

Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)



Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)



Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)



Sectio caesarea Leitlinienreport

AWMF-Registernummer

015-084

Leitlinienklasse

S3

Stand

Juni 2020

Version

1.0

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu diesem Leitlinienreport.....	3
1.1.	Herausgeber	3
1.2.	Federführende Fachgesellschaft	3
1.3.	Finanzierung der Leitlinie.....	3
1.4.	Kontakt.....	3
1.5.	Autoren dieser Leitlinie	4
1.5.1.	Redaktionsteam dieser Leitlinie	4
1.5.3.	Autoren und beteiligte Fachgesellschaften	5
1.5.4.	Methodische Begleitung	6
1.5.5.	Auftraggeber der Leitliniengruppe	7
1.6.	Verwendete Abkürzungen.....	8
2.	Geltungsbereich und Zweck	9
2.1.	Adressaten.....	9
2.2.	Zielsetzung	9
2.3.	Schlüsselfragen	9
3.	Methodik.....	10
3.1	Evidenzbasierung	10
3.1.1.	Leitlinienadaptation	10
3.2.	Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung.....	17
3.2.1.	Empfehlungsgraduierung	17
	Abstimmung der Empfehlungen.....	17
	Konsensuskonferenz.....	18
4.	Redaktionelle Unabhängigkeit	19
4.1.	Darlegung von Interessenkonflikten	19
5.	Verbreitung und Implementierung.....	29
6.	Gültigkeitsdauer der Leitlinie.....	29
7.	Anhänge	30
7.1.	Formblatt zur Erklärung über Interessenskonflikte	30

1. Informationen zu diesem Leitlinienreport

1.1. Herausgeber

DGGG in methodischer Begleitung durch das AWMF-IMWi

Publiziert bei AWMF Online

1.2. Federführende Fachgesellschaft



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885

1.3. Finanzierung der Leitlinie

Das Bundesministerium für Gesundheit hat die Leitlinie durch die Finanzierung von Forschungsprojekten und die Bereitstellung von deren Ergebnissen unterstützt.

1.4. Kontakt

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften
Jägerstr. 58 – 60
10117 Berlin
Email: leitlinien@dggg.de

1.5. Autoren dieser Leitlinie

1.5.1. Redaktionsteam dieser Leitlinie

Das Redaktionsteam der Leitlinie besteht aus den in Tabelle 1 aufgeführten Personen

Tabelle 1: Koordination und Redaktionsteam der Leitlinie

Mitglieder	Kontaktadressen
Prof. Dr. F. Louwen (Koordinator, DGGG)	Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität Geburtshilfe und Pränatalmedizin Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt
Prof. Dr. Uwe Wagner (Ko-Koordinator)	Klinikum der Philipps Universität Marburg Baldingerstraße 35043 Marburg

Tabelle 2: Leitliniensekretariat

Mitglieder	Kontaktadressen
Dr. med. Lukas Jennewein Roman Allert Frau Barbara Hülsewiesche	Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität Geburtshilfe und Pränatalmedizin Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt

1.5.3. Autoren und beteiligte Fachgesellschaften

An der Erstellung und Aktualisierung der Leitlinie wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Organisationen und deren Vertreter beteiligt.

Für alle nachfolgend aufgelisteten Mitglieder (Autoren) liegt die Erklärung über Interessenkonflikt vor.

Tabelle 3: Autoren und beteiligte Fachgesellschaften

Mitglieder	Kontaktadressen
Prof. Dr. Michael Abou-Dakn Prof. Dr. Frank Louwen	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. AG für Geburtshilfe und Pränatalmedizin (AGG, vertreten durch Prof. Louwen)
Prof. Dr. Uwe Wagner	Berufsverband der Frauenärzte e.V.
Prof. Dr. Jörg Dötsch	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Dr. Burhard Lawrenz	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.
Prof. Dr. David Ehm Prof. Dr. Daniel Surbek	Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. Andreas Essig	Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V.
Prof. Dr. Monika Greening Prof. Dr. Rainhild Schäfers Elke Mattern, M.Sc. Ina C. Waterstradt, M.Sc.	Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft e.V.
Dr. Ralph Kästner Dr. Wolf Lütje	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e.V.
Univ.-Prof. Dr. Peter Kranke Dr. Leila Messroghli Prof. Dr. Manuel Wenk	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V.
Prof. Dr. Sven Kehl	Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin e.V.
Prof. Dr. Rolf Schlößer	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin e.V.
Dr. Katharina Lüdemann	Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e.V.

Prof. Dr. Barbara Maier	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Österreichische Gesellschaft für Psychosomatik in der Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. Björn Misselwitz	Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen e.V.
PD. Dr. Günther Heller	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
Renate Nielsen Andrea Bosch	Deutscher Hebammenverband e.V.
Christiane Rothe	Arbeitsgruppe Gynäkologie, Geburtshilfe, Urologie, Proktologie / Physio Deutschland
Prof. Dr. Erika Sirsch	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V.
Barbara Stocker Kalberer	Schweizerischer Hebammenverband
Thea Vogel	Familiengesundheitszentrum Frankfurt (als Vertreterin der Schwangeren)
Prof. Dr. Constantin von Kaisenberg	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.

Initial gelistete und in der abschließenden Version der Leitlinie nicht gelistete Autoren und Begründungen:

- GdF Kinderchirurgie – thematisch nicht relevant
- Angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (AQUA-Institut) – Herr Dr. Heller (IQTIG) ist in äquivalenter Funktion als Autor gelistet
- Unabhängige Patientenberatung Nürnberg – Frau Bärbel Matiaske nahm initial an Sitzungen teil, wurde im Folgenden durch Frau Thea Vogel vertreten (diese ist als Autorin gelistet)

1.5.4. Methodische Begleitung

Tabelle 4: Methodische Mitarbeiter an der Leitlinie

Mitarbeiter	Kontaktadresse
Dr. Monika Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V

Tabelle 5: Evidenzaufarbeitung und Erstellung von Evidenzberichten

Mitglieder	Kontaktadressen
Leitung Prof.Dr.J.Meerpohl Claudia Bollig Britta Lang Ralph Möhler Edith Motschall Christine Schmucker Britta Lang Ralph Möhler Edith Motschall	Cochrane Deutschland
Barbara Prediger Stefanie Bühn Monika Becker Dawid Pieper	Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM)

Tabelle 6: Für Aspekte der Qualitätssicherung

Mitglieder	Kontaktadressen
PD Dr. Günther Heller	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dr. Björn Misselwitz	Geschäftsstelle Qualitätssicherung Hessen e.V.

1.5.5. Auftraggeber der Leitliniengruppe



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.
 Wissenschaftliche Fachgesellschaft seit 1885

1.6. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 7: Abkürzungsverzeichnis

Kürzel	Volltext
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DASS-21	Depression Anxiety and Stress Scale 21
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
EQ-5D	EuroQol 5
GIN	Guideline International Network
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation
HTA	Health Technology Database
IES	Impact of Events Scale
MD	Mean Difference
NGC	National Guideline Clearinghouse
PICOS	Patienten, Interventionen, Kontrollen, Endpunkte, Studientypen
PRIME	Promoting Resilience in Mothers' Emotions
PRO	Patient-Reported-Outcomes
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomized Controlled Trial
SCL-35	Symptom Check List 35 (Somatization, Depression, Anxiety)
SoF	Summary of Findings
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organisation

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressaten

Mit dieser Leitlinie soll Schwangeren, bei denen eine Indikation zu einer Sectio caesarea vorliegt oder die eine Sectio caesarea aus anderen Gründen erwägen, die Entscheidungsfindung erleichtert werden.

Zudem soll diese Leitlinie den beteiligten Professionen evidenzbasierte Handlungsempfehlungen an die Hand geben, um die Betreuung von Frauen und ihren Kindern in der Lebensphase von Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und früher Elternschaft zu verbessern. Zu diesen Professionen gehören vor allem Hebammen, Gynäkologen/Geburtshelfer, Kinderärzte/Neonatologen und Anästhesisten.

Auch Fachgesellschaften aus der Schweiz und Österreich wurden einbezogen, so dass sich der Geltungsbereich damit ausdehnt.

An der Erstellung der Leitlinie waren alle relevanten Fachgesellschaften inklusive des Hebammenverbandes beteiligt.

2.2. Zielsetzung

Das Ziel dieser Leitlinie ist die Zusammenfassung des aktuellen Wissens über die Sectio caesarea mit dem Fokus auf Definition und Klassifikation, Aufklärung, Indikation, Zeitpunkt und Durchführung sowie auf Schwangerschaft und Geburt nach einer Sectio caesarea, um in einem gemeinsamen Entscheidungsfindungsprozess das beste Vorgehen im individuellen Fall festlegen zu können.

2.3. Schlüsselfragen

Zunächst wurden während der konstituierenden Sitzung die von der Leitlinie zu beantwortenden Schlüsselfragen formuliert. Antworten wurden entweder als Leitlinienadaption oder durch systematische Recherche beauftragt ausgeführt.

3. Methodik

3.1 Evidenzbasierung

3.1.1. Leitlinienadaptation

Diese S3-Leitlinie Sectio ist in weiten Teilen als Adaptierung der NICE-Guideline „Caesarean Section“ erarbeitet worden.

Caesarean section: National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, November 2011
4-year surveillance 2017 summary of new evidence – Caesarean section (2011) NICE guideline CG132

Recherche

Die Recherche nach nationalen oder internationalen Leitlinien wurde für diese Version am 16.02.2016 in der International Guidelines Clearinghouse NGC Library und am 22.01.2016 in Guideline International Network innerhalb des Publikationstypen „Guideline“ mittels der Suchbegriffe „cesarean“ OR „caeserean“ OR „c-section“ OR „abdominal deliver“ OR „C section“ durchgeführt. Weitere Treffer wurden mittels Handsuche bei bekannten Leitlinien-Institutionen (u.a. RANZCOG, SOGC, NICE, ACOG) ermittelt.

Auswahl der Leitlinien, Ein-Ausschlusskriterien

Die identifizierten Leitlinien-Literaturstellen wurden durch das Redaktionsteam gesichtet und auf inhaltliche Relevanz geprüft. Hierfür wurden explizit Leitlinien zu benignen Erkrankungen ausgeschlossen. Für diese Version wurden 48 als potentiell relevant eingestufte Leitlinien anhand der Domäne 3 [Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung] des deutschen Leitlinienbewertungsinstruments (DELBI, siehe www.delbi.de) methodisch bewertet.

Leitlinienbewertung

Die Bewertung erfolgte durch Herrn Dr. Allert. Leitlinien, welche in der Domäne 3 einen Domänenmittelwert < 0,7 Punkte erreichten, wurden ausgeschlossen. Die Ergebnisse der methodischen Leitlinienbewertung für diese Version sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die französische Leitlinie wurde aufgrund der Sprache ausgeschlossen. Es konnten für die Leitlinienadaptation insgesamt die folgenden Leitlinien berücksichtigt werden:

Tabelle 7: Ergebnisse der methodischen Leitlinienbewertung (Version 1; 2016)

Ausgewählte Leitlinien	Stand	DELBI Domäne 3*
ACOG practice bulletin No. 137 - Gestational diabetes mellitus	2013	0,53571429
ACOG - Fetal growth restriction	2013	0,53571429
ACOG practice bulletin No. 144 Multifetal gestations: twin, triplet, and higher-order multifetal pregnancies	2014	0,5
Best evidence statement (BEST). Skin to skin care in a level III-IV NICU	2013	0,46428571
Best evidence statement (BEST). Postpartum mother accompaniment during neonatal transport	2013	0,46428571
ABM Clinical Protocol #14: Breastfeeding-friendly physician's office: optimizing care for infants and children	2013	0
RANZCOG - Term PROM	2014	0,42857143
HAS - Indications de la césarienne programmée à terme. Recommandation pour la pratique clinique	2012	0,5
health, n.i.o., <i>Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children</i>	2013	0,46428571
JBI - Interventions to Assist Perioperative Temperature Management for Women Undergoing Cesarean Section	2013	0
ABM Clinical Protocol - analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother	2012	0
NICE - Bacterial sepsis in pregnancy	2012	0
NICE – cesarean section	2015 (2011)	0,71432342
NICE - The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease	2012	0,60714286
NICE - Antibiotics for early-onset neonatal infection. Antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection	2014	0
NICE - Intrapartum Care	2014	0,92857143

NICE - Umbilical Cord Prolapse	2014	0,60714286
NICE, <i>Preterm labour and birth</i>	2015	0
NICE - Safe midwifery staffing for maternity settings	2015	0,92857143
NICE - Blood Transfusion in Obstetrics	2015	0,60714286
NICE - SGA	2014	0,71428571
Pharmacists, A.S.o.H.-S., <i>Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery</i>	2013	0,57142857
A.A.o.F., Clinical practice guideline: planning for labor and vaginal birth after cesarean	2014	0,46428571
Physicians, A.C.o.C., <i>VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines</i>	2012	0
radiology, A.c.o., <i>ACR Appropriateness Criteria®; growth disturbances&mdash;risk of intrauterine growth restriction</i>	2012	0
RANZCOG, <i>Management of Breech presentation at term</i>	2013	0,42857143
RANZCOG, <i>Cesarean delivery on maternal request</i>	2013	0,35714286
RANZCOG, <i>Delivery of fetus at cesarean section</i>	2013	0,42857143
RANZCOG, <i>Timing of elective cesarean section</i>	2014	0,35714286
RANZCOG - Postpartum hemorrhage	2014 (2016)	0,42857143
RANZCOG, Birth after previous cesarean section	2015	0,35714286
RANZCOG, Categorisation of Urgency for Cesarean Section	2015	0,42857143
RANZCOG, <i>Placenta accreta</i>	2015	0,42857143
SOGC, <i>Surgical safety checklist in obstetrics and gynaecology</i>	2013	0,35714286
SOGC, <i>Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management</i>	2013	0
SOGC, <i>Treatment of the hypertensive disorders of preg-</i>	2014	0

<i>nancy. In: Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary</i>		
SOGC, D. Money, and V.M. Allen, <i>The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease</i>	2013	0
WHO – PPH	2012+20 13	0,75
ACOG practice bulletin No. 78 – Hemoglobinopathies in pregnancy	2007+20 13	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 82 – Management of herpes in pregnancy	2007+20 14	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 132 – Antiphospholipidsyndrom	2012+20 15	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 138 Inherited thrombophilias in pregnancy	2013+20 14	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 145 – Antepartum fetal surveillance	2014	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 146 – Management of late term and post term pregnancies	2014	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 156 – Obesity in pregnancy	2016	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 158 – Critical care in obstetrics	2016	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 160 – Premature rupture of membranes	2016	0,39285714
ACOG practice bulletin No. 76 – postpartum hemorrhage	2006+20 13	0,39285714
ACOG Clinical expert series – Abnormal placentation	2015	0,28571429

Adaptierungsprozess

In den Protokollen der Konsensuskonferenzen finden sich nachvollziehbar alle Empfehlungen/Statements, bei denen eine Leitlinienadaptation entsprechend der Konsentierung durchgeführt wurde.

Weitere genutzte nationale Leitlinien

Bei der Erstellung der Hintergrundtexte wurden nationale, z.T. in Erstellung befindliche Leitlinien herangezogen (identifiziert durch Handsuche über AWMF-Seite und bereits bekannt) bzw. es wird auf diese verwiesen. Die folgenden Leitlinien wurden dabei berücksichtigt.

LISTE

S2k-Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV- exponierten Neugeborenen AWMF-Register-Nr.: 055 - 002

2. überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Anästh Intensivmed. 2009;50:490-S5

S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) AWMF-Register-Nr.: 003 - 001

Erstellung von Evidenzberichten

Weitere aus der Leitliniengruppe entwickelte und priorisierte Fragestellungen wurden in der ersten Sitzung definiert und von Cochrane oder dem Institut für Forschung in der Operativen Medizin (IFOM) bearbeitet. Die Ergebnisse sind im Anhang zusammengefasst.

Die Fragestellungen wurden wie folgt definiert:

Tabelle 8: Fragestellungen der S3-Leitlinie, die zur systematischen Suche und kritischen Bewertung an externe Institute gegeben wurden

Fragestellungen der S3-Leitlinie

Hat der Zeitpunkt der Beratung der Schwangeren zum Geburtsmodus vor der 30. Schwangerschaftswoche (SSW) Einfluss auf Ihre Entscheidung zum Geburtsmodus bzw. die Sectiorate?

Führt eine postpartale psychologische /psychotherapeutische Beratung für Frauen in der postpartalen Phase nach einer traumatischen Geburt oder Notsectio zu einer verbesserten Bewältigung?

Welchen Einfluss hat der Zeitpunkt des elektiven Kaiserschnitts außerhalb der Frühgeburtlichkeit (37 + 0 Schwangerschaftswoche (SSW)) auf die maternale und neonatale Gesundheit?

Prä- versus postpartale antibiotische Infektionsprophylaxe beim Kaiserschnitt

Uterotonika (Oxytocin) bei der Kaiserschnittentbindung

Führt die Durchführung eines Kaiserschnitts mittels eines standardisierten Protokolls zu einer Reduzierung von Komplikationen oder der Operationsdauer?

