnitt und enthalten, wie auch die systematischen Übersichtsarbeiten, im Hinblick auf die präpartale Oxytocingabe keine Informationen.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Tabelle 6. Übersicht: systematische Übersichtsarbeiten, die die Oxytocingabe beim Kaiserschnitt untersuchen.

	Indikation	Intervention		
		Vergleich zwischen verschiedenen Oxytocin-dosierungen	Oxytocin versus andere Uterotonika	Vergleich zwischen verschiedenen Uterotonika
Kaiserschnitt	Kaiserschnitt	Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. <i>Anaesthesia and Intensive Care</i> 2012;40(2):247-52.	Hua J, Chen G, Xing F, et al. Effect of misoprostol versus oxytocin during caesarean section: a systematic review and meta-analysis. <i>Bjog</i> 2013;120(5):531-40.	Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, et al. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 2013;209(1):40.e1-17.
		-	Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2012(4):Cd005457.	Gallos ID, Williams HM, Price MJ, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2015(5):Cd011689. Protokoll
Kaiserschnitt und vaginale Geburt	Kaiserschnitt und vaginale Geburt	-	Gizzo S, Patrelli TS, Di Gangi S, et al. Which Uterotonic Is Better to Prevent the Postpartum Hemorrhage? Latest News in Terms of Clinical Efficacy, Side Effects, and Contraindications: A Systematic Review. <i>Reproductive Sciences</i> 2013;20(9):1011-19.	Mousa Hatem A, Blum J, Abou El Senoun G, et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014(2):Cd003249.
		-	-	-

Tabelle 7. Übersicht: Leitlinien, die die Oxytocingabe beim Kaiserschnitt untersuchen.

1. Sentilhes L, Vayssiere C, Deneux-Tharoux C, et al. Postpartum hemorrhage: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) in collaboration with the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR). <i>Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol</i> 2016;198:12-21.
2. Intrapartum care for healthy women and babies. CG190, National Institute of Clinical Excellence; 2014.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Post-partum haemorrhage prevention and management. Green-top Guideline No 52. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
4. WHO. WHO Recommendations for the Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: Department of Reproductive Health, World Health Organization; 2012.

5. Ergebnisse der Studienregistersuche

Die Suche nach laufenden und unpublizierten Studien im WHO-Register (International Clinical Trials Registry Platform, <http://www.who.int/ictrp/en/>) ergab insgesamt 82 Studien, im Register for Clinical Trials (<http://clinicaltrials.gov/>) 138 Studien. Insgesamt wurden 12 für die Fragestellung potentiell relevante laufende Studien zum sekundären Kaiserschnitt identifiziert. Neun von diesen Studien wurden bereits publiziert und auch durch unsere systematische Literatursuche erfasst.^{42 43 45 47 51 53 55}^{59 60} Die somit drei neu hinzugekommenen noch laufenden Studien aus der Registersuche sind in Tab. 8 gelistet. Für eine aus Indien stammende Studie ist der aktuelle Status nicht bekannt. Hinzukommt, dass diese Studie eher irrelevant für die vorliegende Fragestellung sein wird, da die Oxytocingabe primär in der postpartalen Phase untersucht wird (<http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7819>). Aus den beiden anderen noch laufenden Studien könnten sich jedoch wertvolle Daten ableiten lassen, um das Nutzen-Schaden Verhältnis der präpartalen Oxytocingabe beim sekundären Kaiserschnitt zu evaluieren:

Eine seit Juli 2016 laufende brasilianischen randomisierten Dosisfindungsstudie untersucht zwar primär die optimale postpartale Oxytocindosierung im Hinblick auf PPH, jedoch sollen in diese Studie ausschließlich 64 Frauen mit sekundären Kaiserschnitt eingeschlossen werden (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794779>). Die Patientinnen in dieser Studie erhalten dabei nach Bedarf (PRN) auch Oxytocin zur Wehenverstärkung oder zur Geburtseinleitung, was aus einer Autorenanfrage vom 21. November 2016 hervorging. Die Autoren gaben zudem in dieser Email-Korrespondenz an, dass eine Subgruppenanalyse für Frauen, die tatsächlich vor der Kaiserschnittgeburt Oxytocin erhielten beziehungsweise für Frauen, bei denen keine Oxytocingabe präpartal erforderlich war, geplant ist. Ob sich für die vorliegende Fragestellung verwertbare Ergebnisse ableiten lassen, wird sich nach Studienabschluss zeigen, der für Januar 2017 geplant ist.

Eine weitere Studie, die seit Mai 2013 läuft und voraussichtlich im April 2017 endet, schließt ebenfalls ausschließlich Frauen mit sekundärem Kaiserschnitt ein (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01869556>). Im Studienprotokoll wird zudem angegeben, dass nur solche Patientinnen eingeschlossen werden, die in „the first stage of labour“ mindestens über einen Zeitraum von vier Stunden Oxytocin erhielten. Postpartal wird den Frauen prophylaktisch entweder nur Oxytocin, Oxytocin in Kombination mit Ergot oder Oxytocin in Kombination mit Carboprost verabreicht. Das primäre Ziel der Studie ist es, zu untersuchen, ob die präpartale Oxytocingabe eine Verminderung und Desensibilisierung der Oxytocinrezeptoren im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zur Folge hat – identisch zu unserer Fragestellung: „The objective of the investigators study is to compare the efficacy of intravenous ergonovine and intramuscular carboprost, when

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

administered with oxytocin infusion, prophylactically to decrease blood loss at cesarean section for labor arrest. Desensitization of the oxytocin receptors has been recently demonstrated in cultured human myometrial cells after continuous and prolonged exposure to oxytocin in-vitro. This could be also the reason for a greater risk of uterine atony and postpartum hemorrhage (PPH) seen in women requiring induction and augmentation of labor. Therefore, addition of a different uterotonic agent, involving a different mechanism of action, to oxytocin infusion is likely to be beneficial, especially in women undergoing cesarean section following failure to progress in labor, who are at a greater risk for PPH." Der Studienleiter ist auch hier, wie in der unter *Kapitel 4.2* zitierten Dosisfindungsstudie, Mrinalini Balki aus Kanada.

Tabelle 8. Übersicht: laufenden Studien, die die Oxytocingabe beim sekundären Kaiserschnitt untersuchen.

Vergleich zwischen verschiedenen Oxytocindosierungen (Dosisfindungsstudie, primär postpartal)
ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT02794779, Minimum Oxytocin Dose for Cesarean During Labor: Adaptative Clinical Trial (MODCL); 2016 Jun 4; [about 3 screens]. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794779 **
Vergleich zwischen Oxytocin (als Monotherapie) und Oxytocin in Kombination mit Ergot und Oxytocin in Kombination mit Carboprost. (postpartal)
ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29 - . Identifier NCT01869556, Comparison of IV Ergonovine With IM Carboprost, With Oxytocin IV, During Cesarean Section for Failure to Progress; 2013 May 31; [about 4 screens]. Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01869556 **
Oxytocin Bolus versus Oxytocin Injektion über einen längeren Zeitraum (postpartal)
Clinical Trials Registry India [Internet]. New Delhi: database publisher (India). 2007 Jun 20 - . Identifier CTRI/2013/12/004193, A randomized control trial comparing use of oxytocin bolus with and without oxytocin infusion in women with cesarean section after extraction of fetus; 2013 Dec 6; [4 pages]. Available from: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7819

** potentiell relevante Ergebnisse nach Studienabschluss ableitbar.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evidenzdarstellung und ggf. –bewertung der Oxytocingabe beim sekundären Kaiserschnitt. Im Vordergrund stand dabei die von der DGGG-Leitliniengruppe vorgegebene Fragestellung, in Anlehnung an die Studie von Belghiti et al. 2011²⁰, ob die präpartale Oxytocingabe eine Verminderung und Desensibilisierung der Oxytocinrezeptoren zur Folge haben könnte und bei Frauen mit sekundärem Kaiserschnitt zu einer erhöhten PPH Rate führt.

Die systematische Literatursuche, ergänzt von einer Handsuche in den Literaturverzeichnissen potentiell relevanter Studien und systematischen Übersichtsarbeiten, ergab, dass weder RCTs noch vergleichende nicht-RCTs vorliegen, in denen die präpartale Oxytocingabe als Intervention im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte beim sekundären Kaiserschnitt explizit evaluiert wurde. Einzig aus den Dosisfindungsstudien von *Balki et al. 2006*⁴⁵ und *Lavoie et al. 2015*⁴⁹, die Frauen einschloss, bei denen aufgrund eines Geburtsstillstandes ein Kaiserschnitt erforderlich wurde und die zur Geburtseinleitung oder Wehenverstärkung Oxytocin verabreicht bekamen, könnten dosisabhängige Daten erhoben werden. Ziel der Studien war allerdings, die minimalste postpartale Oxytocindosierung zu identifizieren, die nötig ist, um eine adäquate Uteruskontraktion zu erhalten. Die postpartale Dosis, zu der die Patientinnen randomisiert zugeteilt wurden, war dabei abhängig von der Uteruskontraktion (Response) der vorherigen Patientin. In die Studie von Lavoie et al. 2015 wurden in einem zweiten Studienarm Patientinnen mit geplantem Kaiserschnitt eingeschlossen (siehe dazu *Kapitel 4.2 Studien mit Sonderstellung*).

Die Suche nach laufenden und unpublizierten Studien im WHO-Register und im Register für Clinical Trials identifizierte zwei laufende Studien, aus denen möglicherweise Rückschlüsse gezogen werden können, ob Oxytocin beim sekundären Kaiserschnitt (also aus der Geburt heraus) eine erhöhte PPH Rate zur Folge haben könnte (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794779> und <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01869556>). Eine der Studien wurde dabei explizit so angelegt, um zu untersuchen, ob die präpartale Oxytocingabe eine Verminderung und Desensibilisierung der Oxytocinrezeptoren im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zur Folge haben könnte (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01869556>). Der Studienabschluss ist im April 2017 geplant.

In den übrigen Studien steht der Vergleich der prophylaktische postpartale Oxytocingabe mit anderen Uterotonika, die Untersuchung der optimalen postpartalen Oxytocindosierung oder der optimale Applikationsmodi **unabhängig vom präpartalen Oxytocinstatus** zur Vermeidung von postpartaler Blutungskomplikationen im Vordergrund.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Das Evidence Map zur Oxytocingabe bei der Kaiserschnittentbindung stellt die gesamte Literatur im Hinblick auf diese Intervention, über die verschiedenen Kaiserschnittindikationen hinweg, dar. Neben einer prägnanten Übersicht über die wichtigsten Studiencharakteristika der identifizierten Literatur, erlaubt das vorliegende Evidence Map der Leitliniengruppe auch eine Einschätzung darüber, wo gesichertes Wissen in Form von klinischer Forschung fehlt.

Die von der Leitliniengruppe fokussierte Patientenpopulation bezieht sich auf Patientinnen mit sekundärer Kaiserschnittgeburt, d.h. auf Frauen, bei denen die Geburt bereits begonnen hat beziehungsweise bei denen bereits muttermundwirksame Wehen eingesetzt haben. Da sich mit der momentan vorhandene Literatur zum Kaiserschnitt nicht ausreichend klären lässt, inwieweit die präpartale Oxytocingabe bei dieser Patientenpopulation ein erhöhtes PPH Risiko zur Folge hat, könnte in Erwägung gezogen werden, den Studienpool insofern zu erweitern, dass auch Studien herangezogen werden, in denen Patientinnen mit vaginaler Geburt, die Oxytocin zur Geburtseinleitung erhalten (Gruppe 1) beziehungsweise nicht erhalten (Gruppe 2) betrachtet werden. Diese Studien müssten jedoch Subgruppenergebnisse für die Patientenpopulation der beiden Studienarme berichten, für die ein „sekundärer Kaiserschnitt“ durchgeführt wurde. Eine solche Herangehensweise würde jedoch eine neue Suchstrategie mit Fokus auf Patientinnen mit vaginaler Geburt erfordern, welche - wenn von der Leitliniengruppe gewünscht - noch ergänzt werden könnte.