Wie genau lassen sich Plazentationsstörungen mit Sonografie und MRT diagnostizieren?

Hat die präpartale Prognose einer Plazentationsstörung bei Schwangeren mit Zustand nach Sectio / Uterusoperation einen positiven Einfluss auf die mütterliche Gesundheit?

Bewertung der Evidenz

Die Bewertung der ausgewählten Studien erfolgte nach dem System des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) unter Verwendung der von SIGN entwickelten Checklisten (siehe <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>). Die Evidenzklassen nach SIGN sind in Tabelle 9 dargelegt. Die Bewertung erfolgte als Einfachbewertung durch die Autoren der Kapitel in Übertragung aus der Quell-Leitlinie.

Tabelle 9: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN:

Grad	Beschreibung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1-	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2-	Fall-Kontroll Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z.B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

3.2. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung

3.2.1. Empfehlungsgraduierung

Die vorliegende Leitlinie nutzt als Grundlage zur Evidenzdarlegung die Evidenzkategorien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Die Graduierung der Empfehlungen erfolgte unter Bezugnahme auf das AWMF Regelwerk durchgeführt. Die Stärke der Evidenz ist kennzeichnend für die methodische Validität der einer Aussage oder Empfehlung zugrunde liegenden Studien, die Vergabe der Evidenzgrade berücksichtigt neben dem Studiendesign auch die Qualität ihrer Durchführung.

Die Stärke einer Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, im englischen auch considered judgement genannt. Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit weitere Elemente und erfolgt im Rahmen des abschließenden strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrundeliegenden Evidenz auch ethische Verpflichtungen, die klinische Relevanz der Effektivität der Studien, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientengruppe und das deutsche Gesundheitssystem, Präferenzen der Patienten und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in verschiedenen Versorgungsbereichen.

Tabelle 10: Übersicht der verwendeten Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Die AWMF-Methodik für S3-Leitlinien sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die LL-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger Nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt („nicht“). An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements und Empfehlungen als EK (Expertenkonsens) definiert. Hier wurde die Verwendung der Symbole zur Graduierung der Empfehlungen (A, B, O) verzichtet.

Abstimmung der Empfehlungen

Die Auswahl der genannten Quellen, die Formulierung der Kernaussagen und Empfehlungen, die Darstellung der zugrundeliegenden Evidenzklassifikation erfolgte durch die Mitglieder der Arbeitsgruppen und des Redaktionsteams. Im Rahmen des formalisierten Konsensusverfahrens wurden alle so vorgeschlagenen Kernaussagen und Empfehlungen einschließlich der Graduierung diskutiert und unter Vorgabe der Kriterien (Konsensusaspekte) für die Graduierung der Empfehlungen abgestimmt. Abweichungen zwischen Evidenzklassifikation und Empfehlungsgrad wurden entsprechend begründet. In den Leitlinien werden alle Kernaussagen und Empfehlungen hinsichtlich der zugrundeliegenden Evidenzklassifikation und Empfehlungen zusätzlich mit dem Grad der Empfehlung ausgewiesen.

Die Konsensusfindung erfolgte im Rahmen von drei Konferenzen.

Eine letzte Überarbeitung noch nicht konsensfähiger Statements, der Hintergrundtexte zu den Empfehlungen und der Anforderung zur Qualitätssicherung, der Messgrößen zur Evaluierung erfolgte nach dem letzten Konsensustreffen. Die endgültige Abstimmung des überarbeiteten Volltextentwurfes erfolgte im Umlauf-Verfahren. Adressaten waren alle Mitglieder der Leitliniengruppe.

Konsensuskonferenz

Die Konsensuskonferenzen fanden jeweils im Juni 2017, Dezember 2017 und Juni 2018 in Frankfurt statt. Inhalt waren die Abstimmungen der Statements und Empfehlungen, die entweder als Leitlinienadaptation oder aus Vorschlägen aus den Arbeitsgruppen generiert wurden. Teilnehmer waren die gesamte Leitliniengruppe, das Redaktionsteam und die Moderatorin Frau Nothacker.

Für die Durchführung des formalen Konsensusverfahrens wurden die Techniken der strukturierten Konsensuskonferenz und des nominalen Gruppenprozesses eingesetzt. Die Abstimmungsprozesse wurden von neutralen, in den Konsensustechniken geschulten und erfahrenen Moderatoren durchgeführt (Fr. Dr. Nothacker, AWMF, Hr. Prof. von Kaisenberg, DEGUM, im Rahmen der Ausbildung zum AWMF-Leitlinienberater)

Die Konsentierung der Empfehlungen orientierte sich weitgehend am Vorgehen des nominalen Gruppenprozesses wie folgt:

- Präsentation der zu konsentierenden Aussagen / Empfehlungen
- Stille Notiz: Welcher Empfehlung/Empfehlungsgrad stimmen Sie nicht zu? Ergänzung, Alternative?
- Registrierung der Stellungnahmen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren durch den Moderator
- Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare - Erstellung einer Rangfolge
- Debattieren / Diskussion der Diskussionspunkte
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen

Diese Schritte werden für jede Empfehlung wiederholt. Die Abstimmungsverläufe mit allen inhaltlichen Beiträgen sowie die Abstimmungsergebnisse und Bewertung der Stärke des Konsens, wurden dokumentiert und protokolliert (Protokolle der Konsensustreffen können beim Koordinator der Leitlinie, Prof. Louwen, angefragt werden) Zur Klassifikation der Konsensstärke bei den Abstimmungen wurden die in Tabelle 11 aufgeführten Kategorien verwendet.

Tabelle 11: Bei der Konsensusfindung angewendete Klassifikation der Konsensstärke

Konsensstärke	Definition
1. Starker Konsens	≥ 95 bis 100% der Teilnehmer
2. Konsens	≥ 75 bis < 95% der Teilnehmer
3. Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 bis < 75% der Teilnehmer
4. Kein Konsens	< 50% der Teilnehmer

An Stellen, bei denen keine Evidenzquelle verfügbar war oder keine systematische Recherche zugrunde lag, wurden die Statements als EK (Expertenkonsens) definiert.

Für alle Empfehlungen konnte ein Konsens oder starker Konsens erzielt werden.

4. Redaktionelle Unabhängigkeit

Diese Leitlinie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit, Berlin und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms finanziell gefördert. Die Leitliniengruppe arbeitete in inhaltlicher Unabhängigkeit von den Geldgebern.

4.1. Darlegung von Interessenkonflikten

Alle Mitglieder legten auf der Grundlage des geltenden AWMF-Formblatts 2010 während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor.

Das Ranking des Problempotentials der Interessenkonflikte wurde von den Beteiligten zunächst selbst erstellt und von den Mitgliedern des Redaktionsteams anschließend bewertet. Die Selbsteinschätzung des Leitlinienkoordinators wurde durch die Leitliniengruppe mitbewertet, da eine offene Diskussion zu Interessenkonflikten im Rahmen der Auftaktsitzung und der ersten Konsensuskonferenz erfolgte.

Für die Einschätzung der offengelegten Interessenkonflikte wurden die folgenden Kategorien verwendet:

1 = Keine Konflikte

2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie

3 = Angaben mit geringer Relevanz

4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz

Vorträge wurden durchgängig als 3 (geringe Relevanz) bewertet. Gleiches galt für Beratungstätigkeiten, da diese sich in der Regel auf Studien bezogen. Als protektive Faktoren zum Schutz vor Verzerrung wurden die multiprofessionelle Zusammensetzung und die unabhängige Evidenzaufarbeitung sowie die neutrale Moderation gewertet. In der Gesamtschau wurde deshalb bei Abstimmungen und Mitarbeit in Arbeitsgruppen oder Redaktionsteam auf Einschränkungen verzichtet.

Tabelle 12: Offengelegte Interessenkonflikte der Beteiligten an der Leitlinienerstellung

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftrags-instituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Nein	1
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Ja	2
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Nein	1
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Ja	2
Kehl, Sven	Nein	1
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Nein	1
Louwen, Frank	Ja	2
Lawrenz, Burkhard	Ja	2
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Ja	1
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts

Name	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Ja	2
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Ja	2
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Ja	2
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Ja	2
Kehl, Sven	Ja	2
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Ja	2
Louwen, Frank	Ja	2
Lawrenz, Burkhard	Ja	2
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Ja	2
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Nein	1
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Ja	2
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Nein	1
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Ja	2
Kehl, Sven	Nein	1
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Nein	1
Louwen, Frank	Nein	1
Lawrenz, Burkhard	Nein	1
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker-Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Nein	1
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten /z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Nein	1
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Nein	1
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Nein	1
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Nein	1
Kehl, Sven	Nein	1
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Nein	1
Louwen, Frank	Nein	1
Lawrenz, Burkhard	Nein	1
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Nein	1
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Nein	1
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Nein	1
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Nein	1
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Nein	1
Kehl, Sven	Nein	1
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Nein	1
Louwen, Frank	Nein	1
Lawrenz, Burkhard	Nein	1
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Nein	1
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsbe- rechtigten eines Unternehmens der Gesundheits- wirtschaft	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Nein	1
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Nein	1
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Nein	1
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Nein	1
Kehl, Sven	Nein	1
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Nein	1
Louwen, Frank	Nein	1
Lawrenz, Burkhard	Nein	1
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Nein	1
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgemeinschaften / Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Ja	2
Bosch, Andrea	Ja	2
Dötsch, Jörg	Ja	2
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Ja	2
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Ja	2
Kehl, Sven	Ja	2
Lüdemann, Katharina	Ja	2
Lütje, Wolf	Ja	2
Louwen, Frank	Ja	2
Lawrenz, Burkhard	Ja	2
Maier, Barbara	Ja	2
Mattern, Elke	Ja	2
Messroghli, Leila	Ja	2
Misselwitz, Björn	Ja	2
Nielsen, Renate	Ja	2
Rothe, Christiane	Ja	2
Schäfers, Rainhild	Ja	2
Schlößer, Rolf	Ja	2
Stocker Kalberer, Barbara	Ja	2
Surbek, Daniel	Ja	2
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Ja	2
Wagner, Uwe	Ja	2
Waterstradt, Ina C.	Ja	2
Wenk, Manuel	Ja	2

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	Nein	1
Bosch, Andrea	Nein	1
Dötsch, Jörg	Nein	1
Ehm, David	Nein	1
Essig, Andreas	Nein	1
Greening, Monika	Ja	2
Heller, Günther	Nein	1
Kästner, Ralph	Nein	1
Kranke, Peter	Nein	1
Kehl, Sven	Nein	1
Lüdemann, Katharina	Nein	1
Lütje, Wolf	Nein	1
Louwen, Frank	Nein	1
Lawrenz, Burkhard	Nein	1
Maier, Barbara	Nein	1
Mattern, Elke	Nein	1
Messroghli, Leila	Nein	1
Misselwitz, Björn	Nein	1
Nielsen, Renate	Nein	1
Rothe, Christiane	Nein	1
Schäfers, Rainhild	Nein	1
Schlößer, Rolf	Nein	1
Stocker Kalberer, Barbara	Nein	1
Surbek, Daniel	Nein	1
Vogel, Thea	Nein	1
von Kaisenberg, Constantin	Nein	1
Wagner, Uwe	Nein	1
Waterstradt, Ina C.	Nein	1
Wenk, Manuel	Nein	1

Fragen des AWMF Formblatts		
Name	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Wertung Leitungsgremium
Abou-Dakn, Michael	St. Joseph Krankenhaus, Berlin	1
Bosch, Andrea	Klinikum Stuttgart	1
Dötsch, Jörg	Universitätsklinikum Köln	1
Ehm, David	FMH für Geburtshilfe und Gynäkologie, CH-Bern	1
Essig, Andreas	Institut f. Med. Mikrobiologie & Hygiene	1
Greening, Monika	Katholische Hochschule Mainz	1
Heller, Günther	AQUA – Institut GmbH	1
Kästner, Ralph	Universitätsklinikum München	1
Kranke, Peter	Universitätsklinikum Würzburg	1
Kehl, Sven	Universitätsklinikum Erlangen	1
Lüdemann, Katharina	Frauenklinik, Delmenhorst	1
Lütje, Wolf	Ev. Amalie Sieveking-Krankenhaus, Hamburg	1
Louwen, Frank	Universitätsklinikum Frankfurt/Main	1
Lawrenz, Burkhard	Privatpraxis für Kinder- und Jugendmedizin	1
Maier, Barbara	Wilhelminenspital KAV, Wien	1
Mattern, Elke	Hochschule für Gesundheit Bochum	1
Messroghli, Leila	Universitätsklinikum Frankfurt/Main	1
Misselwitz, Björn	Hessische Krankenhausgesellschaft	1
Nielsen, Renate	Freiberufliche Hebamme, Hamburg	1
Rothe, Christiane	Bundesamt für Strahlenschutz	1
Schäfers, Rainhild	Hochschule für Gesundheit, Bochum	1
Schlößer, Rolf	Universitätsklinikum Frankfurt/Main	1
Stocker Kalberer, Barbara	Fachhochschule, Bern, Schweiz	1
Surbek, Daniel	Universitätsklinikum Basel, Schweiz	1
Vogel, Thea	Frauengesundheitszentrum e.V.	1
von Kaisenberg, Constantin	Medizinische Hochschule Hannover	1
Wagner, Uwe	Universitätsklinikum Marburg	1
Waterstradt, Ina C	Universitätsklinikum Freiburg	1
Wenk, Manuel	Universitätsklinikum Münster	1

5. Verbreitung und Implementierung

Die Verbreitung erfolgt über die Publikation der Leitlinie in elektronischer und schriftlicher Form. Dabei werden die Webseiten der AWMF und der DGGG sowie der weiteren beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen genutzt. Darüber hinaus erfolgt die öffentliche Präsentation im Rahmen Jahrestagungen von DGGG und weiteren beteiligten Fachgesellschaften. Zusätzlich werden Kurzfassungen in den Publikationsorganen der Fachgesellschaft erscheinen. Darüber hinaus werden laienverständliche Auszüge publiziert.

6. Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf 3 Jahre geschätzt. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die folgende Adresse gesendet werden:

Prof. Dr. Frank Louwen, Universitätsklinikum Frankfurt Goethe-Universität; Geburtshilfe und Pränatalmedizin; Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt email: frank.louwen@kgu.de

7. Anhänge

7.1. Formblatt zur Erklärung über Interessenskonflikte

Erklärung über Interessenskonflikte

Leitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

(Leitlinienkoordinator)

Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z.B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z.B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen. Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder CoAutorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein

Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein

Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z.B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Ort, Datum

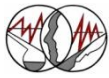
Name (Druckschrift)

Unterschrift

Adresse (Einrichtung, Straße, Ort, Emailadresse)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien Frage 1	10
.....	
Tabelle 2: Einschlusskriterien Frage 2	11
.....	
Tabelle 3: Recherchestrategien Primärstudien	13
.....	
Tabelle 4: Recherchestrategien Systematic Reviews	14
.....	
Tabelle 5: Recherchestrategien Studienregister	16
.....	
Tabelle 6: SoF Ryding et al. (1998)	33
.....	
Tabelle 7: SoF Ryding et al. (2004)	33
.....	
	5



**Endbericht:
„Systematische Auswertung des aktuellen
Forschungsstands zum Kaiserschnitt“
Los 1: Beratung der Schwangeren**

**IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin
(Universität Witten / Herdecke)**

Barbara Prediger, Stefanie Bühn, Monika Becker, Dawid Pieper

Datum: 09.06.16

Kontakt:

Dr. Dawid Pieper
IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin
Kommissarischer Leiter: Univ.-Prof. Dr. Rolf Lefering
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung
Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200, Haus 38
51109 Köln

Tel.: 0221 98957-40
Fax: 0221 98957-30

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Fragestellung	6
1.1. Frage 1	6
1.2. Frage 2	6
2. Methoden	7
2.1. Review-Protokoll	7
2.2. Einschlusskriterien	7
2.3. Datenquellen und Suchstrategie	12
2.4. Studienselektion	17
2.5. Datenextraktion	17
2.6. Risk of bias assessment	18
2.7. Datensynthese	18
3. Ergebnisse der Literaturrecherche	19
3.1. Frage 1	19
3.2. Frage 2	20
4. Studienergebnisse zu Frage 2	22
4.1. Risk of Bias Bewertung	22
4.2. Patienten	23
4.3. Interventionen	24
4.4. Kontrollen	24
4.5. Outcomes:	25
4.6. Datensynthese der Ergebnisse	25
5. Diskussion	34
6. Appendix	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-chart Frage 1	19
Abbildung 2: Flow-chart Frage 2	20
Abbildung 3: Risk of Bias Bewertung	23
Abbildung 4: SoF Gamble et al. (2005).....	26
Abbildung 5: SoF Creedy et al. (2009 personal communication).....	28

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien Frage 1	10
Tabelle 2: Einschlusskriterien Frage 2	11
Tabelle 3: Recherchestrategien Primärstudien.....	13
Tabelle 4: Recherchestrategien Systematic Reviews.....	14
Tabelle 5: Recherchestrategien Studienregister.....	16
Tabelle 6: SoF Ryding et al. (1998).....	33
Tabelle 7: SoF Ryding et al. (2004).....	33

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DASS-21	Depression Anxiety and Stress Scale 21
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
EQ-5D	EuroQol 5
GIN	Guideline International Network
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation
HTA	Health Technology Database
IES	Impact of Events Scale
MD	Mean Difference
NGC	National Guideline Clearinghouse
PICOS	Patienten, Interventionen, Kontrollen, Endpunkte, Studientypen
PRIME	Promoting Resilience in Mothers' Emotions
PRO	Patient-Reported-Outcomes
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomized Controlled Trial
SCL-35	Symptom Check List 35 (Somatization, Depression, Anxiety)
SoF	Summary of Findings
SSW	Schwangerschaftswoche
WHO	World Health Organization

1. Fragestellung

Für Los 1: Beratung der Schwangeren wurden folgende Fragestellungen definiert:

1.1. Frage 1

Hat der Zeitpunkt der Beratung der Schwangeren zum Geburtsmodus vor der 30. Schwangerschaftswoche (SSW) Einfluss auf Ihre Entscheidung zum Geburtsmodus bzw. die Sectiorate?