7. Literaturverzeichnis

1. Mylonas I, Friese K. Indications for and Risks of Elective Cesarean Section. *Dtsch Arztebl International* 2015;112(29-30):489-95.
2. Stjernholm YV, Petersson K, Eneroth EVA. Changed indications for cesarean sections. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2010;89(1):49-53.
3. Torloni MR, Betran AP, Souza JP, et al. Classifications for cesarean section: a systematic review. *PLoS one* 2011;6(1):e14566.
4. Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, et al. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *The Journal of physiology* 1983;344:137-52.
5. Schuhmann RA, Artun B. The significance of labour for the adaptation of the infants before cesarean section. *Z Geburtsh Neonat* 2000;204(4):146-52.
6. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet (London, England)* 2006;367(9516):1066-74.
7. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2001;322(7294):1089-93; discussion 93-4.
8. Carroli G, Cuesta C, Abalos E, et al. Epidemiology of postpartum haemorrhage: a systematic review. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2008;22(6):999-1012.
9. Knight M, Callaghan WM, Berg C, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:55.
10. Briley A, Seed PT, Tydeman G, et al. Reporting errors, incidence and risk factors for postpartum haemorrhage and progression to severe PPH: a prospective observational study. *Bjog* 2014;121(7):876-88.
11. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, et al. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010;110(5):1368-73.
12. Schlembach D, Mortl MG, Girard T, et al. [Management of postpartum hemorrhage (PPH): algorithm of the interdisciplinary D-A-CH consensus group PPH (Germany - Austria - Switzerland)]. *Der Anaesthesist* 2014;63(3):234-42.
13. Henrich W, Surbek D, Kainer F, et al. Diagnosis and treatment of peripartum bleeding. *Journal of perinatal medicine* 2008;36(6):467-78.
14. Arrowsmith S, Wray S. Oxytocin: its mechanism of action and receptor signalling in the myometrium. *Journal of neuroendocrinology* 2014;26(6):356-69.
15. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, et al. Human Vascular Endothelial Cells Express Oxytocin Receptors. *Endocrinology* 1999;140(3):1301-09.
16. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiological reviews* 2001;81(2):629-83.
17. Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011(7):Cd007123.
18. Budden A, Chen LJ, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labour at term. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014(10):Cd009701.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

19. Kenyon S, Tokumasu H, Dowswell T, et al. High-dose versus low-dose oxytocin for augmentation of delayed labour. The Cochrane database of systematic reviews 2013(7):Cd007201.
20. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, et al. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested case-control study. *BMJ Open* 2011;1(2).
21. Deneux-Tharaux C, Dupont C, Colin C, et al. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial. *Bjog* 2010;117(10):1278-87.
22. Robinson C, Schumann R, Zhang P, et al. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *American journal of obstetrics and gynecology* 2003;188(2):497-502.
23. Said S, Geary M. Prevention of obstetric haemorrhage. *Fetal and Maternal Medicine Review* 2007;18(3):257-88.
24. Phaneuf S, Linares BR, TambyRaja RL, et al. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil* 2000;120(1):91-97.
25. Westhoff G, Cotter AM, Tolosa JE. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour to prevent postpartum haemorrhage. The Cochrane database of systematic reviews 2013(10):Cd001808.
26. Chong YS, Su LL, Arulkumaran S. Current strategies for the prevention of postpartum haemorrhage in the third stage of labour. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2004;16(2):143-50.
27. Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. *Br J Anaesth* 2007;98(1):116-19.
28. Tamiji J, Crawford DA. Misoprostol elevates intracellular calcium in Neuro-2a cells via protein kinase A. *Biochemical and biophysical research communications* 2010;399(4):565-70.
29. Gallos Ioannis D, Williams Helen M, Price Malcolm J, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (5).
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011689/abstract>.
30. Davies NM, Longstreth J, Jamali F. Misoprostol therapeutics revisited. *Pharmacotherapy* 2001;21(1):60-73.
31. Tunçalp Ö, Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; (8).
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000494.pub4/abstract>.
32. Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss at cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2006;92(2):106-10.
33. Driessen M, Bouvier-Colle MH, Dupont C, et al. Postpartum Hemorrhage Resulting From Uterine Atony After Vaginal Delivery Factors Associated With Severity. *Obstetrics and Gynecology* 2011;117(1):21-31.
34. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1992;52(1):60-7.
35. Su LL, Chong YS, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(4):89.
36. Schmucker C, Motschall E, Antes G, et al. [Methods of evidence mapping. A systematic review]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(10):1390-7.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

37. Alli QO. Comparing effectiveness of sublingual misoprostol with oxytocin infusion to reduce blood loss at caesarean section: double blind, randomised study. *Bjog* 2013;120:77-78.
38. Ayedi M, Zouche I, Smaoui L, et al. Comparison of 2 versus 5 units of oxytocin in caesarean section. *European journal of anaesthesiology* 2011; 28. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/703/CN-01034703/frame.html>.
39. Begum T, Yeasmin S, Chakma S. Sublingual misoprostol versus oxytocin infusion to reduce blood loss in caesarean section. *Bjog* 2015; 122. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/680/CN-01100680/frame.html>.
40. Chou LT, Da AL, Murizah MZ, et al. A randomised controlled trial on low dose versus high dose oxytocin infusion in prevention of uterine atony at caesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/777/CN-01126777/frame.html>
41. Khan MS, Sinha SK, Sultana T, et al. Comparison of two oxytocin infusions in patients undergoing emergency cesarean sections: A double blind study. *International journal of gynaecology and obstetrics* 2012; 119. <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/404/CN-01004404/frame.html>.
42. Kintu A, Nakubulwa S, Mijumbi C, et al. Uterotonic efficacy of oxytocin 2.5 versus 10 units during caesarean section at mulago hospital: a double blinded placebo controlled randomised clinical trial. *Br J Anaesth* 2012;108:197-98.
43. Razali N, Latar ILM, Chan YK, et al. Carbetocin compared to oxytocin in emergency cesarean section: a randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:35-39.
44. Munn MB, Owen J, Vincent R, et al. Comparison of two oxytocin regimens to prevent uterine atony at cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2001;98(3):386-90.
45. Balki M, Ronayne M, Davies S, et al. Minimum oxytocin dose requirement after cesarean delivery for labor arrest. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(1):45-50.
46. El Behery MM, El Sayed GA, Abd El Hameed AA, et al. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in obese nulliparous women undergoing emergency cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(8):1257-60.
47. Whigham CA, Gorelik A, Loughnan TE, et al. Carbetocin versus oxytocin to reduce additional uterotonic use at non-elective caesarean section: a double-blind, randomised trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016:1-4.
48. Chaudhuri P, Mandi S, Mazumdar A. Rectally administered misoprostol as an alternative to intravenous oxytocin infusion for preventing post-partum hemorrhage after cesarean delivery. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40(9):2023-30.
49. Lavoie A, McCarthy RJ, Wong CA. The ED90 of Prophylactic Oxytocin Infusion After Delivery of the Placenta During Cesarean Delivery in Laboring Compared with Nonlaboring Women: An Up-Down Sequential Allocation Dose-Response Study. *Anesth Analg* 2015;121(1):159-64.
50. Mangla D, Goel JK, Goel R. Prophylactic intramyometrial oxytocin before placenta delivery during cesarean section prevents postpartum hemorrhage: A prospective randomized study of 150 women. *Journal of SAFOG* 2012; 4(2). <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/753/CN-00920753/frame.html>.
51. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *Bjog* 2010;117(8):929-36.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

52. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(5):707-12.
53. Lapaire O, Schneider MC, Stotz M, et al. Oral misoprostol vs. intravenous oxytocin in reducing blood loss after emergency cesarean delivery. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95(1):2-7.
54. Lokugamage AU, Paine M, Bassaw-Balroop K, et al. Active management of the third stage at Caesarean section: a randomised controlled trial of misoprostol versus Syntocinon. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41(4):411-14.
55. King KJ, Douglas MJ, Unger W, et al. Five Unit Bolus Oxytocin at Cesarean Delivery in Women at Risk of Atony: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Anesth Analg* 2010;111(6):1460-66.
56. Catanzarite VA. Prophylactic intramyometrial Carboprost Tromethamine does not substantially reduce blood-loss relative to intramyometrial Oxytocin at routine cesarean-section. *Am J Perinatol* 1990;7(1):39-42.
57. Adefuye PO, Akindele RA, Adefuye BO, et al. Effect of Pre-Operative Sub-Lingual Misoprostol Versus Intravenous Oxytocin on Cesarean Operation Blood Loss. *East Afr Med J* 2012;89(9):294-300.
58. Owonikoko KM, Arowojolu AO, Okunlola MA. Effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin on reducing blood loss at cesarean section in Nigeria: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(7):715-21.
59. Koen S, Snyman LC, Pattinson RC, et al. A randomised controlled trial comparing oxytocin and oxytocin + ergometrine for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section. *Samj, S* 2016;106(4):399-402.
60. Chaudhuri P, Banerjee GB, Mandal A. Rectally administered misoprostol versus intravenous oxytocin infusion during cesarean delivery to reduce intraoperative and postoperative blood loss. *Int J Gynecol Obstet* 2010;109(1):25-29.
61. Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, et al. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 1):1005-10.
62. George RB, McKeen D, Chaplin AC, et al. Up-down determination of the ED90 of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. *Can J Anaesth-J Can Anesth* 2010;57(6):578-82.
63. Lourens R, Paterson-Brown S. Ergometrine given during caesarean section and incidence of delayed postpartum haemorrhage due to uterine atony. *J Obstet Gynaecol* 2007;27(8):795-97.
64. Mahmud G, Javaid K, Tasnim N, et al. Where does ergometrine stand in prevention of postpartum haemorrhage in caesarean section? *Journal of the Pakistan Medical Association* 2014;64(8):911-14.
65. Pizzagalli F, Agasse J, Marpeau L. Comparison between carbetocin and oxytocin during cesarean section in the prevention of postpartum haemorrhage. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(5):356-60.
66. Brzozowska M, Lisiecki D, Kowalska-Koprek U, et al. Comparison of carbetocin and oxytocin effectiveness for prevention of postpartum hemorrhage after caesarean delivery. *Ginekologia Polska* 2015;86(2):107-12.
67. Demetz J, Clouqueur E, D'Haveloose A, et al. Systematic use of carbetocin during cesarean delivery of multiple pregnancies: a before-and-after study.[Erratum appears in *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jul;288(1):235 Note: Julie, Demetz [corrected to Demetz, Julie]; Elodie,

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

- Clouqueur [corrected to Clouqueur, Elodie]; Anne, D'Haveloose [corrected to D'Haveloose, Anne]; Pauline, Staelen [corrected to Staelen, Pauline]; Anne-sophie, Ducloy [corrected to Ducloy, Anne-Sophie]; Damien, Subtil [corrected to Subtil, Damien]]. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(5):875-80.
68. Lee AI, Wong CA, Healy L, et al. Impact of a third stage of labor oxytocin protocol on cesarean delivery outcomes. *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2014;23(1):18-22.
69. Pursche T, Diedrich K, Banz-Jansen C. Blood loss after caesarean section: depending on the management of oxytocin application? *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2012;286(3):633-36.
70. McClune G, Laird R. Oxytocin doses for Caesarean section: A standardised approach. *Anaesthesia* 2011;66:20-20.
71. Bayoumeu F, Baka NE, Fresson J, et al. Do prophylactic prostaglandins reduce the transfusion rate at cesarean section in high-order multiple pregnancies? *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2003;111(1):38-42.
72. Triopon G, Goron A, Agenor J, et al. Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin. *Gynecol Obstet Fertil* 2010;38(12):729-34.
73. Testa S, Paoletti O, Dellanoce C, et al. Carbetocin increase thrombin generation after cesarean section. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2013;11(Suppl. 2):738.
74. Stephens LC, Bruessel T. Systematic review of oxytocin dosing at caesarean section. *Anaesthesia and Intensive Care* 2012;40(2):247-52.
75. Hua J, Chen G, Xing F, et al. Effect of misoprostol versus oxytocin during caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2013;120(5):531-40.
76. Conde-Agudelo A, Nieto A, Rosas-Bermudez A, et al. Misoprostol to reduce intraoperative and postoperative hemorrhage during cesarean delivery: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;209(1):17.
77. Gizzo S, Patrelli TS, Di Gangi S, et al. Which Uterotonic Is Better to Prevent the Postpartum Hemorrhage? Latest News in Terms of Clinical Efficacy, Side Effects, and Contraindications: A Systematic Review. *Reproductive Sciences* 2013;20(9):1011-19.
78. Mousa Hatem A, Blum J, Abou El Senoun G, et al. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (2). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003249.pub3/abstract>.

Anhang A: Primärer Kaiserschnitt

Randomisierte kontrollierte Studien

Neben den 24 RCTs, die Patientinnen mit sekundärem und zum Großteil auch mit primärem Kaiserschnitt evaluierten (*Kapitel 4.2* Resultierender Studienpool: RCTs), wurden 51 RCTs identifiziert, die die Oxytocingabe ausschließlich beim primären Kaiserschnitt untersuchten. Da Patientinnen mit primärem Kaiserschnitt nicht Fokus der Fragestellung sind, werden für dieses Studienpool nur die bibliographischen Angaben der Studien und der durchgeführte Vergleich gelistet (Tab. 9).

Erwähnenswert dabei ist jedoch, dass in einer RCT, die jedoch nur in Abstractform veröffentlicht wurde, die Oxytocingabe intramuskulär vor Uterusschnitt versus intravenös in der Nachgeburtsphase untersucht wurde (Paikhomba et al.).

Tabelle 9. Übersicht: RCTs, die die Oxytocingabe beim primären Kaiserschnitt („elective cesarean section“ „patients scheduled for cesarean sections“) untersuchen.