1.2. Frage 2

Führt eine postpartale psychologische /psychotherapeutische Beratung für Frauen in der postpartalen Phase nach einer traumatischen Geburt oder Notsectio zu einer verbesserten Bewältigung?

2. Methoden

2.1. Review-Protokoll

Für die Erstellung dieses systematic Review wurde vorab ein Protokoll erstellt, das die methodische Vorgehensweise darlegt und mit den Kriterien der PRISMA Gruppe übereinstimmt.[1] Das Protokoll wurde nach Fertigstellung der Koordinierungsstelle „Kaiserschnittforschung“ (ansässig Universitätsklinikum Frankfurt, Prof. Louwen) zur Kommentierung freigegeben. Hieraus ergaben sich keine Änderungen, so dass die Bearbeitung des Reviews anhand des Protokolls begonnen wurde.

2.2. Einschlusskriterien

- **Frage 1:**

Für Frage 1 wurden folgende Einschlusskriterien gemäß der fünf Kriterien Patienten, Intervention, Kontrollgruppe, Endpunkt und Studientyp (PICOS-Schema) formuliert:

Population:

Eingeschlossene Patientinnen mussten Schwangere vor der 30. SSW sein. Dies war unabhängig davon, ob es sich um die erste oder eine weitere Geburt handelte und unabhängig vom vorherigen Geburtsmodus. Außerdem bezog sich die Frage nur auf Populationen gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) Stratum-A. Dies sind Staaten mit sehr niedriger Kindersterblichkeit und Gesamtsterblichkeit, vorwiegend Staaten in Westeuropa, Nordamerika und Westpazifik Staaten.[2]

Intervention:

Die Intervention war die Beratung der Schwangeren hinsichtlich Kaiserschnitt und natürlicher Geburt. Die Beratung war nicht weiter spezifiziert auf den Umfang oder wie die Beratung stattfand. So konnte sie in einem persönlichen Gespräch mit Mitarbeitern des Gesundheitssektors oder auch indirekt als Aufklärungsmaterial oder Entscheidungshilfe angeboten werden. Die Beratung musste vor der 30. SSW stattfinden.

Kontrolle:

In der Kontrollgruppe sollte die Beratung an einem anderen Zeitpunkt als in der Interventionsgruppe stattfinden.

Outcomes:

Hatte die Intervention einen Einfluss auf:

- Kaiserschnitttrate
- Wissen der Schwangeren bezüglich der beiden Geburtsmodi

Studientyp:

Im Review sollten Randomisierte-kontrollierte Studien (RCT), quasi randomisierte-kontrollierte Studien, klinische kontrollierte Studien und Kohortenstudien untersucht werden.

RCTs sollen Bias durch zufällige und damit gleichmäßige Verteilung von Risiken verringern. Bei Quasi-RCT ist zwar eine Randomisierung erwünscht, jedoch verfehlt die Art der Randomisierung das Prinzip der Randomisierung, z.B. Eine Randomisierung nach dem Tag der Aufnahme im Krankenhaus entspricht nicht dem Zufallsprinzip. Klinische kontrollierte Studien sind eine spezielle Art von Kohortenstudien, in denen die Bedingungen, z.B. Auswahl der Therapiegruppe vom Versuchsleiter festgelegt werden.[3, 4] Kohortenstudien sind Beobachtungsstudien, die eine Kohorte mit der Intervention mit einer Kontrollgruppe vergleichen, jedoch teilen sich die Personen den Gruppen de facto selbst zu.[5]

- **Frage 2:**

Für Frage 1 wurden folgende Einschlusskriterien gemäß des PICOS-Schema formuliert:

Population:

Eingeschlossen waren Frauen in der postpartalen Phase nach einer traumatischen Geburt oder Notsectio. Dabei sollten mindestens 80% der Studienpopulation das Kriterium traumatische Geburt/Notsectio erfüllen. Die Geburt eines Frühgeborenen (vor der 37. SSW) wird dabei nicht per se als traumatische Geburt eingestuft. Die postpartale Phase geht bis ein Jahr nach der Entbindung. Außerdem bezog sich auch diese Frage nur auf Populationen gemäß WHO Stratum-A.[2]

Intervention:

Die Intervention umfasste eine psychotherapeutische/psychologische Beratung in der postpartalen Phase. Dabei war nicht weiter spezifiziert in welchem Umfang, von wem und wo die Beratung stattfinden sollte.

Kontrolle:

Die Kontrollgruppe konnte ohne Beratung, mit einer anderen Form der Beratung oder ohne jegliche Intervention aufgestellt worden sein.

Outcomes:

Hatte die Intervention einen Einfluss auf:

- Depressive Symptome (primäres Outcome)
- Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD) (primäres Outcome)
- Trauer
- Betrübnis
- Ängstlichkeit
- Wohlbefinden
- Lebensqualität
- Mutter-Kind Beziehung
- Akzeptanz
- Machbarkeit
- Adhärenz

Studientypen:

Im Review sollten nur RCT untersucht werden.

Die Einschlusskriterien für die beiden Fragestellungen sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einschlusskriterien Frage 1

	Population	Intervention	Kontrolle	Outcome	Studientyp
Beratung	Schwangere vor der 30. SSW (unabhängig davon, ob es sich um die erste oder eine weitere Geburt handelt und unabhängig vom vorherigen Geburtsmodus)	Beratung Der Begriff "Beratung" umfasst nicht nur eine persönliche Beratung durch Ärzte, Hebammen oder sonstige im Gesundheitswesen Tätige Personen, sondern auch Interventionen ohne direkten Kontakt mit anderen Personen, wie z.B. Entscheidungshilfen (decision aids) oder andere Aufklärungsmaterialien.	Anderer Zeitpunkt der Beratung	<ul style="list-style-type: none"> • Sectiorate • Wissen der Schwangeren 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Quasi RCT • Klinische kontrollierte Studien • Kohortenstudien

RCT: randomized controlled trial; SSW: Schwangerschaftswoche

Tabelle 2: Einschlusskriterien Frage 2

	Population	Intervention	Kontrolle	Outcome	Studientyp
Psychologische /psychotherapeutische Beratung	Frauen in der postpartalen Phase nach einer traumatischen Geburt oder Notsectio	Psychologische /psychotherapeutische Beratung	Keine Beratung, andere Form der Beratung oder keine Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Depressive Symptome • Posttraumatische Belastungsstörung • Trauer • Betrübnis • Ängstlichkeit • Wohlbefinden • Lebensqualität • Mutter-Kind Beziehung • Akzeptanz • Machbarkeit • Adhärenz 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT

RCT: randomized controlled trial; SSW: Schwangerschaftswoche

2.3. Datenquellen und Suchstrategie

Es wurde eine systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und Psycinfo durchgeführt. Zur Identifikation von systematischen Reviews wurden über den Zugang der Cochrane Library die Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und die Health Technology Database (HTA) recherchiert. Tabelle 4 zeigt die Suchstrategie für CDSR, DARE und HTA via CochraneLibrary.

Die Suchstrategien wurden zunächst für eine Datenbank entwickelt und dann an jeweils andere Datenbanken und Suchoberflächen angepasst. Eine andere Person überprüfte mit Hilfe der PRESS Checkliste zur Überprüfung von elektronischen Suchstrategien die so entwickelte Recherche und passte sie gegebenenfalls an.[6] Tabelle 3 enthält die Suchstrategien für die jeweilige Fragestellung in MEDLINE. In Anhang A liegen die Suchstrategien der anderen Datenbanken vor.

Zur Identifikation von Leitlinien wurden die Datenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Guideline International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie die Homepages der folgenden Fachgesellschaften recherchiert:

- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
- The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
- Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Zur Identifikation weiterer relevanter Literatur wurden die Referenzen der systematischen Reviews, Leitlinien und der eingeschlossenen Studien zu verwandten Fragestellungen geprüft.

Zusätzlich wurden auch die Studienregister ClinicalTrials, Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) sowie EU Clinical Trials Register recherchiert. Tabelle 5 enthält die Suchstrategie für ClinicalTrials.

Die Recherchen erfolgten ohne zeitliche und sprachliche Einschränkung.

Tabelle 3: Recherchestrategien Primärstudien

Thema (Recherchedatum)	Suchstrategie
Frage 1	
MEDLINE (04.05.2016)	("Pregnancy"[Mesh] OR "Prenatal Care"[Mesh] OR "Maternal Health Services"[Mesh] OR pregnan*[tiab] OR pre-natal[tiab] OR prenatal[tiab] OR ante-natal[tiab] OR antenatal[tiab] OR childbear*[tiab]) AND ("Health Education"[Mesh] OR "Attitude"[Mesh] OR "Cognition"[Mesh] OR "Health Behavior"[Mesh] OR "Decision Making"[Mesh] OR counsel*[tiab] OR educat*[tiab] OR empower*[tiab] OR knowledge*[tiab] OR skill*[tiab] OR communication*[tiab] OR decision*[tiab] OR attitude*[tiab] OR cognition*[tiab] OR "Decision Support Techniques"[Mesh]) AND ("Delivery, Obstetric"[Mesh] OR Cesarean[tiab] OR Caesarean[tiab] OR C-Section[tiab] OR "C Section"[tiab] OR "C Sections"[tiab]) AND (Timing[tiab] OR late[tiab] OR prior[tiab] OR delayed[tiab] OR time[tiab])
Frage 2	
MEDLINE (04.05.2016)	("Pregnancy"[Mesh] OR "Postnatal Care"[Mesh] OR "Postpartum Period"[Mesh] OR pregnan*[tiab] OR post-natal[tiab] OR postnatal[tiab] OR post-natal[tiab] OR postnatal[tiab] OR postpartum[tiab] OR childbear*[tiab] OR birth[tiab] OR childbirth[tiab]) AND ((Randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR randomised [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) AND (psychol*[tiab] OR psychotherapy[tiab] OR "Psychotherapy"[Mesh] OR aromatherapy*[tiab] OR "art therapy"[tiab] OR "autogenic training"[tiab] OR "behavior* therapy"[tiab] OR "behaviour* therapy"[tiab] OR biofeedback[tiab] OR "cognitive therapy"[tiab] OR "implosive therapy"[tiab] OR "relaxation therapy"[tiab] OR "relaxation technique*"[tiab] OR "therapeutic touch"[tiab] OR yoga[tiab] OR bibliotherapy[tiab] OR "colour therap"[tiab] OR "color therapy"[tiab] OR "music therapy"[tiab] OR hypnotherapy[tiab] OR imagery[tiab] OR counsel*[tiab] OR "group therapy"[tiab] OR "socioenvironmental therapy"[tiab] OR "milieu therapy"[ti] OR "therapeutic community"[tiab] OR "family therapy"[tiab] OR psychosoc*[tiab] OR "self help group*"[tiab] OR "support* group*"[tiab]) AND ("Delivery, Obstetric"[Mesh] OR Cesarean[tiab] OR Caesarean[tiab] OR C-Section[tiab] OR "C Section"[tiab] OR "C Sections"[tiab] OR traumat*[tiab] OR "Birth Injuries"[Mesh])

Tabelle 4: Recherchestrategien Systematic Reviews

Thema (Recherchedatum)	Suchstrategie
Frage 1	
CDSR, DARE, HTA (08.05.2016)	<p>#1 MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees 6321</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Prenatal Care] explode all trees 1203</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Maternal Health Services] explode all trees 1830</p> <p>#4 pregn*:ti,ab 20215</p> <p>#5 pre-natal:ti,ab 28</p> <p>#6 prenatal:ti,ab 1870</p> <p>#7 ante-natal:ti,ab 23</p> <p>#8 antenatal:ti,ab 2025</p> <p>#9 childbear:ti,ab 0</p> <p>#10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 24877</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Health Education] explode all trees 11291</p> <p>#12 MeSH descriptor: [Attitude] explode all trees 9434</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Health Behavior] explode all trees 17663</p> <p>#14 MeSH descriptor: [Decision Making] explode all trees 3385</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Decision Support Techniques] explode all trees 3441</p> <p>#16 counsel*:ti,ab 8756</p> <p>#17 educat*:ti,ab 26105</p> <p>#18 empower*:ti,ab 899</p> <p>#19 knowledge*:ti,ab 14510</p> <p>#20 skill*:ti,ab 11498</p> <p>#21 communication*:ti,ab 6308</p> <p>#22 decision*:ti,ab 11825</p> <p>#23 attitude*:ti,ab 5893</p> <p>#24 cognition*:ti,ab 4881</p> <p>#25 #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 92001</p> <p>#26 MeSH descriptor: [Delivery, Obstetric] explode all trees 4573</p> <p>#27 cesarean:ti,ab 3907</p> <p>#28 caesarean:ti,ab 2508</p> <p>#29 c-section:ti,ab 65</p> <p>#30 C Section:ti,ab 1418</p> <p>#31 C Sections:ti,ab 542</p> <p>#32 #29 or #30 or #31 1820</p> <p>#33 Timing:ti,ab 5216</p> <p>#34 late:ti,ab 13501</p> <p>#35 prior:ti,ab 37009</p> <p>#36 delayed:ti,ab 13076</p> <p>#37 time:ti,ab 157341</p> <p>#38 #33 or #34 or #35 or #36 or #37 204410</p> <p>#39 #10 and #25 and #32 and #38 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments 18</p>

Frage 2

CDSR, DARE, HTA (08.05.2016)	#1	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	6321
	#2	MeSH descriptor: [Postnatal Care] explode all trees	359
	#3	MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees	1230
	#4	post-natal*:ti,ab,kw	150
	#5	pregnan*:ti,ab,kw	30671
	#6	postnatal:ti,ab,kw	2221
	#7	post-natal:ti,ab,kw	138
	#8	postpartum:ti,ab,kw	4226
	#9	childbear*:ti,ab,kw	322
	#10	birth:ti,ab,kw	13177
	#11	childbirth:ti,ab,kw	1475
	#12	psychol*:ti,ab,kw	35715
	#13	psychotherapy:ti,ab,kw	7930
	#14	MeSH descriptor: [Psychotherapy] explode all trees	18594
	#15	aromatherapy*:ti,ab,kw	278
	#16	"art therapy":ti,ab,kw	144
	#17	"autogenic training":ti,ab,kw	171
	#18	"behavior* therapy":ti,ab,kw	8687
	#19	"behaviour* therapy":ti,ab,kw	1984
	#20	biofeedback:ti,ab,kw	1980
	#21	"cognitive therapy":ti,ab,kw	8633
	#22	"implosive therapy":ti,ab,kw	267
	#23	"relaxation therapy":ti,ab,kw	1460
	#24	"relaxation technique*":ti,ab,kw	431
	#25	"therapeutic touch":ti,ab,kw	171
	#26	yoga:ti,ab,kw	1193
	#27	bibliotherapy:ti,ab,kw	216
	#28	"colour therap":ti,ab,kw	0
	#29	"color therapy":ti,ab,kw	16
	#30	"music therapy":ti,ab,kw	987
	#31	hypnotherapy:ti,ab,kw	158
	#32	imagery:ti,ab,kw	1308
	#33	counsel*:ti,ab,kw	10632
	#34	"group therapy":ti,ab	1012
	#35	"socioenvironmental therapy":ti,ab,kw	42
	#36	"milieu therapy":ti,ab,kw	43
	#37	"therapeutic community":ti,ab,kw	118
	#38	"family therapy":ti,ab,kw	1160
	#39	psychosoc*:ti,ab,kw	6427
	#40	"self help group*":ti,ab,kw	769
	#41	"support* group*":ti,ab,kw	968
	#42	MeSH descriptor: [Delivery, Obstetric] explode all trees	4573
	#43	Cesarean:ti,ab,kw	5739

	#44	Caesarean:ti,ab,kw	2508
	#45	C-Section:ti,ab,kw	65
	#46	"C Section":ti,ab,kw	65
	#47	"C Sections":ti,ab,kw	7
	#48	traumat*:ti,ab,kw	6024
	#49	MeSH descriptor: [Birth Injuries] explode all trees	39
	#50	#49 or #48 or #47 or #46 or #45 or #44 or #43 or #42	14220
	#51	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	40428
	#52	#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 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41	66841
	#53	#50 and #51 and #52 in Trials	191

Tabelle 5: Recherchestrategien Studienregister

Thema (Recherchedatum)	Suchstrategie
Frage 1	
ClinicalTrials (17.05.2016)	(Antenatal OR Ante-natal OR Prenatal OR pre-natal) AND (Section OR Cesarean OR caesarean)
Frage 2	
ClinicalTrials (17.05.2016)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (traumatic birth OR Birth Injuries) AND (psychological OR postpartal) 2. (birth) AND (psychological OR psychotherapy) AND (postpartal OR post partum) 3. emergency AND (cesarean OR caesarean OR sectio)

2.4. Studienselektion

Die identifizierten Treffer wurden in ein Literaturverwaltungsprogramm (EndNote) überführt und auf Duplikate überprüft. Die in den Datenbanken und über die Handrecherche identifizierte Literatur wurde von zwei Gutachtern unabhängig selektiert. Zunächst wurden die Abstracts sämtlicher in den Datenbanken erzielten Treffer auf Erfüllung der a-priori definierten Einschlusskriterien hin geprüft und anschließend, bei potentieller Relevanz, die Volltexte geprüft. Unstimmigkeiten wurden bis zum Konsens diskutiert.