Oxytocin intramuskulär vor Uterusschnitt versus Oxytocin intravenös in der Nachgeburtsphase
1. Paikhomba Singh K, Kameshore N, Kamei H. Prophylactic intramuscular injection of oxytocin vs intravenous infusion of oxytocin to minimise blood loss at caesarean section. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics (varpagings)</i> 2015; 131.
Vergleich zwischen verschiedenen Oxytocindosierungen (postpartal)
1. Butwick AJ, Coleman L, Cohen SE, et al. Minimum effective bolus dose of oxytocin during elective Caesarean delivery. <i>Br J Anaesth</i> 2010; 104 (3):338-43.
2. Carvalho JCA, Balki M, Kingdom J, et al. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: A dose-finding study. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 2004; 104 (5):1005-10. <i>Dosisfindungsstudie, s. auch Balki et al.</i> ⁴⁵
3. George RB, McKeen D, Chaplin AC, et al. Up-down determination of the ED90 of oxytocin infusions for the prevention of postpartum uterine atony in parturients undergoing Cesarean delivery. <i>J Can Anesth</i> 2010; 57 (6):578-82. <i>Dosisfindungsstudie, s. dazu auch Balki et al.</i> ⁴⁵
4. Golparvar M, Esterabi M, Talakoub R, et al. Evaluation of in vivo effects of Oxytocin on coagulation of parturient during cesarean delivery by thromboelastography. <i>Journal of Research in Pharmacy Practice</i> 2014; 3(1).
5. Jonsson M, Hanson U, Lidell C, et al. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. <i>Bjog</i> 2010; 117 (1):76-83.
6. Kim TS, Bae JS, Park JM, et al. Hemodynamic effects of continuous intravenous injection and bolus plus continuous intravenous injection of oxytocin in cesarean section. <i>Korean Journal of Anesthesiology</i> 2011; 61 (6):482-87.
7. Kiran S, Anand A, Singh T, et al. To estimate the minimum effective dose of oxytocin required to produce adequate uterine tone in women undergoing elective caesarean delivery. <i>Egyptian Journal of Anaesthesia</i> 2013; 29 (2).
8. Kovacheva VP, Soens MA, Tsen LC. A Randomized, Double-blinded Trial of a <i>Rule of Threes</i> Algorithm vs Continuous Infusion of Oxytocin during Elective Cesarean Delivery. <i>Anesthesiology</i> 2015; 123 (1):92-100.
9. Pinder AJ, Dresner M, Calow C, et al. Haemodynamic changes caused by oxytocin during caesarean section under spinal anaesthesia. <i>Int J Obstet Anesth</i> 2002; 11 (3):156-59.
10. Sarna MC, Soni AK, Gomez M, et al. Intravenous oxytocin in patients undergoing elective cesarean section. <i>Anesth Analg</i> 1997; 84 (4):753-56.
11. Sartain JB, Barry JJ, Howat PW, et al. Intravenous oxytocin bolus of 2 units is superior to 5 units during elective Caesarean section. <i>Br J Anaesth</i> 2008; 101 (6):822-26.

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

12. Yamaguchi ET, Cardoso MM, Torres ML, et al. Serum oxytocin concentrations in elective caesarean delivery: a randomized comparison of three infusion regimens. <i>Int J Obstet Anesth</i> 2011; 20 (3):224-28.
13. Palacio FJ, Morillas F, Ortiz-Gómez JR, et al. [Efficacy of low-dose oxytocin during elective cesarean section]. <i>Rev Esp Anesthesiol Reanim</i> 2011; 58 (1).
14. Bisri Y, Redjeki IS, Himendra A. The comparative of effect of bolus-infusion oxytocine with infusion oxytocine on blood pressure, heart rate, and uterine contraction of women undergoing elective caesarean section with general anesthesia N2O-sevoflurane. <i>European journal of anaesthesiology</i> 2011; 28.
15. Mollitt C, Ssenoga A, Grassman C, et al. Randomised trial comparing the effects of oxytocin iv bolus vs oxytocin iv infusion on cardiac output during caesarean section. <i>Int J Obstet Anesth</i> 2009; 18 (Suppl 1).
Oxytocin versus andere Uterotonika (postpartal)
1. Acharya G, Al-Sammarai MT, Patel N, et al. A randomized, controlled trial comparing effect of oral misoprostol and intravenous syntocinon on intra-operative blood loss during cesarean section. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 2001; 80 (3):245-50.
2. Adanikin AI, Orji EO, Adanikin PO, et al. Comparative study of rectal misoprostol to oxytocin infusion in preventing postpartum haemorrhage post-caesarean section. <i>International Journal of Gynecology and Obstetrics</i> 2012; 119 :S825.
3. Anvaripour A, Shahryari H, Ahmadi S, et al. Comparison the effects of oxytocin and methylergonovine in elective caesarean section under spinal anesthesia. <i>Arch Gynecol Obstet</i> 2013; 287 (5):979-83.
4. Bai J, Sun Q, Zhai H. A comparison of oxytocin and carboprost tromethamine in the prevention of PPH in high-risk patients undergoing cesarean delivery. <i>Exp Ther Med</i> 2014; 7 (1):46-50.
5. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1999; 180 (3):670-76.
6. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, et al. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2012; 25 (6):732-35.
7. Eftekhari N, Doroodian M, Lashkarizadeh R. The effect of sublingual misoprostol versus intravenous oxytocin in reducing bleeding after caesarean section. <i>J Obstet Gynaecol</i> 2009; 29 (7):633-36.
8. Fahmy NG, Yousef HM, Zaki HV. Comparative study between effect of carbetocin and oxytocin on isoflurane-induced uterine hypotonia in twin pregnancy patients undergoing cesarean section. <i>Egyptian Journal of Anaesthesia</i> 2016; 32 (1).
9. Kikutani T, Shimada Y. Effects of methylergometrine and oxytocin on thoracic epidural pressure during cesarean section. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> 2003; 29 (3):180-85.
10. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, et al. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as iv bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. <i>Bjog</i> 2011; 118 (11):1349-56.
11. Pakniat H, Khezri MB. The Effect of Combined Oxytocin-Misoprostol Versus Oxytocin and Misoprostol Alone in Reducing Blood Loss at Cesarean Delivery: A Prospective Randomized Double-Blind Study. <i>J Obstet Gynaecol India</i> 2015; 65 (6):376-81.
12. Pisani I, Tiralongo GM, Gagliardi G, et al. The maternal cardiovascular effect of carbetocin compared to oxytocin in women undergoing caesarean section. <i>Pregnancy Hypertens</i> 2012; 2 (2):139-42.
13. Zhao Y, Li X, Peng Y. [Clinical study on reduction of postpartum bleeding in cesarean section by misoprostol]. <i>Zhonghua fu chan ke za zhi</i> 1998; 33 (7).
14. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. <i>Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association</i> 1998; 18 (3).
15. Gavilanes P, Morales MF, Velasco S, et al. Sublingual misoprostol is as effective as intravenous oxytocin to reduce intra-operative blood loss during cesarean delivery in women living at high altitude. <i>J Matern Fetal Neonatal Med</i> 2016; 29 (4):559-61.
16. Wu LF, Liu Y, Ruan Y. Clinical study on prevention of postpartum hemorrhage of cesarean section using hemabat in high risk pregnant women. <i>Zhonghua fu chan ke za zhi</i> 2007; 42 (9).
17. Ozalp E, Tanir HM, Sener T. Dinoprostone vaginal insert versus intravenous oxytocin to reduce postpartum blood loss following vaginal or cesarean delivery. <i>Clin Exp Obstet Gynecol</i> 2010; 37 (1):53-55.
18. el Sharkwy IA. <i>Carbetocin versus sublingual misoprostol plus oxytocin infusion for prevention of postpartum hemorrhage at cesarean section in patients with risk factors: a randomized, open trail study.</i>