2.5. Datenextraktion

Die gesamte Datenextraktion wurde von einem Gutachter vorgenommen und zur Verifizierung von einem zweiten Gutachter kontrolliert. Jegliche Differenz wurde bis zum Konsens diskutiert. Die nachfolgenden Daten wurden extrahiert:

- Studientyp
- Setting (Ort, Krankenhaus, etc)
- Rekrutierungszeitraum
- Teilnehmer (Anzahl randomisiert/analysiert/Drop-out, Charakteristika)
- Intervention/Exposition
- Kontrolle
- Zielgröße
- Hauptergebnis

Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert bzw. die Mittelwertdifferenz mit Konfidenzintervallen angegeben. Für dichotome Variablen wurden nach Möglichkeit die relativen Effektmaße (Odds Ratio, Relatives Risiko, Hazard Ratio) mit Konfidenzintervallen angegeben. Die statistische Signifikanz wurde mit Konfidenzintervallen oder alternativ mit p-Werten angegeben. Die relativen Effektmaße wurden vereinheitlicht, so dass die Kontrollgruppe immer die Referenzkategorie darstellt (Nenner des Vergleichs). D.h. relative Effektmaße >1 für positive Endpunkte (z.B. Lebensqualität) bedeuten, dass die Interventionsgruppe überlegen ist (höhere Lebensqualität in der Interventionsgruppe) und für negative Endpunkte (z.B. Depressionsrate), dass die Kontrollgruppe unterlegen ist (höhere Depressionsrate in der Kontrollgruppe). Vice versa gilt der Zusammenhang für Effektmaße <1 . Die Ergebnisse wurden zu diesem Zweck ggf. umgepolt. Endpunkte wurden, wenn dies der Fall war, zu verschiedenen Erhebungszeitpunkten berichtet. Für jeden Endpunkt wurde der Erhebungszeitpunkt (nach Randomisierung) bzw. die Dauer des Follow-ups angegeben. Endpunkte, die mit verschiedenen Skalen erhoben wurden, wurden jeweils einzeln in Bezug zur jeweiligen Skala aufgeführt. Die Darstellung erfolgt soweit nicht anders angegeben, entsprechend der As-Treated-Population.

2.6. Risk of bias assessment

Alle als relevant identifizierte Literatur wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertung wird jeweils durch zwei Gutachter unabhängig voneinander durchgeführt. Unstimmigkeiten werden ausdiskutiert. Die Bewertung wurde anhand des Cochrane Risk of Bias Tool durchgeführt, siehe Appendix A. Hiermit werden Aspekte untersucht, die Hinweise auf das mögliche Vorliegen verschiedener Bias-Arten geben können. Folgende Kategorien wurden bewertet: Selection Bias, Performance Bias, Detection Bias, Attrition Bias, Reporting Bias, Other Bias. Dabei wurden Selection Bias, Reporting Bias und Other Bias für die gesamte Studie erhoben, während Performance Bias, Detection Bias und Attrition Bias für jedes Outcome einzeln bewertet wurden. Dies soll unterschiedliche Bewertungen ermöglichen, die z.B. durch verschiedene Drop out Raten (Attrition Bias) bei unterschiedlichen Outcomes nötig werden.[4]

2.7. Datensynthese

Der „Body of Evidence“ wurde anhand der "Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) bewertet. Im Rahmen der Leitlinienerstellung eignet sich GRADE besonders gut, da es basierend auf den GRADE Ergebnissen entsprechende Handlungsempfehlungen auf Basis der vorhandenen Evidenzlage aussprechen kann. Zur Bewertung werden zum einen der Studientyp und zum anderen Einschränkungen der Ergebnisse herangezogen. Dabei werden die Risk of Bias Bewertung, Inkonsistenzen und Ungenauigkeit der Ergebnisse, Indirekte Vergleiche und Publikationsbias die Ergebnisse um ein bis zwei Stufen ab. Allerdings können große Effekte, Dosis-Wirkungs-Beziehung und wenn Effekte durch andere Störvariablen und Bias beeinflusst werden könnten, die Ergebnisse um ein bis zwei Stufen aufwerten.[4]

Für das Management der Ergebnisse wurde der von der Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellte Review Manager 5.3 verwendet. Die Software GRADEPro wurde verwendet, um die Summary of Findings (SoF) Tables zu erstellen, die sich aus GRADE heraus ergeben.

3. Ergebnisse der Literaturrecherche

3.1. Frage 1

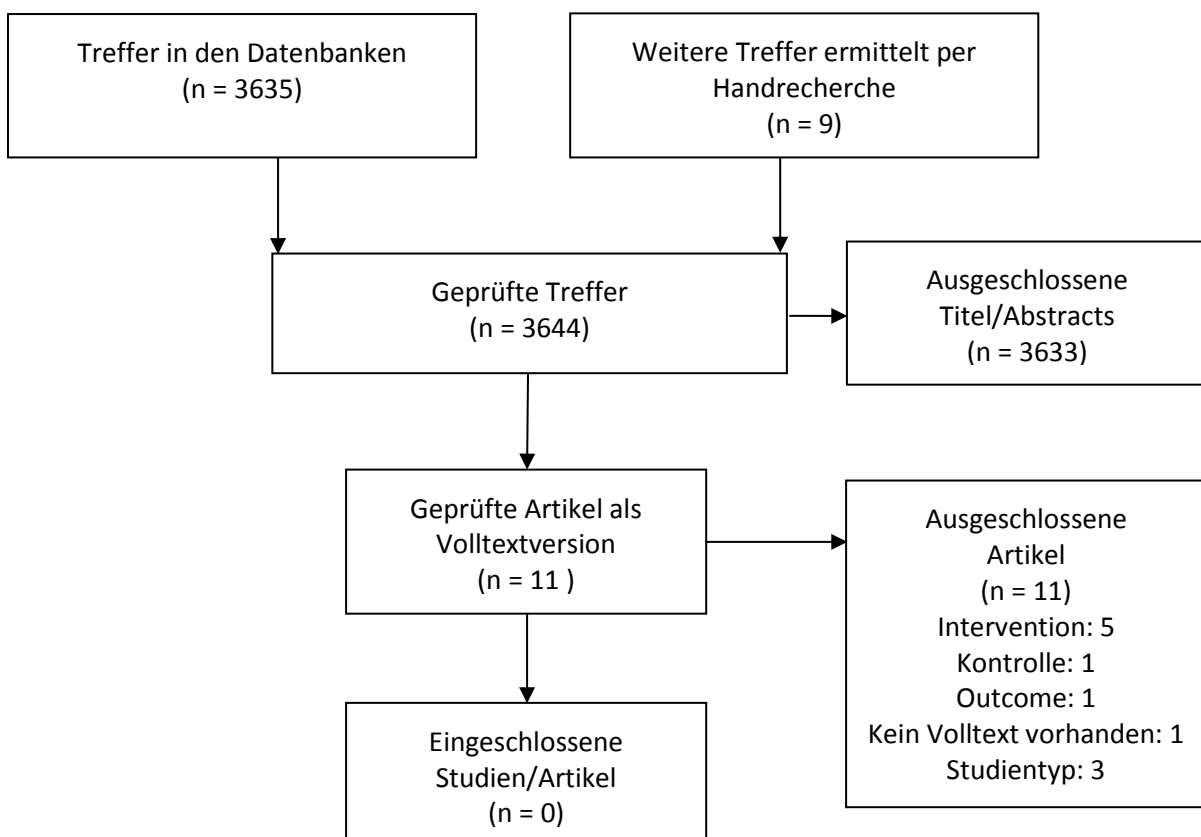
Im Rahmen der systematischen Recherche nach Primärstudien wurden in den Datenbanken Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und Psycinfo 3519 Treffer identifiziert, von denen neun potentiell relevant erschienen und im Volltext besorgt wurden. Die Überprüfung im Volltext ergab, dass keine Studie die a priori festgelegten Einschlusskriterien erfüllt hat und somit in die Studie eingeschlossen werden konnte.

Im Rahmen der systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten konnten in den Datenbanken CDSR, DARE und HTA 30 Treffer identifiziert werden. Nach Sichtung der Abstracts wurden zwei Artikel im Volltext geschafft. Deren Überprüfung im Volltext ergab jedoch, dass sie für die Fragestellung nicht berücksichtigt werden konnten.

Die Recherche in Studienregistern ergab 86 Treffer, von denen aber keiner die Einschlusskriterien erfüllte. Die Gründe für den Ausschluss von Volltexten sind in Abbildung 1 dargestellt. Die Listen der ausgeschlossenen Volltexte sind in Appendix F aufgeführt.

Abbildung 1 zeigt die Vorgehensweise der Studienaushwahl.

Abbildung 1: Flow-chart Frage 1



Die Leitlinienrecherche ergab keine relevanten Treffer.

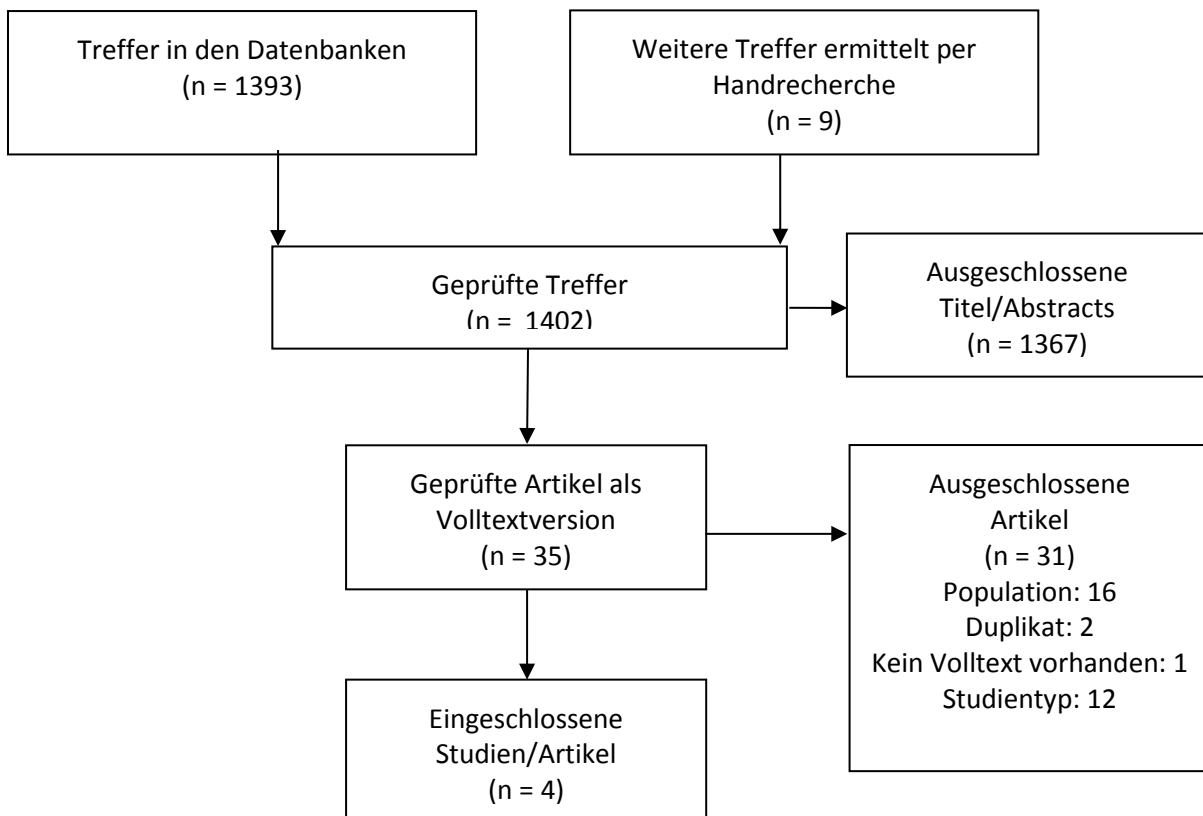
3.2. Frage 2

Im Rahmen der systematischen Recherche nach Primärstudien wurden in den Datenbanken Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und Psycinfo 1250 Treffer identifiziert, von denen 22 potentiell relevant erschienen und im Volltext besorgt wurden. Die Überprüfung im Volltext ergab, dass zwei Studien die a priori festgelegten Einschlusskriterien erfüllten und somit eingeschlossen werden konnten. Der Volltext einer Studie konnte nicht beschafft werden, da es sich dabei um einen Kongressabstract handelt. Hier wurde Kontakt mit den Autoren aufgenommen, die sich bereit erklärt hatten diese (größtenteils bisher unveröffentlichten) Daten für die systematische Übersichtsarbeit zur Verfügung zu stellen.

Im Rahmen der systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten konnten in den Datenbanken CDSR, DARE und HTA 38 Treffer identifiziert werden. Nach Sichtung der Abstracts wurden sechs Artikel im Volltext geschafft. Deren Überprüfung im Volltext ergab jedoch, dass sie für die Fragestellung nicht berücksichtigt werden konnten. Die Durchsicht der dort eingeschlossenen Referenzen lieferte jedoch einen zusätzlichen Treffer.

Die Recherche in Studienregistern ergab 86 Treffer, von denen einer die Einschlusskriterien erfüllte. Für einen Eintrag wurde Kontakt mit den Autoren aufgenommen. Der Abstract stellte sich als potentiell relevant dar, da aber noch keine Ergebnisse im Volltext vorlagen, konnte die Studie nicht mit aufgenommen werden. Die Referenz befindet sich in Appendix E. Die Gründe für den Ausschluss von Volltexten sind in Abbildung 2 dargestellt. Die Listen der ausgeschlossenen Volltexte sind in Appendix F aufgeführt. Abbildung 2 zeigt die Vorgehensweise der Studienauswahl.

Abbildung 2: Flow-chart Frage 2



Die Leitlinienrecherche ergab keine relevanten Treffer.

4. Studienergebnisse zu Frage 2

Im folgenden Abschnitt folgt eine kurze Darstellung der wichtigsten Ergebnisse. Ergänzt werden die Ergebnisse durch detaillierte Tabellen, die aus Review Manager 5.3 exportiert wurden.

Es wurden vier Studien für die Beantwortung der Fragestellung in diesen Review eingeschlossen und ausgewertet. Dabei handelt es sich bei drei Studien um veröffentlichtes Material. Ryding et al. (1998), Ryding et al. (2004), Gamble et al. (2005).[7-9] Durch eine Autorenanfrage konnten Ergebnisse einer weiteren Studie von Creedy und Gamble et al. aus dem Jahr 2013 abgefragt werden. Ergänzt werden diese durch eine publizierte Subgruppenanalyse von Turkstra et al. Beide Studien von Ryding et al. wurden in Schweden durchgeführt, beide Studien von Creedy und Gamble et al. wurden in Australien durchgeführt.[7-11]

4.1. Risk of Bias Bewertung

Selection Bias:

Gamble und Creedy et al. führten in beiden Studien eine computerbasierte Randomisierung durch und die Zuteilung der Patienten erfolgte in versiegelten Umschlägen. In beiden Studien von Ryding et al. war die Randomisierung unzureichend, 1998 wählten sie jede zweite Patientin, die eine Notsektio erhielt zur Interventionsgruppe aus, 2004 wurden im Voraus bestimmte Tage als Zuordnung zu den Gruppen genutzt. [7-9, 11]

Performance Bias:

In allen Studien wurden weder die Patienten noch das behandelnde Personal verblindet. Dies galt für jedes Outcome. [7-9, 11]

Detection Bias:

Es handelte sich bei allen Outcomes um Patient-Reported-Outcomes (PRO). Da die Patienten nicht verblindet waren, könnte das Ausfüllen der Fragebögen durch die Zuordnung zur Gruppe beeinflusst worden sein. [7-9, 11]

Attrition Bias:

Bei Gamble et al. (2005) konnte nur eine Patientin beim 4-6 Wochen Follow-up nicht erhoben werden. Bei Ryding et al. (1998) waren es drei in jeder Gruppe beim Dreimonats-Follow-up.

Bei Creedy et al. (2009 personal communication) schieden zu den verschiedenen Follow-up Zeitpunkten immer mehr Patientinnen aus, von den ursprünglich 137 die in die Interventionsgruppe randomisiert worden waren, lagen nur für 96 12-Monatsdaten vor.

Bei Ryding et al. (2004) verweigerten 25 von 89 randomisierten Patientinnen die Intervention. Die Patientinnen, die sie erhielten, wurden analysiert. [7-9, 11]

Selective Reporting:

Für alle Studien lagen keine Informationen zum Protokoll vor, weshalb dieser Punkt mit „unclear“ bewertet wurde. [7-9, 11]

Other Bias:

Es wurde in keiner Studie eine weitere Bias-Form aufgedeckt.[7-9, 11]

Abbildung 3: Risk of Bias Bewertung

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): PTSD	Blinding of participants and personnel (performance bias): EPDS	Blinding of participants and personnel (performance bias): DASS	Blinding of participants and personnel (performance bias): IES	Blinding of participants and personnel (performance bias): SCL 35	Blinding of outcome assessment (detection bias): PTSD	Blinding of outcome assessment (detection bias): EPDS	Blinding of outcome assessment (detection bias): DASS	Blinding of outcome assessment (detection bias): IES	Blinding of outcome assessment (detection bias): SCL-35	Incomplete outcome data (attrition bias): PTSD	Incomplete outcome data (attrition bias): EPDS	Incomplete outcome data (attrition bias): DASS	Incomplete outcome data (attrition bias): IES	Incomplete outcome data (attrition bias): SCL35	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Creedy 2009 (personal communication)	+	+	-	-	-			-	-	-			-	-	-			?	+
Gamble 2005	+	+	-	-	-			-	-	-			+	+	+			?	+
Ryding 1998	-	-				-	-				-	-				+	+	?	+
Ryding 2004	-	-	-			-		-			-		-			-		?	+

4.2. Patienten

In zwei Studien wurden nur Patientinnen mit Notsectio eingeschlossen (beide Ryding et al.), in den anderen beiden wurden Patientinnen eingeschlossen, die nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) Kriterium A der PTSD erfüllten (Gamble et al. 2005, Creedy et al. (2009 personal communication)). Im Durchschnitt waren die Patientinnen circa 30 Jahre alt und etwa die Hälfte waren Erstgebärende. In den Studien von Ryding et al. wurden 105 bzw. 162 Patientinnen in 1:1 Ratio randomisiert. Bei Gamble et al. (2005) wurden 103 und bei Creedy et al. (2009) 262 Patientinnen in 1:1 Ratio randomisiert. [7-9, 11] Für weitere detaillierte Patientencharakteristika siehe Appendix C.

4.3. Interventionen

Die Interventionen in den vier Studien unterschieden sich alle leicht voneinander, es handelte sich aber in allen Fällen um eine kurzfristige psychologische/psychotherapeutische Beratung der Frauen. Das Personal, das die psychologische/ psychotherapeutische Beratung durchführte, Hebammen und Gynäkologen, hatte zum Teil eine psychotherapeutische Weiterbildung. Alle Beratungen fanden kurz nach der Entbindung und mindestens ein weiteres Mal zwei bis sechs Wochen postpartal statt.

Bei Ryding et al. (1998) wurde die Intervention von der Autorin selbst, einer Geburtshelferin mit einer primären psychotherapeutischen Qualifikation, durchgeführt. Es fanden vier Beratungstermine statt, es sei denn, die Frau empfand die zurückliegende Geburt nicht als traumatisch, dann waren es drei Termine. In der ersten Sitzung wurde ein semi-strukturiertes Interview durchgeführt, das die Einstellungen und Gefühle der Frau zur Geburt zeigen sollte. Kurz vor der Entlassung fand der zweite Termin statt, bei dem negative Aspekte der Geburt vertieft wurden und Empfehlungen gegeben wurden, wie sie mit negativen Gefühlen umgehen kann. Bei der dritten Sitzung circa zwei Wochen postpartal wurden die letzten Wochen reflektiert und die Frau mit einer positiven Erinnerung an die Geburt entlassen. Die vierte Beratung nach circa drei Wochen beinhaltete hauptsächlich den Umgang und die Einstellung für zukünftige Schwangerschaften.

Bei Gamble et al. (2005) führte eine Hebamme die Intervention durch. Die Beratung fand innerhalb von 72 Stunden postpartal statt und beinhaltete Elemente der Stressbearbeitung. Drei Monate später wurde ein telefonisches Follow-up Interview durchgeführt.

Auch bei Creedy et al. (2009 personal communication) führte eine Hebamme die Intervention Promoting Resilience in Mothers' Emotions (PRIME) innerhalb von 72 Stunden postpartal durch. Dabei sollte die Geburt aufgearbeitet und Frauen unterstützt werden ihre Gefühle auszudrücken und Unterstützung für die Zukunft zu erarbeiten. Nach sechs Wochen wurde die Beratung telefonisch wiederholt.

Ryding et al. (2004) nutzten als einzige eine Gruppenberatung. Diese wurden von einer Hebamme und einer Psychologin für „Mutter- und Kindeswohl“ durchgeführt. Die Gruppe bestand aus etwa fünf Frauen und traf sich zweimal innerhalb von drei Wochen. Bei der Beratung sollte eine Diskussion zwischen den Frauen aufkommen und Austausch über die Erfahrungen gefördert werden. Am Ende wurden Empfehlungen für individuelle Beratungen gegeben. [7-9, 11]

4.4. Kontrollen

Drei Studien wendeten in der Vergleichsgruppe „Standard Care“ an. Dieses bezieht sich bei Ryding et al. auf die postpartale Versorgung von Notsektios in Schweden und bei Gamble et al. auf die postpartale Versorgung in Australien. Bei Ryding et al. (2004) wurden Teilnehmer der Vergleichsgruppe angeboten nach sechs Monaten eine individuelle Beratung zu nutzen. Creedy et al. (2009 personal communication) führten eine aktive Kontrolle durch, die sich „Parenting“ nennt. Hierbei informierte die Hebamme die Eltern über Schlafen, Weinen etc. des Neugeborenen. [7-9, 11]

4.5. Outcomes:

Posttraumatische Belastungsstörung (PTSD)

In zwei Studien wurden Symptome der PTSD erhoben. Bei Gamble et al. (2005) konnte nach drei Monaten ein signifikant besserer Score des PTSD der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe gezeigt werden ($p = 0.035$). Gamble 2005. Zu anderen Zeitpunkten sowie bei Creedy et al. (2009 personal communication) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. [9]

Posttraumatische Stressreaktion

In beiden Studien von Ryding et al. wurde Posttraumatische Stressreaktion mit der Impact of Events Scale (IES) erhoben. Bei Ryding et al. (1998) konnte nach einem Monat und auch nach 6 Monaten postpartum signifikant niedrigere Median Score Werte in der Interventionsgruppe erzielt werden. Bei Ryding et al. (2004) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. [7, 8]

Depression

In allen Studien wurde Depression, zumindest in einer Subscala erhoben. Gamble et al. (2005) berichteten signifikant weniger depressive Patientinnen nach drei Monaten in der Interventionsgruppe anhand der Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) und der Depression Anxiety and Stress Scale 21 (DASS-21). Ryding et al. (1998) zeigten signifikant niedrigere Median Score Werte auf der Symptom Check List (SCL-35 Somatization, Depression, Anxiety). In den anderen Studien konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. [7-9, 11]

Angst

In drei Studien wurde Angst in einer Subscala erhoben. Gamble et al. (2005) berichteten signifikant weniger ängstliche Patientinnen nach drei Monaten in der Interventionsgruppe anhand des (DASS-21). Ryding et al. (1998) zeigten signifikant niedrigere Median Score Werte auf der Symptom Check List (SCL-35 Somatization, Depression, Anxiety). Bei Creedy et al. (2009 personal communication) konnten keine Unterschiede festgestellt werden. [7, 9]

Lebensqualität

In Creedy et al. wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mithilfe des EuroQol (EQ-5D) erhoben. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. [10]

Die Ergebnisse sind vollständig in Appendix D aufgeführt.

4.6. Datensynthese der Ergebnisse

Die Datensynthese wurde mithilfe von GRADE durchgeführt. Da jede Intervention anders war, wurden die Ergebnisse alle einzeln bewertet. Die SoF in Abbildung 4 und 5 zeigen die Ergebnisse und die Bewertung mit GRADE für die Fragestellungen „Psychotherapeutic Counselling compared to Standard-Care for Coping after traumatic

birth/emergency sectio“ (Gamble et al. 2005) und „PRIME compared to Parenting for Coping after traumatic birth/emergency sectio“. Das Outcome Lebensqualität konnte nicht entsprechend in die SoF aufgenommen werden, da nur Mittelwerte ohne Standardabweichungen vorlagen. Die Mittelwerte werden in Appendix D gezeigt.[9, 11]

Die beiden Fragestellungen, die sich aus Ryding et al. (1998) und Ryding et al. (2004) ergaben, wurden in einer freien Form dargestellt. Dies lag daran, dass die vorliegenden Daten nicht im GRADE Schema dargestellt werden konnten, da in der Publikation nur Medianwerte und die dazugehörigen Quartile angegeben waren. „Psychotherapeutic Counseling (2) vs. Standard-Care“ (Ryding et al. 1998) wird in Tabelle 6 anhand der GRADE Kriterien und „Group counseling vs standard care + one nonbinding individual consultation 6 months postpartal“ (Ryding et al. 2004) wird anhand der GRADE Kriterien in Tabelle 7 dargestellt.[7, 8]

Abbildung 4: SoF Gamble et al. (2005)

Summary of findings:

Psychotherapeutic Counselling compared to Standard-Care for Coping after traumatic birth/emergency sectio

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency sectio

Setting: Australia

Intervention: Psychotherapeutic Counselling

Comparison: Standard-Care

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard-Care	Risk with Psychotherapeutic Counselling				
Posttraumatic Stress Disorder rate (4-6 weeks)	302 per 1.000	347 per 1.000 (199 to 607)	RR 1.15 (0.66 to 2.01)	102 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Posttraumatic Stress Disorder rate (3 months)	170 per 1.000	59 per 1.000 (17 to 209)	RR 0.35 (0.10 to 1.23)	103 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Depression (EPDS >12; 2-4 weeks)	340 per 1.000	326 per 1.000 (187 to 567)	RR 0.96 (0.55 to 1.67)	102 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Depression (EPDS >12; 3 months)	321 per 1.000	80 per 1.000 (29 to 221)	RR 0.25 (0.09 to 0.69)	103 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

Summary of findings:

Psychotherapeutic Counselling compared to Standard-Care for Coping after traumatic birth/emergency section

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency section

Setting: Australia

Intervention: Psychotherapeutic Counselling

Comparison: Standard-Care

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Standard-Care	Risk with Psychotherapeutic Counselling				
DASS-depression >13; 3 months	264 per 1.000	61 per 1.000 (18 to 195)	RR 0.23 (0.07 to 0.74)	103 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
DASS-anxiety >13; 3 months	113 per 1.000	20 per 1.000 (2 to 161)	RR 0.18 (0.02 to 1.42)	103 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
DASS-stress >13; 3 months	321 per 1.000	141 per 1.000 (64 to 308)	RR 0.44 (0.20 to 0.96)	103 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; DASS: Depression, Anxiety and Stress Scale; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; RR: Risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

1. See risk of bias table
2. Wide CI

Abbildung 5: SoF Creedy et al. (2009 personal communication)

Summary of findings:

PRIME compared to Parenting for Coping after traumatic birth/emergency section

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency section

Setting: Australia

Intervention: PRIME

Comparison: Parenting

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Parenting	Risk with PRIME				
Posttraumatic Stress Disorder (6 weeks)	The mean posttraumatic Stress Disorder (6 weeks) was 4.22	The mean posttraumatic Stress Disorder (6 weeks) in the intervention group was 0,88 more (0,77 fewer to 2,53 more)	-	217 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Posttraumatic Stress Disorder (6 months)	The mean posttraumatic Stress Disorder (6 months) was 3.4	The mean posttraumatic Stress Disorder (6 months) in the intervention group was 0,36 more (1,13 fewer to 1,85 more)	-	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Posttraumatic Stress Disorder (12 months)	The mean posttraumatic Stress Disorder (12 months) was 4.11	The mean posttraumatic Stress Disorder (12 months) in the intervention group was 1,27 more (0,6 fewer to 3,14 more)	-	200 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Depression (EPDS 6 weeks)	The mean depression (EPDS 6 weeks) was 5.09	The mean depression (EPDS 6 weeks) in the intervention group was 0,27 more (0,76 fewer to 1,3 more)	-	217 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

Summary of findings:

PRIME compared to Parenting for Coping after traumatic birth/emergency sectio

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency sectio

Setting: Australia

Intervention: PRIME

Comparison: Parenting

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Parenting	Risk with PRIME				
Depression (EPDS 6 months)	The mean depression (EPDS 6 months) was 5.23	The mean depression (EPDS 6 months) in the intervention group was 0,42 more (0,8 fewer to 1,64 more)	-	234 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Depression (EPDS 12 months)	The mean depression (EPDS 12 months) was 5.79	The mean depression (EPDS 12 months) in the intervention group was 0,79 more (0,66 fewer to 2,24 more)	-	198 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Depression (DASS 6 weeks)	The mean depression (DASS 6 weeks) was 2.87	The mean depression (DASS 6 weeks) in the intervention group was 0,86 more (0,42 fewer to 2,14 more)	-	217 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Depression (DASS 6 months)	The mean depression (DASS 6 months) was 3.97	The mean depression (DASS 6 months) in the intervention group was 0,3 more (1,22 fewer to 1,82 more)	-	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

Summary of findings:

PRIME compared to Parenting for Coping after traumatic birth/emergency sectio

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency sectio

Setting: Australia

Intervention: PRIME

Comparison: Parenting

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Parenting	Risk with PRIME				
Depression (DASS 12 months)	The mean depression (DASS 12 months) was 5.88	The mean depression (DASS 12 months) in the intervention group was 0,5 fewer (2,53 fewer to 1,53 more)	-	196 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Anxiety (DASS 6 weeks)	The mean anxiety (DASS 6 weeks) was 2.08	The mean anxiety (DASS 6 weeks) in the intervention group was 0,33 more (0,53 fewer to 1,19 more)	-	217 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Anxiety (DASS 6 months)	The mean anxiety (DASS 6 months) was 2.45	The mean anxiety (DASS 6 months) in the intervention group was 0,12 more (0,93 fewer to 1,17 more)	-	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Anxiety (DASS 12 months)	The mean anxiety (DASS 12 months) was 3.4	The mean anxiety (DASS 12 months) in the intervention group was 0,07 fewer (1,58 fewer to 1,44 more)	-	199 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Stress (DASS 6 weeks)	The mean stress (DASS 6 weeks) was 9.1	The mean stress (DASS 6 weeks) in the intervention group was 0,16 more (2 fewer to 2,32 more)	-	217 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

Summary of findings:

PRIME compared to Parenting for Coping after traumatic birth/emergency sectio

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency sectio

Setting: Australia

Intervention: PRIME

Comparison: Parenting

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Parenting	Risk with PRIME				
Stress (DASS 6 months)	The mean stress (DASS 6 months) was 9.75	The mean stress (DASS 6 months) in the intervention group was 0,7 more (1,57 fewer to 2,97 more)	-	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
Stress (DASS 12 months)	The mean stress (DASS 12 months) was 9.85	The mean stress (DASS 12 months) in the intervention group was 0,16 more (2,27 fewer to 2,59 more)	-	198 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
QoL (EQ-5D 6 weeks)	The mean qoL (EQ-5D 6 weeks) was 0	The mean qoL (EQ-5D 6 weeks) in the intervention group was 0 (0 to 0)	-	218 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
QoL (EQ-5D 6 months)	The mean qoL (EQ-5D 6 months) was 0	The mean qoL (EQ-5D 6 months) in the intervention group was 0 (0 to 0)	-	239 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	
QoL (EQ-5D 12 months)	The mean qoL (EQ-5D 12 months) was 0	The mean qoL (EQ-5D 12 months) in the intervention group was 0 (0 to 0)	-	199 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW ^{1,2}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

Summary of findings:

PRIME compared to Parenting for Coping after traumatic birth/emergency sectio

Patient or population: Coping after traumatic birth/emergency sectio

Setting: Australia

Intervention: PRIME

Comparison: Parenting

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Parenting	Risk with PRIME				

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

-
1. See risk of bias table
 2. Wide CI

Table 6: SoF Ryding et al. (1998)

Psychotherapeutic Counseling (2) vs. Standard-Care		
Outcomes	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
IES median group sum score with quartile ranges; 1 month	99 (1 RCT)	Very Low
IES median group sum score with quartile ranges; 6 months	99 (1 RCT)	Very Low
SCL 35 median group sum scale with quartile ranges; 1 month	99 (1 RCT)	Very Low
SCL 35 median group sum scale with quartile ranges; 6 months	99 (1 RCT)	Very Low

IES: Impact of Event Scale; RCT: Randomized Controlled Trial; SCL 35: Symptom Check List

Table 7: SoF Ryding et al. (2004)

Group counseling vs standard care + one nonbinding individual consultation 6 months postpartal		
Outcomes	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
IES median scores with quartile ranges; 6 months postpartal	147 (1 RCT)	Very Low
EPDS median scores with quartile ranges; 6 months postpartal	147 (1 RCT)	Very Low

EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; IES: Impact of Event Scale; RCT: Randomized Controlled Trial

5. Diskussion

Zur Beantwortung von Frage 1 konnten keine Studien oder systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Die Forschung konzentriert sich bislang lediglich auf Vergleiche zwischen verschiedenen Aufklärungsmethoden, jedoch nicht auf den Zeitpunkt der Aufklärung. Um diese Frage zu beantworten, ist weiterer Forschungsbedarf nötig.