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Arch Gynecol Obstet 2013; 288 (6):1231-36.
19. Swanstrom MC, Biber B, Hanes M, et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. Br J Anaesth 2008; 100 (5):683-89.
20. Chou MM, Mackenzie IZ. A prospective, double-blind, randomized comparison of prophylactic intramyometrial 15-methyl prostaglandin-F2-alpha, 125 micrograms, and intravenous oxytocin, 20 units, for the control of blood loss at elective cesarean section. Am J Obstet Gynecol 1994; 171 (5):1356-60.
Oxytocin versus andere Uterotonika (postpartal)
1. Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, et al. Changes in Blood Pressure and Cardiac Output during Cesarean Delivery. Anesthesiology 2013; 119 (3):541-51.
Vergleich zwischen verschiedenen Oxytocindosierungen und Oxytocin versus andere Uterotonika
1. Kikutani T, Kikutani M, Oshima M, et al. Effects of methylergometrine and oxytocin on blood loss and uterine contraction during cesarean section. The Japanese journal of anesthesiology 2006; 55 (5).
Oxytocin Bolus versus Oxytocin Injektion über einen längeren Zeitraum (postpartal)
1. Gungorduk K, Ascioglu O, Celikkol O, et al. Use of additional oxytocin to reduce blood loss at elective caesarean section: A randomised control trial. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2010; 50 (1):36-39.
2. McLeod G, Munishankar B, MacGregor H, et al. Maternal haemodynamics at elective caesarean section: a randomised comparison of oxytocin 5-unit bolus and placebo infusion with oxytocin 5-unit bolus and 30-unit infusion. Int J Obstet Anesth 2010; 19 (2):155-60.
3. Murphy DJ, MacGregor H, Munishankar B, et al. A randomised controlled trial of oxytocin 5IU and placebo infusion versus oxytocin 5IU and 30IU infusion for the control of blood loss at elective caesarean section-Pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009; 142 (1):30-33.
4. Sheehan SR, Montgomery AA, Carey M, et al. Oxytocin bolus versus oxytocin bolus and infusion for control of blood loss at elective caesarean section: double blind trial. Br Med J 2011; 343 :11.
5. Bhattacharya S, Ghosh S, Ray D, et al. Oxytocin administration during cesarean delivery: Randomized controlled trial to compare intravenous bolus with intravenous infusion regimen. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology 2013; 29 (1).
6. Kikutani T, Oshima M, Sugimoto K, et al. Effects of intravenous infusion rate of oxytocin on thoracic epidural pressure in parturients undergoing elective cesarean section. Journal of Nippon Medical School = Nippon Ika Daigaku zasshi 2003; 70 (6)..
7. Akinaga C, Uchizaki S, Kurita T, et al. Randomized double-blind comparison of the effects of im and iv oxytocin during elective cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2016; 42 (4):404-09.
8. Dennehy KC, Rosaeg OP, Cicutti NJ, et al. Oxytocin injection after Caesarean delivery: intravenous or intramyometrial? Can J Anaesth-J Can Anesth 1998; 45 (7):635-39.
Oxytocin Bolus versus Oxytocin Injektion über einen längeren Zeitraum (postpartal)
1. Taj A, Ommid M. Haemodynamic effects of oxytocin as intravenous bolus or infusion on women undergoing caesarean section. JK Science 2014; 16 (2).
2. Thomas JS, Koh SH, Cooper GM. Haemodynamic effects of oxytocin given as i.v. bolus or infusion on women undergoing Caesarean section. Br J Anaesth 2007; 98 (1):116-19.
Oxytocin (postpartal) versus Misoprostol (präpartal)
1. Fazel MR, Mansoure-Samimi n, Esmaeil-Fakharian n. A comparison of rectal misoprostol and iv oxytocin on hemorrhage and homeostatic changes during cs. Middle East journal of anaesthesiology 2013; 22 (1).
Oxytocin versus Oxytocin in Kombination mit Chalcium Chloride oder Phenylephrine (postpartal)
1. Farber MK, Schultz R, Lugo L, et al. The effect of co-administration of intravenous calcium chloride and oxytocin on maternal hemodynamics and uterine tone following cesarean delivery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. Int J Obstet Anesth 2015; 24 (3):217-24.
2. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic Effects of Ephedrine, Phenylephrine, and the Coadministration of Phenylephrine with Oxytocin during Spinal Anesthesia for Elective Cesarean Delivery. Anesthesiology 2009; 111 (4):753-65.

Vergleichende nicht-randomisierte Studien

Nicht-RCTs, die ausschließlich die Oxytocingabe beim primären Kaiserschnitt untersuchten, sind in Tab. 10 gelistet. Insgesamt sind es 9 Studien. Da Patientinnen mit primärem Kaiserschnitt nicht Fokus der Fragestellung sind, wird für diese Studien nur die bibliographische Angabe und der durchgeführte Vergleich gelistet. Eine Studie aus dem Jahr 1964, in die nur Patientinnen eingeschlossen wurden, bei denen bereits eine Kaiserschnittgeburt erfolgte („repeat cesarean section“), evaluierte dabei die präpartale Oxytocingabe im Hinblick auf den Blutverlust (McConnell et al.).

Tabelle 10. Übersicht: nicht-RCTs, die die Oxytocingabe beim primären Kaiserschnitt („elective cesarean section“ „patients scheduled for cesarean sections“) untersuchen.