Zur Beantwortung von Frage 2 konnten vier randomisierte kontrollierte Studien identifiziert werden. Zwei davon beantworteten die Frage, ob psychologische/ psychotherapeutische Beratung nach traumatischer Geburt oder Notsectio posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen reduzieren könnte (Gamble und Creedy et al.), zwei untersuchten die Frage ob psychologische/ psychotherapeutische Beratung nach Notsectio posttraumatische Belastungsstörungen und Depressionen reduzieren könnte (Ryding et al.). Dabei wurden diese beiden Fragen von den jeweils gleichen Forschungsgruppen untersucht, dies waren Gamble und Creedy et al. (Australien) und Ryding et al. (Schweden). In zwei Studien, Gamble et al. (2005) und Ryding et al. (1998), konnten positive und teilweise signifikante Effekte zu Gunsten der Intervention gezeigt werden.

Gamble et al. (2005) zeigten signifikant niedrigere Depressionsraten nach drei Monaten gemessen am EPDS > 12 und DASS-Depression > 13 in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Außerdem zeigten sie ein signifikant geringeres Risiko für Stress nach drei Monaten, gemessen mit DASS-Stress > 19.

Ryding et al. (1998) maßen nach drei und sechs Monaten signifikant niedrigere Medianwerte auf dem IES für posttraumatische Stressreaktionen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weiterhin waren auch die Medianwerte auf dem SCL 35 (Somatization, Depression, Anxiety) nach drei und sechs Monaten signifikant niedriger in der Interventionsgruppe.

Die andere Studie von Creedy et al. (2009) zeigte keine Unterschiede in den Effekten der Interventions- und Kontrollgruppe. Auch die Gruppenberatung, die bei Ryding et al. (2004) untersucht wurde, zeigte nach sechs Monaten zwar leicht verringerte Medianwerte bezüglich der PTSD- und Depressions-Skalen in der Interventionsgruppe, diese waren aber nicht signifikant.[7-9, 11]

Alle untersuchten Studien zeigten methodische Schwächen. Nur die beiden Studien von Gamble und Creedy et al. waren korrekt randomisiert und die Zuteilung zu den Gruppen erfolgte verdeckt. Ryding et al. quasi-randomisierten in beiden Studien nach Aufnahme datum. In allen Studien waren weder die Patientinnen noch die Personen, die die Intervention durchführten, verblindet. Die Art der Intervention macht eine ausreichende Verblindung de facto unmöglich. Zusätzlich handelt es sich bei den Endpunkten Posttraumatische Belastungsstörung und Depression um PRO. Es ist nicht auszuschließen, dass das Bewusstsein über die „bessere“ Intervention, eine Auswirkung auf die positiven Ergebnisse hat. In den Studien Gamble et al. (2005) und Ryding et al. (1998) waren die Drop-Out Raten sehr gering bis nicht vorhanden. In den anderen beiden Studien waren die Raten recht hoch und vor allem fiel auf, dass der Anteil derer, die der Interventionsgruppe zugewiesen worden waren, die Intervention aber nicht erhielten, hoch war. Dies waren bei Creedy et al. (2009 personal communication) 22 von 137 Patientinnen. Bei Ryding et al. (2004) waren es 25 von 89. In der Publikation wurden Erklärungen angeführt, sechs der Frauen fühlten sich zu schlecht um an dem Gruppentreffen teilzunehmen.[7-9, 11]

Das Setting der Studien bezieht sich zweimal auf den australischen Gesundheitssektor und zweimal auf den schwedischen. Einerseits bedeutet dies, dass die Patientinnen unterschiedliche Einstellungen zu Geburt und (Not-)Kaiserschnitt haben könnten im Vergleich zu deutschen Patientinnen. Andererseits hat die Versorgung durch Hebammen (die Großteils die Interventionen in den Studien durchführten) möglicherweise in Deutschland einen anderen Stellenwert.

Die vier Studien untersuchten alle etwas unterschiedliche Interventionen. Zwar untersuchte nur eine Studie Gruppenberatungen, aber auch die Einzelberatungen unterschieden sich im Umfang, Inhalt, Anwendung und Dauer. Wie oben bereits angemerkt, gab es in der Studie von Ryding et al. (1998) einen nicht geringen Anteil an Frauen, die die Intervention nicht wahrnehmen wollten, da sie sich zu schlecht dafür fühlten. Dies wirft die Frage auf, ob ein Gruppengespräch nach einer traumatischen und sehr persönlichen Erfahrung wie einer Geburt, überhaupt ein ansprechender Ansatz ist. Und auch die Vergleichsgruppen erhalten unterschiedliche Behandlungen. Zum einen wird in den Vergleichsgruppen bei Gamble et al. (2005) und Ryding et al. (1998 und 2004) „Standard Care“ durchgeführt. Dies kann sich erheblich in den beiden Settings Australien und Schweden unterscheiden, ist aber in den Publikationen nicht näher definiert. Bei Creedy et al. (2009 personal communication) wird in der Vergleichsgruppe von einer Hebamme „Parenting“ angeboten, was den Eltern der Neugeborenen Informationen zu Themen wie schlafen, weinen und füttern des Neugeborenen liefern sollte.[7-9, 11]

Für die Entwicklung von Empfehlungen für den deutschen Kontext bedarf es weitere Forschung. Zwar zeigen zwei der vier vorliegenden Studien (signifikant) positive Effekte in der Interventionsgruppe, jedoch handelt es sich um kleine Patientengruppen und auch die Qualität der Evidenz ist teilweise nicht ausreichend.

6. Appendix

Appendix A: Cochrane Risk of Bias Tool

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias		
Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Performance bias		
Blinding of participants and personnel Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Detection bias		
Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
Attrition bias		
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
Reporting bias		
Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias.		
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: S HJG, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510 (updated March 2011). www.cochrane-handbook.org; The Cochrane Collaboration; 2011.

Appendix B: GRADE, Assessing the quality of a body of evidence

Levels of quality of a body of evidence in the GRADE approach	
Underlying methodology	Quality rating
Randomized trials; or double-upgraded observational studies.	High
Downgraded randomized trials; or upgraded observational studies.	Moderate
Double-downgraded randomized trials; or observational studies.	Low
Triple-downgraded randomized trials; or downgraded observational studies; or case series/case reports.	Very low
Factors that may decrease the quality level of a body of evidence	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Limitations in the design and implementation of available studies suggesting high likelihood of bias. 2. Indirectness of evidence (indirect population, intervention, control, outcomes). 3. Unexplained heterogeneity or inconsistency of results (including problems with subgroup analyses). 4. Imprecision of results (wide confidence intervals). 5. High probability of publication bias. 	
Factors that may increase the quality level of a body of evidence	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Large magnitude of effect. 2. All plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results show no effect. 3. Dose-response gradient. 	

Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P and Guyatt GH. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: S HJG, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). www.cochrane-handbook.org; The Cochrane Collaboration; 2011.

Appendix C: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Creedy 2009 (personal communication)	
Methods	<p>Studytype: RCT</p> <p>Setting: 4 hospitals, Australia</p> <p>Recruitment period: 12.2008-06.2009</p>
Participants	<p>Intervention/Control</p> <p>Characteristics:</p> <p><i>Age group (mean in yr)</i></p> <p>30</p> <p><i>Nulliparity (in %) 50%</i></p> <p>Randomised patients: 137/125</p> <p>Analysed patients: 119/120; 96/104 (6 months ; 12 months)</p> <p>Drop out: 41/21</p>
Interventions	<p>Intervention(s)</p> <p>PRIME: Promoting Resilience in Mothers' Emotions. Counseling with midwife within 72 hours of birth on postnatal ward. Again by telephone at 6 weeks postpartum.</p> <p>Control</p> <p>Parenting: Midwives provided information on sleeping, feeding and so on. Within 72 hours of birth on postnatal ward an again by telephone at 6 weeks postpartum.</p>
Outcomes	Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), Depression, Anxiety, Quality of life (QoL)
Notes	Posttraumatic Stress Disorder was measured with the PTSD-Symptom Scale, Depression with the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and Depression Anxiety and Stress Scale 21 (DASS-21), QoL with EQ-5D

Gamble et al. (2005)	
Methods	<p>Studytype: RCT</p> <p>Setting: 3 maternity teaching hospitals in Brisbane, Australia</p> <p>Recruitment period: 04.2001-02.2002</p>
Participants	<p>Intervention/Control</p> <p>Characteristics:</p> <p><i>Age group (yr in %)</i></p> <p><20 6/11.3</p> <p>20–24 18/24.5</p> <p>25–29 32/34</p> <p>30–34 30/13.2</p> <p>35–39 10/15.1</p> <p>40+ 4/1.9</p> <p><i>Marital status (in %)</i></p> <p>Married/de facto 86/84.9</p> <p>Single 12/15.1</p> <p>Separated/divorced 2/0</p> <p><i>Ethnicity (in %)</i></p> <p>Caucasian/European 96/90.6</p> <p>Aboriginal/Torres Strait Islander 0/0</p> <p>Asian 0/1.9</p> <p>Other 0/5.7</p> <p><i>Education (in%)</i></p> <p>Secondary education 62/58.8</p> <p>Tertiary study 36/35.8</p> <p>Higher degree 2/5.7</p> <p><i>Nulliparity (in %) 62/60.4</i></p> <p><i>Type of birth (in %)</i></p>

	<p>Emergency cesarean section 40/22.6</p> <p>Elective cesarean section 6/11.3</p> <p>Forceps/vacuum extraction 24/20.8</p> <p>Spontaneous vaginal delivery 30/45</p> <p>Randomised patients: 53/50</p> <p>Analysed patients: 53/50</p>
Interventions	<p>Intervention(s)</p> <p>Counseling with midwife within 72 hours of birth on postnatal ward. Again by telephone at 4-6 weeks postpartum. Counseling duration 40-60 minutes</p> <p>Control</p> <p>Standard postnatal care</p>
Outcomes	Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), Depression, Anxiety and stress
Notes	Posttraumatic Stress Disorder was measured with the Mini-Intentional Neuropsychiatric Interview-Post-Traumatic Stress Disorder (MINI-PTSD), Depression with the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) and Depression Anxiety and Stress Scale 21 (DASS-21)

Ryding et al. (1998)	
Methods	<p>Studytype: RCT</p> <p>Setting: Helsingborg NVS Hospital, Sweden</p> <p>Recruitment period: -</p>
Participants	<p>Intervention/Control</p> <p>Randomised patients: 53/52</p> <p>Analysed patients: 50/49</p> <p>Drop-Out: 3/3</p> <p>Age (mean): 29/ 30</p> <p>Parity (% primiparous): 55/ 58</p>
Interventions	<p>Intervention(s)</p> <p>Counseling intervention with a semi-structured interview</p> <p>Counselor (obstetrician with primary psychotherapy qualification) met women for consultation as soon as practicable postpartal on the maternity ward.</p> <p>Second consultation before discharge of hospital</p> <p>Third consultation 2 weeks postpartal in the hospital</p> <p>Fourth consultation 3 weeks postpartal in the hospital</p> <p>Counseling time of the first meeting was at least 1h, of the 2nd-4th meeting 45 minutes</p> <p>Control</p> <p>Standard postnatal care</p>
Outcomes	Posttraumatic stress reactions, general mental distress
Notes	Posttraumatic stress reaction was measured with the Impact of Events Scales (IES), general mental distress was measured with the Symptom Check List 35 (SCL-35)

Ryding et al. (2004)	
Methods	<p>Studytype: RCT</p> <p>Setting: Helsingborg NVS Hospital, Sweden</p> <p>Recruitment period: 04.2000-04.2002</p>
Participants	<p>Intervention/Control</p> <p>Characteristics:</p> <p>Age (mean and range) 32 (20–44) / 32 (19–44) Parity (% primiparous) 31.6/28.4 Gestational week (mean and range) 39+5 (28–42) / 39+0 (28–43) Infant<2500 g (%) 13.5/15.4 Apgar score at 5 min (mean and range) 9.6 (2–10) / 9.1 (5–10) Infant admitted to neonatal unit (%) 32.9/28.9</p> <p>Randomised patients: 89/73</p> <p>Analysed patients: 82/65</p> <p>Drop-Out: 7/8</p>
Interventions	<p>Intervention(s)</p> <p>Group Counseling intervention with discussion about experiences/thoughts/feelings</p> <p>2 Counselors (midwife and maternity and child welfare psychologist) met women for consultation twice at 2-3 weeks interval.</p> <p>Consultation lasted for 2h, groups up to 4-5 women</p> <p>Control</p> <p>Individual consultation with midwife/psychologist/obstetrician if they wished 6 months postpartal</p>
Outcomes	Posttraumatic stress reactions, Depression
Notes	<p>Posttraumatic stress reaction was measured with the Impact of Events Scales (IES), Depression was measured with the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)</p> <p>23 patients in IG did not attend group meetings because of: feeling very well and having no need, feeling unwell and not being up for the group-meeting, practical reasons</p>

Appendix D: Ergebnisse der Studien

PRIME vs. Parenting (Creedy et al. (2009 personal communication), Turkstra et al.)

Outcome or Subgroup	Studies	N	Statistical Method	Effect Estimate
4.1 Posttraumatic Stress Disorder (6 weeks)	1	217	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.88 [-0.77, 2.53]
4.2 Posttraumatic Stress Disorder (6 months)	1	239	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.36 [-1.13, 1.85]
4.3 Posttraumatic Stress Disorder (12 months)	1	200	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	1.27 [-0.60, 3.14]
4.4 Depression (EPDS 6 weeks)	1	217	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.27 [-0.76, 1.30]
4.5 Depression (EPDS 6 months)	1	234	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.42 [-0.80, 1.64]
4.6 Depression (EPDS 12 months)	1	198	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.79 [-0.66, 2.24]
4.7 Depression (DASS 6 weeks)	1	217	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.86 [-0.42, 2.14]
4.8 Depression (DASS 6 months)	1	239	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.30 [-1.22, 1.82]
4.9 Depression (DASS 12 months)	1	196	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.50 [-2.53, 1.53]
4.10 Anxiety (DASS 6 weeks)	1	217	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.33 [-0.53, 1.19]
4.11 Anxiety (DASS 6 months)	1	239	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.12 [-0.93, 1.17]
4.12 Anxiety (DASS 12 months)	1	199	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.07 [-1.58, 1.44]
4.13 Stress (DASS 6 weeks)	1	217	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.16 [-2.00, 2.32]
4.14 Stress (DASS 6 months)	1	239	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.70 [-1.57, 2.97]
4.15 Stress (DASS 12 months)	1	198	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.16 [-2.27, 2.59]
4.16 QoL (EQ-5D 6 weeks)	1	218	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Not estimable Mean IG/CG (0.88/0.9)
4.17 QoL (EQ-5D 6 months)	1	239	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Not estimable Mean IG/CG (0.88/0.91)
4.18 QoL (EQ-5D 12 months)	1	199	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	Not estimable Mean IG/CG (0.88/0.87)

CG: Control Group; CI: Confidence interval; DASS: Depression, Anxiety and Stress Scale; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; IG: Intervention Group; N: Number of participants; QoL: Quality of Life

Psychotherapeutic Counseling vs. Standard-Care (Gamble et al. 2005)

Outcome or Subgroup	Studies	N	Statistical Method	Effect Estimate
1.1 Posttraumatic Stress Disorder rate (4-6 weeks)	1	102	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	1.15 [0.66, 2.01]
1.2 Posttraumatic Stress Disorder rate (3 months)	1	103	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.35 [0.10, 1.23]
1.3 Depression (EPDS >12; 2-4 weeks)	1	102	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.96 [0.55, 1.67]
1.4 Depression (EPDS >12; 3 months)	1	103	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.25 [0.09, 0.69]
1.5 DASS-depression >13; 3 months	1	103	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.23 [0.07, 0.74]
1.6 DASS-anxiety >13; 3 months	1	103	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.18 [0.02, 1.42]
1.7 DASS-stress >13; 3 months	1	103	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.44 [0.20, 0.96]

CI: Confidence interval; DASS: Depression, Anxiety and Stress Scale; EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale; M-H: Mantel-Haenszel; N: Number of participants

Psychotherapeutic Counseling (2) vs Standard-Care (Ryding et al. 1998)

Outcome or Subgroup	Studies	N	Statistical Method	Effect Estimate
2.1 IES median group sum score with quartile ranges; 1 month	1		Other data	No numeric data
2.2 IES median group sum score with quartile ranges; 6 months	1		Other data	No numeric data
2.3 SCL 35 median group sum scale with quartile ranges; 1 month	1		Other data	No numeric data
2.4 SCL 35 median group sum scale with quartile ranges; 6 months	1		Other data	No numeric data

IES: Impact of Event Scale; SCL 35: Symptom Check List

Outcome	IG median score	IG quartile range	CG median score	CG quartile range	p
2.1	3.0	1.0-11.0	7.5	4.0-15.0	0.01
2.2	4.0	1.0-9.0	8.5	3.0-16.0	<0.05
2.3	10.0	3.8-16.5	14.5	7.0-23.0	<0.05
2.4	8.0	4.0-18.5	13.5	8.0-21.0	0.05

CG: Control Group; IG: Intervention Group

Group counseling vs standard care + one nonbinding individual consultation 6 months postpartal (Ryding et al. 2004)

Outcome or Subgroup	Studies	N	Statistical Method	Effect Estimate
3.1 IES median scores with quartile ranges; 6 months postpartal	1		Other data	No numeric data
3.2 EPDS median scores with quartile ranges; 6 months postpartal	1		Other data	No numeric data

IES: Impact of Event Scale; EPDS: Edinburgh postnatal Depression Scale

Outcome	IG median score	IG quartile range	CG median score	CG quartile range	p
3.1	12.0	6.0-23.0	15.5	5.5-27.5	0.5369
3.2	6.0	3.0-8.0	6.0	3.5-11.0	0.1256

CG: Control Group; IG: Intervention Group

Appendix E: Noch nicht publizierte, relevante Studien

Horsch, A. , Prevention of Intrusive Memories and Posttraumatic Stress Symptoms After Emergency Cesarean Section; Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Schweiz)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02502513?term=emergency+AND+%28cesarean+OR+caesarean+OR+sectio%29&rank=3>

Appendix F: Liste der ausgeschlossenen Volltexte

Frage 1

Primärstudien

Burns, L.R., S.E. Geller, and D.R. Wholey, The effect of physician factors on the cesarean section decision. *Med Care*, 1995. 33(4): p. 365-82.