Oxytocingabe zu verschiedenen Zeitpunkten (präpartal versus postpartal)
1. McConnell EL. Hemostatic Role of Preoperative Intravenous Oxytocin in Repeat Cesarean Section. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 1964;24(2):303-8.
Vergleich zwischen verschiedenen Oxytocindosierungen (Zeitpunkt unklar)
1. Mackenzie MJ, Woolnough MJ, Barrett N, et al. Normal urine output after elective caesarean section: an observational study. <i>International Journal of Obstetric Anesthesia</i> 2010;19(4):379-83.
Oxytocin versus andere Uterotonika (postpartal)
1. Bombelli FM, Cavoretto P, di Piazza L, et al. Convenient use of carbetocin during 70 elective caesarean deliveries. <i>Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics</i> 2011;23(2-3):83-89.
2. Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV, et al. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. <i>Archives of Gynecology and Obstetrics</i> 2013;287(6):1111-17.
3. Zuniga IV, Lopez-Criado MS, Hernandez AS, et al. Comparison Carbetocin versus Oxytocin in prevention of postpartum haemorrhage after cesarean section. Bologna: Monduzzi Editore S P A, 2010. (Zeitpunkt unklar)
4. Malone C, Acheson J, Hinds J, et al. Syntometrine (R) versus oxytocin for non-emergent caesarean section: an observational study in the setting of UK-licensed drug shortage. <i>Bjog</i> 2015;122:2-3. (nur Conference Abstract vorhanden, Zeitpunkt unklar)
5. Ortiz-Gómez JR, Morillas-Ramírez F, Fornet-Ruiz I, et al. [Clinical and pharmacological study of the efficacy of carbetocin in elective caesareans compared to low and usual doses of oxytocin]. <i>Revista española de anestesiología y reanimación</i> 2013; 60(1)
6. Jagielska I, Kazdepka-Zieminska A, Kaczorowska A, et al. Evaluation of carbetocin and oxytocin efficacy in prevention of postpartum hemorrhage in women after cesarean section. <i>Ginekol Pol</i> 2015;86(9):689-93. (Studie auf Polnisch, Indikation geht nicht klar aus Abstract hervor)
7. Sternadel Z, Lysikiewicz A. Effect of Syntometrin in cesarean section. [Polish]. <i>Ginekol Pol</i> 1971;42(7):905-08. (Studie auf Polnisch, Indikation geht nicht klar aus Abstract hervor)

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Einarmige Beobachtungsstudien

Insgesamt wurden vier Beobachtungsstudien identifiziert, in denen die postpartale Oxytocingabe im Hinblick auf kardiovaskuläre (1), hämodynamische (2 und 3) und zerebralhämodynamische (4) Effekte beim primären Kaiserschnitt evaluiert wurde.

Tabelle 11. Übersicht: einarmige Beobachtungsstudien.

Oxytocingabe in einarmigen Beobachtungsstudien (postpartal)
1. Andersen TW, Depadua CB, Stenger V, et al. Cardiovascular effects of rapid intravenous injection of synthetic oxytocin during elective cesarean section. Clin Pharmacol Ther 1965;6(3):345-49.
2. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Hemodynamic effects of oxytocin during cesarean delivery. Int J Gynecol Obstet 2006;95(1):46-47.
3. Langesaeter E, Rosseland LA, Stubhaug A. Haemodynamic effects of repeated doses of oxytocin during Caesarean delivery in healthy parturients. British Journal of Anaesthesia 2009;103(2):260-62.
4. Postma IR, van Veen TR, Mears SL, et al. Cerebral Hemodynamic Effects of Intravenous Oxytocin Bolus at the Time of Cesarean Delivery. Reproductive Sciences 2011;18(3):380A-80A.

Ergebnisse der Studienregistersuche

Es wurden insgesamt 35 Studien zum (in erster Linie primären) Kaiserschnitt identifiziert, in denen die Oxytocingabe evaluiert wurde. Die Registrierungsnummern sind in Tab. 12 gelistet. Ebenfalls gelistet sind Studien mit unklarer Indikation.

Tabelle 12. Übersicht: laufende Studien, die die Oxytocingabe beim in erster Linie primären Kaiserschnitt untersuchen.

Primärer Kaiserschnitt
EUCTR2004-004929-99-SE, EUCTR2007-002949-20-GB, EUCTR2005-001361-34-GB, EUCTR2007-002341-20-GB, EUCTR2006-004799-11-IE
ACTRN12610001018000, ACTRN12615000546550, ACTRN12607000631404, ACTRN12616000398404
ISRCTN95504420
NCT00891150, NCT01412073, NCT02053922, NCT01719952, NCT02101567, NCT02562300, NCT02722356, NCT02786992, NCT02391636, NCT02362945, NCT01477840
IRCT2015020921015N1, IRCT201407082963N18, IRCT201203102963N6, IRCT201112138391N1
NTR5543
JPRN-UMIN000014141
CTRI/2011/091/000045
SLCTR/2013/019

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

PACTR201603001534220
Unklare Indikation
NCT02079558, NCT02396303, NCT02044549
IRCT2015050919644N1, ISRCTN69805695

Anhang B: Suchstrategien

Datenbank MEDLINE

Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 2 2016,
 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 18, 2016,
 Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 18, 2016,
 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May Week 2 2016
 Search Date: May 19 2016

#	Searches	Results
1	exp Cesarean Section/	38130
2	Vaginal Birth after Cesarean/	1313
3	(caesar#an* or cesar#an*).ti,ab,kf.	49945
4	(deliver* adj3 abdom*).ti,ab,kf.	856
5	(c section* or csection*).ti,ab,kf.	837
6	vbac.ti,ab,kf.	530
7	sectio* caesar*.ti,ab,kf.	71
8	or/1-7	61420
9	Oxytocin/	17664
10	Receptors, Oxytocin/	1807
11	(oxytocin* or ocytocin* or Syntocinon* or Pitocin*).ti,ab,kf,nm.	24608
12	or/9-11	24608
13	8 and 12	2284
14	exp animals/ not humans/	4243660
15	13 not 14	2249
16	remove duplicates from 15	2221
17	(retracted publication or "retraction of publication").pt.	8888
18	16 not 17	2221

Datenbank Embase 1974 to 2016 May 18

Search Date: 19 May 2016

#	Searches	Results
1	exp cesarean section/	73632
2	(caesar#an* or cesar#an*).ti,ab,kw,hw.	88129
3	(deliver* adj3 abdom*).ti,ab,kw,hw.	1076
4	(c section* or csection*).ti,ab,kw,hw.	2095
5	vbac.ti,ab,kw,hw.	831
6	sectio* caesar*.ti,ab,kw,hw.	126
7	or/1-6	89744
8	oxytocin/	29373
9	oxytocin receptor/	2912
10	(oxytocin* or ocytocin* or Syntocinon* or Pitocin*).ti,ab,kw,hw,tn.	35184
11	or/8-10	35184
12	7 and 11	4757
13	exp animals/ not humans/	9678157
14	12 not 13	3091
15	remove duplicates from 14	3071

Legende:

/ = MeSH term

Exp = explode Mesh term

* = Trunkierung

= exakt 1 Zeichen

.ti,ab,kw,hw,tn = title, abstract, keyword, heading word, drug trade name

adjn = Suchbegriffe innerhalb von n Wörtern

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Datenbank Web of Science Core Collection, Web of Science Core Collection: Citation Indexes

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED) --1945-present
- Social Sciences Citation Index (SSCI) --1956-present
- Arts & Humanities Citation Index (A&HCI) --1975-present
- Conference Proceedings Citation Index- Science (CPCI-S) --1997-present
- Conference Proceedings Citation Index- Social Science & Humanities (CPCI-SSH) --1997-present

Search Date: 18 May 2016

#	Searches	Results
#19	#18 AND #1 (Für OXYTOCIN)	1554
#18	TS=(oxytocin* or ocytocin* or Syntocinon* or Pitocin*)	22615
#17	#16 AND #1 (Für ANTIBOTIKA)	1888
#16	#15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2	618420
#15	TS=((prophyla* or prevent* or precaution* or anticipat* or pre medicat* or premedicat*) and (infect* or bacter*))	193207
#14	TS=(clindamycin or dalacin* or duac)	7692
#13	TS=(cephuroxime or cefuroxime or zinacef or zinnat)	3478
#12	TS=(cephaclor or cefaclor or keftid or distaclor*)	1448
#11	TS=(cephadroxil or cefadroxil or baxan)	840
#10	TS=(cephradine or cefradine or nicef or velosef)	617
#9	TS=(cephalexin or cefalexin or ceporex or keflex)	2370
#8	TS=(cephalospor* or cefalospor*)	18981
#7	TS=(sulbactam or combactam or betamaze)	2303
#6	TS=(metronidazole or vaginyl or norzol or flagyl or metrolyl or metrogel or metrotop or rosiced or rozex or zidoval or zyomet)	13763
#5	TS=(amox*cillin* or amix or amoram or amoxidant or galenamox or rimoxallin or amoxil)	14985
#4	TS=(ampicillin* or penbritin or magnapen or rimacillin)	15746
#3	TS=(co amoxiclav or coamoxiclav or augmentine or augmentane or augmentin or augmentan)	988
#2	TOPIC: (antibacterial* or anti bacterial* or antibiotic* or anti biotic* or bacteriocid* or antimycobacterial* or anti mycobacterial* or antimicrobial* or anti microbial*)	430490
#1	TS=(c*sar* section*) OR TS=(sectio* c*sar*) OR TS=(vbac) OR TS=(csection* OR c*section* OR "c section*") OR TS=(deliver* NEAR/3 abdom*) OR TS=(caesar*an* OR cesar*an*)	45166

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Datenbank Cochrane Library

Search Date: 18/05/2016

#	Search
#1	MeSH descriptor: [Cesarean Section] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Vaginal Birth after Cesarean] explode all trees
#3	caesar*an* or cesar*an*
#4	deliver* adj3 abdom*
#5	c next section* or csection* or c-section*
#6	vbac
#7	sectio* caesar*
#8	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees
#10	antibacterial* or anti bacterial* or antibiotic* or anti biotic* or bacteriocid* or antimycobacterial* or anti mycobacterial* or antimicrobial* or anti microbial*
#11	MeSH descriptor: [Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination] explode all trees
#12	co amoxiclav or coamoxiclav or augment?ne or augment?n
#13	ampicillin* or penbritin or magnapen or rimacillin
#14	amox?cillin* or amix or amoram or amoxident or galenamox or rimoxallin or amoxil
#15	MeSH descriptor: [Metronidazole] explode all trees
#16	metronidazole or vaginyl or norzol or flagyl or metrolyl or metrogel or metrotop or rosiced or rozex or zidoval or zyomet
#17	sulbactam or combactam or betamaze
#18	cephalospor* or cefalospo*
#19	cephalexin or cefalexin or ceporex or keflex
#20	cephradine or cefradine or nicef or velosef
#21	cephadroxil or cefadroxil or baxan
#22	cephaclor or cefaclor or keptid or distaclor*
#23	cephuroxime or cefuroxime or zinacef or zinnat
#24	clindamycin or dalacin* or duac
#25	MeSH descriptor: [Anti-Infective Agents, Local] explode all trees
#26	MeSH descriptor: [Anti-Infective Agents, Urinary] explode all trees
#27	MeSH descriptor: [Bacterial Infections] explode all trees and with qualifier(s): [Prevention & control - PC]
#28	MeSH descriptor: [Antibiotic Prophylaxis] explode all trees
#29	(prophyla* or prevent* or precaution* or anticipat* or pre medicat* or premedicat*) and (infect* or bacter*)
#30	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29
#31	#8 and #30
#32	MeSH descriptor: [Oxytocin] explode all trees
#33	MeSH descriptor: [Receptors, Oxytocin] explode all trees
#34	oxytocin* or ocytocin* or Syntocinon* or Pitocin*
#35	#32 or #33 or #34
#36	#8 and #35
#37	#31 or #36

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

International Clinical Trials Registry Platform

Search Date: 26/08/2016

87 records for 82 trials found for: Cesarean section* AND oxytocin* OR Cesarean section* AND Ocytocin* OR Cesarean section* AND Pitocin* OR Cesarean section* AND Syntocinon* OR C-section* AND oxytocin* OR C-section* AND Ocytocin* OR C-section* AND Pitocin* OR C-section* AND Syntocinon* OR Csection* AND oxytocin* OR Csection* AND Ocytocin* OR Csection* AND Pitocin* OR Csection* AND Syntocinon* OR Caesarean* AND oxytocin* OR Caesarean* AND Ocytocin* OR Caesarean* AND Pitocin* OR Caesarean* AND Syntocinon* OR Caesarean section* AND oxytocin* OR Caesarean section* AND Ocytocin* OR Caesarean section* AND Pitocin* OR Caesarean section* AND Syntocinon* OR Cesarean* AND oxytocin* OR Cesarean* AND Ocytocin* OR Cesarean* AND Pitocin* OR Cesarean* AND Syntocinon* OR Caesarian section* AND oxytocin* OR Caesarian section* AND Ocytocin* OR Caesarian section* AND Pitocin* OR Caesarian section* AND Syntocinon* OR Caesarian* AND oxytocin* OR Caesarian* AND Ocytocin* OR Caesarian* AND Pitocin* OR Caesarian* AND Syntocinon*

ClinicalTrials.gov

Search Date: 26/08/2016

138 studies found for: (C-section OR Csection OR Caesarean OR "Caesarean section" OR cesarean OR "caesarian section" OR "cesarean section" OR cesarian) AND Oxytocin

Mit Suche nach Oxytocin wird automatisch nach allen Synonymen gesucht (Pitocin, Syntocinon, Ocytocin)