Cheong, Y.C., et al., Can formal education and training improve the outcome of instrumental delivery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2004. 113(2): p. 139-44.

Emmett, C.L., et al., Preferences for mode of delivery after previous caesarean section: what do women want, what do they get and how do they value outcomes? *Health Expect*, 2011. 14(4): p. 397-404.

Karlstrom, A., et al., Behind the myth--few women prefer caesarean section in the absence of medical or obstetrical factors. *Midwifery*, 2011. 27(5): p. 620-7.

Kennedy, H.P., et al., Elective caesarean delivery: a mixed method qualitative investigation. *Midwifery*, 2013. 29(12): p. e138-44.

Renner, R.M., et al., Informational factors influencing patient's childbirth preferences after prior cesarean. *Am J Obstet Gynecol*, 2007. 196(5): p. e14-6.

Shorten, A. and B. Shorten, Timing the provision of a pregnancy decision-aid: temporal patterns of preference for mode of birth during pregnancy. *Patient Educ Couns*, 2014. 97(1): p. 108-13.

Vankan, E., et al., Patient decision aid with individual risk estimation: An effective tool in choosing the mode of delivery after cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2015. 212(1): p. S240-S241.

Reviews

Horey, D., et al., Interventions for supporting pregnant women's decision-making about mode of birth after a caesarean. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013. 7: p. CD010041.

Khunpradit, S., E. Tavender, et al. (2011) Non-clinical interventions for reducing unnecessary caesarean section. [Cochrane Database of Systematic Reviews](#) DOI: 10.1002/14651858.CD005528.pub2

Lundgren I, Begley C, Gross MM, Bondas T. 'Groping through the fog': a metasynthesis of women's experiences on VBAC (vaginal birth after caesarean section) (Provisional abstract). *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2012(2):85. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1186/1471-2324-12013029352/frame.html>.

Frage 2

Primärstudien

Barry, L.M., The benefits of journal writing: Reducing maternal psychological distress levels after the neonatal intensive care unit. 2000, University of California, Santa Barbara. p. 187 p-187 p 1p.

Brisch, K.H., et al., Early preventive attachment-oriented psychotherapeutic intervention program with parents of a very low birthweight premature infant: results of attachment and neurological development. *Attachment & human development*, 2003. 5(2): p. 120-35.

Creedy, D., J. Gamble, and V. Jarrett, The effect of midwife-led counselling on mental health outcomes for women experiencing a traumatic childbirth: A RCT. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2011. 45((Creedy D.) University of Queensland, Brisbane, Australia): p. A39.

Hoffenkamp, H.N., et al., Effectiveness of hospital-based video interaction guidance on parental interactive behavior, bonding, and stress after preterm birth: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*, 2015. 83(2): p. 416-429.

Huttel, F.A., et al., A quantitative evaluation of psycho-prophylaxis in childbirth. *J Psychosom Res*, 1972. 16(2): p. 81-92.

Jotzo, M. and C.F. Poets, Helping parents cope with the trauma of premature birth: an evaluation of a trauma-preventive psychological intervention. *Pediatrics*, 2005. 115(4): p. 915-9.

Kershaw, K., et al., Randomised controlled trial of community debriefing following operative delivery. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2005. 112(11): p. 1504-9.

Kersting, A., et al., Efficacy of cognitive behavioral internet-based therapy in parents after the loss of a child during pregnancy: pilot data from a randomized controlled trial. *Archives of women's mental health*, 2011. 14(6): p. 465-77.

Lavender, T. and S.A. Walkinshaw, Can midwives reduce postpartum psychological morbidity? A randomized trial. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 1998. 25(4): p. 215-9.

Phillips, S., Psychological Issues. Debriefing following traumatic childbirth. *British Journal of Midwifery*, 2003. 11(12): p. 725-730 4p.

Reed, M., et al. (2013) Australian midwives' experience of delivering a counselling intervention for women reporting a traumatic birth. *Midwifery*, 269-75 DOI: doi: 10.1016/j.midw.2013.07.009.

Rouhe, H., et al., Obstetric outcome after intervention for severe fear of childbirth in nulliparous women - randomised trial. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2013. 120(1): p. 75-84.

Rowan, C., D. Bick, and M.H.S. Bastos, Postnatal debriefing interventions to prevent maternal mental health problems after birth: exploring the gap between the evidence and UK policy and practice. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 2007. 4(2): p. 97-105 9p.

Rowe Heather, J., et al., A psycho-educational program for women with abuse-related posttraumatic stress symptoms during the perinatal period: Phase one/two trial of the "survivor moms' companion". *Journal of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*, 2010. 31((Rowe Heather J.; Anna H.; Mickey S.; Julia S.) Centre for Women's Health, Melbourne School of Population Health, University of Melbourne, Victoria, Australia): p. 96.

Shaw, R.J., et al., Prevention of traumatic stress in mothers of preterms: 6-month outcomes. *Pediatrics*, 2014. 134(2): p. e481-8.

Small, R., et al., Randomised controlled trial of midwife led debriefing to reduce maternal depression after operative childbirth. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2000. 321(7268): p. 1043-7.

Taghizadeh, Z., et al. (2008) The effect of counseling on post traumatic stress disorder after a traumatic childbirth [Persian]. *Hayat: Faculty of Nursing & Midwifery Quarterly*, 23-31.

Tam, W.H., et al., A randomised controlled trial of educational counselling on the management of women who have suffered suboptimal outcomes in pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2003. 110(9): p. 853-9.

Priest, S.,Henderson,J.,Evans,S.,Hagan,R.,2003.Stress debriefing after childbirth: a randomized controlled trial.*Medical Journal of Australia*178,542–545.

Selkirk, R.,Mclaren,S.,Ollerenshaw,A.,Mclachlan,A.,Moten,J.,2006.The longitudinal effects of midwife-led postnatal debriefing on the psychological health of mothers. *Journal of Reproductive and Infant Psychology* 24,133–147.

Meades, R.,Pond,C.,Ayers,S.,Warren,F.,2011.Postnatal debriefing: have we thrown the baby out with the bathwater? *Behaviour Research and Therapy* 49, 367–372.

Gamble J, Creedy D. Reducing postpartum emotional distress: a randomised controlled trial. *Perinatal Society of Australia and New Zealand. 7th Annual Congress; 2003 March 9-12; Tasmania, Australia. 2003:A29.*

Henderson J, Sharp J, Priest S, Hagan R, Evans S. Postnatal debriefing: what do women feel about it?. *2nd Annual Congress of the Perinatal Society of Australia & New Zealand; 1998 march 30-april 4; Alice Springs, Australia. 1998:38.*

Di Blasio,P.,Ionio,C.,2002.Childbirth and narratives: how do mother's deal with their child's birth? *Journal of Prenatal and Perinatal Psychology and Health* 17 (2),143–151.

Psychological consequences of intervention in the birth process. Bradley, Christine F. *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, Vol 15(4), Oct 1983, 422-438

Padawer, J.A., Fagan, C., Janoff-Bulman, R., Strickland, B.R., Chorowski, M. Women's psychological adjustment following emergency cesarean versus vaginal delivery (1988) *Psychology of Women Quarterly*, 12, pp. 25-34.

Reviews

Bastos Maria, H., et al. Debriefing interventions for the prevention of psychological trauma in women following childbirth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD007194.pub2.

DiMatteo, M.R., et al. Cesarean childbirth and psychosocial outcomes: a meta-analysis (Structured abstract). *Health Psychology*, 1996. 303-314.

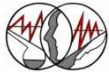
Peeler, S., et al. A review assessing the current treatment strategies for postnatal psychological morbidity with a focus on post-traumatic stress disorder (Provisional abstract). *Midwifery*, 2013. 377-88.

Rowan, C., D. Bick, and M.H. Silva Bastos Postnatal debriefing interventions to prevent maternal mental health problems after birth: exploring the gap between the evidence and UK policy and practice (Structured abstract). *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 2007. 97-105.

Borg Cunen, Nicole et al. A systematic review of midwife-led interventions to address post partum post-traumatic stress *Midwifery* , Volume 30 , Issue 2 , 170 - 184

Referenzen

1. Moher, D., et al., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000097.
2. WHO. *List of Member States by WHO Region and Mortality Stratum*. 2016 [cited 2016 07.06.2016]; Available from: http://www.who.int/choice/demography/mortality_strata/en/.
3. Fletcher RH, F.S., Wagner EH, Haerting J., *Klinische Epidemiologie : Grundlagen und Anwendung*. Deutschsprachige Ausg. 2. Aufl. . 2007, Hans Huber Verlag GmbH, 2007.
4. Higgins, J., Green, S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. ÄZQ. *Klinische Studie*. 2015 [cited 09.06.2016]; Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/klinische-studie>.
6. *PRESS – Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Explanation and Elaboration (PRESS E&E)*. Ottawa: CADTH; 2016 Jan.
7. Ryding, E.L., K. Wijma, and B. Wijma *Postpartum counselling after an emergency cesarean*. Clinical psychology & psychotherapy, 1998. 231-7.
8. Ryding, E.L., et al., *Group counseling for mothers after emergency cesarean section: a randomized controlled trial of intervention*. Birth: Issues in Perinatal Care, 2004. **31**(4): p. 247-253 7p.
9. Gamble, J., et al., *Effectiveness of a Counseling Intervention after a Traumatic Childbirth: A Randomized Controlled Trial*. Birth: Issues in Perinatal Care, 2005. **32**(1): p. 11-19.
10. Turkstra, E., et al., *PRIME: impact of previous mental health problems on health-related quality of life in women with childbirth trauma*. Arch Womens Ment Health, 2013. **16**(6): p. 561-4.
11. Creedy, D., Gamble, J. 2009, Personal Communication.



**Endbericht:
„Systematische Auswertung des aktuellen
Forschungsstands zum Kaiserschnitt“
Los 2: Zeitpunkt des geplanten Kaiserschnitts**

**IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin
(Universität Witten / Herdecke)**

**Barbara Prediger, Stephanie Polus, Tim Mathes, Monika Becker, Nadja
Könsgen, Dominique Rodil dos Anjos, Pauline Klassen, Stefanie Bühn,
Dawid Pieper**

Datum: 26.08.16

Kontakt:

Dr. Dawid Pieper
IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin
Kommissarischer Leiter: Univ.-Prof. Dr. Rolf Lefering
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung
Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200, Haus 38
51109 Köln

Tel.: 0221 98957-40

Fax: 0221 98957-30

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Fragestellung	6
2. Methoden	7
2.1. Review-Protokoll	7
2.2. Einschlusskriterien	7
2.3. Datenquellen und Suchstrategie	10
2.4. Studienselektion	14
2.5. Datenextraktion	15
2.6. Risk of bias assessment	15
2.7. Datensynthese	16
3. Ergebnisse der Literaturrecherche	17
4. Studienergebnisse	19
4.1. Risk of Bias Bewertung	19
4.2. Subgruppenanalyse	28
4.3. Patienten	28
4.4. Interventionen	29
4.5. Kontrollen	29
4.6. Outcomes	29
4.7. Datensynthese der Ergebnisse	35
5. Diskussion	58
6. Appendix	61
Appendix A: Cochrane Risk of Bias Tool.....	61
Appendix B: Newcastle Ottawa Scale	62
Appendix C: GRADE, Assessing the quality of a body of evidence	64
Appendix D: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien	65
Appendix E: Ergebnisse der Studien.....	132
Appendix F: Liste der ausgeschlossenen Volltexte.....	161

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-chart.....	17
Abbildung 2: Risk of Bias Assessment.....	19
Abbildung 3: GRADE Evidence Profile, Hauptvergleich.....	36
Abbildung 4: GRADE Evidence Profile, Hauptvergleich RCT	48
Abbildung 5: Frühvergleich	51
Abbildung 6: Zwillingsvergleich	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien	9
Tabelle 2: Recherchestrategien Primärstudien.....	11
Tabelle 3: Recherchestrategien Systematic Reviews.....	13
Tabelle 4: Recherchestrategien Studienregister.....	14
Tabelle 5: Qualitätsbewertung der Kohortenstudien mit Newcastle Ottawa Scale	20
Tabelle 6: Studiencharakteristika	25
Tabelle 7: Vergleichsgruppen	28
Tabelle 8: Respiratory Morbidity.....	30
Tabelle 9: Maternal composite adverse events	33

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CPAP	Continuous positive airway pressure
CS	Caesarean Section
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
GIN	Guideline International Network
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation
HTA	Health Technology Database
KI	Konfidenzintervall
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
PICOS	Patienten, Interventionen, Kontrollen, Endpunkte, Studientypen
PPHN	persistent pulmonary hypertension of the newborn
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RCT	Randomized Controlled Trial
RDS	Respiratory Distress Syndrome
RR	Relatives Risiko
SoF	Summary of Findings
SSW	Schwangerschaftswoche
TTN	Transient Tachypnea of the newborn
WHO	World Health Organization

1. Fragestellung

Für Los 2: Zeitpunkt des geplanten Kaiserschnitt wurde folgende Fragestellung definiert:

Welchen Einfluss hat der Zeitpunkt des elektiven Kaiserschnitts außerhalb der Frühgeburtlichkeit (37 + 0 Schwangerschaftswoche (SSW)) auf die maternale und neonatale Gesundheit

2. Methoden

2.1. Review-Protokoll

Für die Erstellung dieses Systematic Reviews wurde vorab ein Protokoll erstellt, das die methodische Vorgehensweise darlegt und mit den Kriterien der PRISMA Gruppe übereinstimmt.[1] Das Protokoll wurde nach Fertigstellung der Koordinierungsstelle „Kaiserschnittforschung“ (ansässig Universitätsklinikum Frankfurt, Prof. Louwen) zur Kommentierung freigegeben. Hinsichtlich der sekundären Outcomes ergaben sich während des Volltextscreening Ergänzungen, die nach Rücksprache mit der Koordinierungsstelle zu Änderungen des Protokolls führten. Zusätzlich als Endpunkt aufgenommen wurden: neonatale Mortalität, neonatales respiratorisches Distresssyndrom, neonatale vorübergehende Tachypnoe, neonataler Pneumothorax, neonatale Wiederbelebung, neonatale Sepsis, neonatale Hyperbilirubinämie bedarf Phototherapie, maternale Mortalität, maternale Hysterektomie und maternale Blutungen, einer die Transfusion/Behandlung bedürfen. Spezifiziert wurden Verweildauer auf der neonatalen Intensivstation ≥ 2 Tage, Hospitalisierung ≥ 5 Tage, Geburtsgewicht ≤ 2500 g, Apgar-Score ≤ 6 und ≤ 3 . Gestrichen wurden dafür Depression, depressive Symptome, Beatmung, CPAP-Beatmung und Antibiotikagabe.

2.2. Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien für Patienten, Intervention, Kontrollgruppe, Endpunkt und Studientyp (PICOS-Schema) wurden formuliert:

Population:

Eingeschlossene Patientinnen mussten Frauen mit elektivem Kaiserschnitt außerhalb der Frühgeburtlichkeit (37+0 SSW) sein. Dies war unabhängig davon, ob es sich um die erste oder eine weitere Geburt handelte und unabhängig vom vorherigen Geburtsmodus. Außerdem bezog sich die Frage nur auf Populationen gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) Stratum-A. Dies sind Staaten mit sehr niedriger Kindersterblichkeit und Gesamtsterblichkeit, vorwiegend Staaten in Westeuropa, Nordamerika und Westpazifik.[2]

Intervention:

Die Intervention war die Durchführung des elektiven Kaiserschnitts in der 37 + 0 bis 38 +6 SSW

Kontrolle:

In der Kontrollgruppe sollte der Kaiserschnitt erst ab der 39 + 0 SSW stattfinden.

Outcomes:

Hatte die Intervention einen Einfluss auf:

Primäres Outcome:

- Einweisung auf die neonatale Intensivstation (neonatal intensive care unit (NICU)) aber auch neonatal critical care unit

Sekundäre Outcomes:

- NICU Verweildauer ≥ 2 Tage
- Neonatale Hospitalisierung ≥ 5 Tage
- Neonatale respiratorische Morbidität (gemäß Studienprotokoll)
- Neonatales respiratorisches Distresssyndrom (RDS)
- Neonatale vorübergehende Tachypnoe (TTN)
- Neonataler Pneumothorax
- Neonatale Wiederbelebung (gemäß Studienprotokoll)
- Neonatale Sepsis
- Neonatale Hypoglykämie
- Neonataler Apgar Score ≤ 3
- Neonataler Apgar Score ≤ 6
- Neonatale Hyperbilirubinämie (bedarf Phototherapie)
- Neonatales Geburtsgewicht ≤ 2500 g
- Neonataler Tod
- Maternaler Tod
- Maternale Hysterektomie
- Maternale Blutung (bedarf Transfusion/Behandlung)
- Maternale unerwünschte Ereignisse (gemäß Studienprotokoll)

Studientyp:

Im Review sollten randomisierte-kontrollierte Studien (RCT), quasi randomisierte-kontrollierte Studien und Kohortenstudien untersucht werden. RCTs sollen Bias durch zufällige und damit gleichmäßige Verteilung von Risiken verringern. Bei Quasi-RCT ist zwar eine Randomisierung erwünscht, jedoch verfehlt die Art der Randomisierung das Prinzip der Randomisierung, z.B. eine Randomisierung nach dem Tag der Aufnahme im Krankenhaus entspricht nicht dem Zufallsprinzip.[3, 4] Kohortenstudien sind Beobachtungsstudien, die eine Kohorte mit der Intervention mit einer Kontrollgruppe vergleichen, jedoch teilen sich die Personen den Gruppen de facto selbst zu.[5]

Die Einschlusskriterien für die Fragestellung sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

	Population	Intervention	Kontrolle	Outcome	Studientyp
Zeitpunkt des Kaiserschnittes	Frauen mit elektiven Kaiserschnitt außerhalb der Frühgeburtlichkeit (37+0 SSW) (unabhängig davon, ob es sich um die erste oder eine weitere Geburt handelt und unabhängig vom vorherigen Geburtsmodus)	Elektiver Kaiserschnitt in der 37+0 bis 38+6 SSW	Elektiver Kaiserschnitt ab der 39+0 SSW	<p><i>Primäres Outcome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einweisung auf die NICU <p><i>Sekundäre Outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • NICU Verweildauer ≥ 2 Tage • Neonatale Hospitalisierung ≥ 5 Tage • Neonatale respiratorische Morbidität (gemäß Studienprotokoll) • Neonatales RDS • TTN • Neonataler Pneumothorax • Neonatale Wiederbelebung (gemäß Studienprotokoll) • Neonatale Sepsis • Neonatale Hypoglykämie • Neonataler Apgar Score ≤ 3 • Neonataler Apgar Score ≤ 6 • Neonatale Krampfanfälle • Neonatale Hyperbilirubinämie bedarf Phototherapie • Neonatales Geburtsgewicht ≤ 2500g • Neonataler Tod • Maternaler Tod • Maternale Hysterektomie • Maternale Blutung bedarf Transfusion/Behandlung • Maternale unerwünschte Ereignisse 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Quasi-RCT • Kohortenstudien

NICU: Neonatal Intensive Care Unit; RCT: randomized controlled trial; RDS: Respiratory distress syndrome; SSW: Schwangerschaftswoche; TTN: Transient tachypnea of the newborn

2.3. Datenquellen und Suchstrategie

Es wurde im Mai 2016 eine systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und Psycinfo durchgeführt. Zur Identifikation von systematischen Reviews wurden über den Zugang der Cochrane Library die Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und die Health Technology Database (HTA) recherchiert.

Die Suchstrategien wurden zunächst für eine Datenbank entwickelt und dann an jeweils andere Datenbanken und Suchoberflächen angepasst. Eine andere Person überprüfte mit Hilfe der PRESS Checkliste zur Überprüfung von elektronischen Suchstrategien die so entwickelte Recherche und passte sie gegebenenfalls an.[6] Tabelle 2 enthält die Suchstrategien bezüglich der Primärstudien. Tabelle 3 zeigt die Suchstrategie für CDSR, DARE, HTA und CENTRAL via CochraneLibrary.

Zur Identifikation von Leitlinien wurden die Datenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Guideline International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie die Homepages der folgenden Fachgesellschaften recherchiert:

- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
- The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
- Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Zur Identifikation weiterer relevanter Literatur wurden die Referenzen der systematischen Reviews, Leitlinien und der eingeschlossenen Studien zu verwandten Fragestellungen geprüft.

Zusätzlich wurden auch die Studienregister ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) (www.drks.de) sowie EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) recherchiert. Tabelle 4 enthält die Suchstrategie der Studienregister.

Die Recherchen erfolgten ohne zeitliche und sprachliche Einschränkung. Lediglich die Leitlinienrecherche war auf Veröffentlichungen ab Juni 2011 beschränkt.

Tabelle 2: Recherchestrategien Primärstudien

Datenbank (Recherchedatum)	Suchstrategie
MEDLINE (23.05.2016)	<p>(neonatal[tiab] OR neo-natal[tiab] OR maternal[tiab] OR Perinatal[tiab] OR peri-natal[tiab] OR "Perinatal Care"[Mesh] OR "intensive care"[tiab] OR "Intensive Care Units"[Mesh] OR depressi*[tiab] OR "Depression, Postpartum"[Mesh] OR oxygen[tiab] OR bleeding[tiab] OR Apgar[tiab] OR hypoglycemia[tiab] OR "Hypoglycemia"[Mesh] OR hyperbilirubinemia[tiab] OR "Hyperbilirubinemia, Neonatal"[Mesh] OR "birth weight"[tiab] OR "Birth Weight"[Mesh] OR antibiotic*[tiab] OR respirator*[tiab] OR CPAP[tiab] OR "Continuous Positive Airway Pressure"[Mesh])</p> <p>AND</p> <p>(Cesarean[tiab] OR Caesarean[tiab] OR Cesarian[tiab] OR Caesarian[tiab] OR "Cesarean Section"[Mesh] OR C-Section[tiab] OR "C Section"[tiab] OR "C Sections"[tiab])</p> <p>AND</p> <p>(Timing[tiab] OR late[tiab] OR prior[tiab] OR delayed[tiab] OR time[tiab] OR week*[tiab])</p> <p>AND</p> <p>Elective[tiab]</p>
EMBASE (25.05.2016)	<p>('newborn intensive care'/de OR 'intensive care'/de OR 'intensive care unit'/de OR 'perinatal period'/de OR 'depression'/de OR 'oxygen'/de OR 'bleeding'/de OR 'Apgar score'/de OR 'hypoglycemia'/de OR 'hyperbilirubinemia'/de OR 'birth weight'/de OR neonatal:ti,ab OR neo-natal:ti,ab OR maternal:ti,ab OR perinatal:ti,ab OR peri-natal:ti,ab OR "intensive care":ti,ab OR depressi*:ti,ab OR oxygen:ti,ab OR bleeding:ti,ab OR apgar:ti,ab OR hypoglycemi*:ti,ab OR hyperbilirubinemia:ti,ab OR "birth weight":ti,ab OR antibiotic*:ti,ab OR respirator:ti,ab OR Cpap:ti,ab OR "Continuous Positive Airway Pressure":ti,ab)</p> <p>AND</p> <p>('cesarean section'/de OR cesarean:ab,ti OR caesarean:ab,ti OR cesarian:ab,ti OR caesarian:ab,ti OR 'c section':ab,ti OR 'c-sections':ab,ti)</p> <p>AND</p> <p>('time'/de OR timing:ab,ti OR late:ab,ti OR prior:ab,ti OR delayed:ab,ti OR time:ab,ti OR week*:ab,ti)</p> <p>AND</p> <p>(elective:ab,ti)</p>

	<p>AND</p> <p>Human/de</p> <p>Limited on EMBASE and Articles, Articles + press, Reviews</p>
CINAHL (23.05.2016)	<p>MW "Perinatal Care" OR MW "Intensive Care Units, Neonatal" OR MW "Intensive Care, Neonatal" OR MW "Intensive Care Units" OR (TI neonatal OR TI neo-natal OR TI maternal OR TI perinatal OR TI peri-natal OR TI "Intensive Care" OR TI "Intensive Care Units") OR (AB neonatal OR AB neo-natal OR AB maternal OR AB perinatal OR AB peri-natal OR AB "Intensive Care" OR AB "Intensive Care Units") OR MW "Depression Postpartum" OR MW "APGAR Score" OR MW Oxygen OR MW "Postpartum Hemorrhage" OR MW Hypoglycemia OR MW Hyperbilirubinemia OR MW "Hyperbilirubinemia, Neonatal" OR MW "Birth Weight" OR MW Antibiotics OR MW "Continuous Positive Airway Pressure" OR (TI depressi* OR TI oxygen OR TI bleeding OR TI Apgar OR TI hypoglycemi* OR TI hyperbilirubinemia OR TI "Birth Weight" OR TI antibiotic* OR TI respirator* OR TI cpap) OR (AB depressi* OR AB oxygen OR AB bleeding OR AB Apgar OR AB hypoglycemi* OR AB hyperbilirubinemia OR AB "Birth Weight" OR AB antibiotic* OR AB respirator* OR AB cpap)</p> <p>AND</p> <p>MW "Cesarean Section" OR MW "Cesarean Section, Elective" OR (TI Cesarean OR TI Caesarean OR TI Cesarian OR TI Caesarian OR TI C-Section OR TI "C Section") OR (AB Cesarean OR AB Caesarean OR AB Cesarian OR AB Caesarian OR AB C-Section OR AB "C Section")</p> <p>AND</p> <p>MW Time OR (TI time OR TI timing OR TI late OR TI prior OR TI delayed OR TI week) OR (AB time OR AB timing OR AB late OR AB prior OR AB delayed OR AB week)</p> <p>AND</p> <p>Elective</p>
PsycInfo (24.05.2016)	<p>SU ("Neonatal Period" OR "Perinatal Period" OR "Neonatal Intensive Care" OR "Intensive Care") OR TI(neonatal OR neo-natal OR maternal OR perinatal OR peri-natal OR "Intensive Care") OR AB(neonatal OR neo-natal OR maternal OR perinatal OR peri-natal OR "Intensive Care") OR SU("Major Depression" OR "Postpartum Depression" OR "Oxygen" OR "Hemorrhage" OR "Hypoglycemia" OR "Birth Weight" OR antibiotics) OR TI(Depressi* OR oxygen OR bleeding OR apgar OR hypoglycemi* OR hyperbilirubinemia OR "birth weight" OR antibiotic* OR respirator* OR cpap OR "Continuous Positive Airway Pressure") OR AB(Depressi* OR oxygen OR bleeding OR apgar OR hypoglycemi* OR hyperbilirubinemia OR "birth</p>

	<p>weight" OR antibiotic* OR respirator* OR cpap OR "Continuous Positive Airway Pressure")</p> <p>AND</p> <p>SU("Caesarean Birth") OR TI(cesarean OR caesaren OR cesarian OR caesarian OR C-section OR "C Section" OR "C Sections") OR AB(cesarean OR caesaren OR cesarian OR caesarian OR C-section OR "C Section" OR "C Sections")</p> <p>AND</p> <p>SU(time) OR TI(timing OR late OR prior OR delayed OR time OR week) OR AB(timing OR late OR prior OR delayed OR time OR week)</p> <p>AND</p> <p>TX elective</p>
CENTRAL (23.05.2016)	Siehe Recherchestrategien Systematic Reviews CDSR

Tabelle 3: Recherchestrategien Systematic Reviews

Datenbank (Recherchedatum)	Suchstrategie
Frage 1	
CDSR, DARE, HTA, CENTRAL (23.05.2016)	<p>#1 MeSH descriptor: [Perinatal Care] explode all trees 491</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Critical Care] explode all trees 2044</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Intensive Care Units] explode all trees 3056</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Depression, Postpartum] explode all trees 356</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Hypoglycemia] explode all trees 1390</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Hyperbilirubinemia] explode all trees 451</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Birth Weight] explode all trees 1262</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Continuous Positive Airway Pressure] explode all trees 822</p> <p>#9 (neonatal or neo-natal or maternal or Perinatal or perinatal or "intensive care" or depressi* or oxygen or bleeding or Apgar or hypoglycemia or hyperbilirubinemia or "birth weight" or "Birth Weight" or antibiotic* or respirator* or CPAP) 193467</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Cesarean Section] explode all trees</p>

	2674
#11	(Cesarean or Caesarean or Cesarian or Caesarian or C-Section or "C Section" or "C Sections") 7488
#12	MeSH descriptor: [Time] explode all trees 60403
#13	(Timing or late or prior or delayed or time or week*) 395145
#14	elective 16602
#15	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 194320
#16	#10 or #11 7488
#17	#12 or #13 396806
#18	#15 and #16 and #17 and #14 792

Tabelle 4: Recherchestrategien Studienregister

Thema (Recherchedatum)	Suchstrategie
ClinicalTrials (20.06.2016)	(cesarean OR caesarean OR sectio) AND (elective OR)
EU Clinical Trials (20.06.2016)	(cesarean OR caesarean OR sectio) AND (elective OR)
DRKS (20.06.2016)	: (kaiserschnitt OR sectio OR caesarian OR cesarian) AND (elektiv* OR elective OR wunsch)

2.4. Studienselektion

Die identifizierten Treffer wurden in ein Literaturverwaltungsprogramm (EndNote) überführt und auf Duplikate überprüft. Die in den Datenbanken und über die Handrecherche identifizierte Literatur wurde von zwei Gutachtern unabhängig selektiert. Zunächst wurden die Abstracts sämtlicher in den Datenbanken erzielten Treffer auf Erfüllung der a-priori definierten Einschlusskriterien hin geprüft und anschließend, bei potentieller Relevanz, die Volltexte geprüft. Unstimmigkeiten wurden bis zum Konsens diskutiert.

2.5. Datenextraktion

Die gesamte Datenextraktion wurde von einem Gutachter vorgenommen und zur Verifizierung von einem zweiten Gutachter kontrolliert. Jegliche Differenz wurde bis zum Konsens diskutiert. Die nachfolgenden Daten wurden extrahiert:

- Studientyp
- Setting (Ort, Krankenhaus, etc)
- Rekrutierungszeitraum
- Teilnehmer (Ausschlusskriterien, Anzahl randomisiert/analysiert/Drop-out, Charakteristika)
- Intervention/Exposition
- Kontrolle
- Zielgröße
- Hauptergebnis

Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert bzw. die Mittelwertdifferenz mit Konfidenzintervallen angegeben. Für dichotome Variablen wurden nach Möglichkeit die relativen Effektmaße (Odds Ratio, Relatives Risiko, Hazard Ratio) mit Konfidenzintervallen angegeben. Die statistische Signifikanz wurde mit Konfidenzintervallen oder alternativ mit p-Werten angegeben. Die relativen Effektmaße wurden vereinheitlicht, sodass die Kontrollgruppe immer die Referenzkategorie darstellt (Nenner des Vergleichs). D.h. relative Effektmaße >1 für negative Endpunkte (z.B. Einweisung auf NICU) bedeuten, dass die Interventionsgruppe unterlegen ist (höhere Zahl der Einweisungen in der Interventionsgruppe). Umgekehrt gilt der Zusammenhang für Effektmaße <1 . Die Ergebnisse wurden zu diesem Zweck ggf. umgepolt. Die Darstellung erfolgt soweit nicht anders angegeben, entsprechend der As-Treated-Population.

Um eine Meta-Analyse durchzuführen wurden die absoluten Zahlen der einzelnen Studien angegeben und gepoolt. Um Daten aller Studien für die Meta-Analyse zu erhalten, wurden die Autoren der Studien, die nur adjustierte Werte publizierten, nach rohen (nicht adjustierten) Werten kontaktiert.

2.6. Risk of bias assessment

Alle als relevant identifizierte Literatur wurde hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertung wurde jeweils durch zwei Gutachter unabhängig voneinander durchgeführt. Unstimmigkeiten wurden ausdiskutiert.

Die Bewertung der RCTs wurde anhand des Cochrane Risk of Bias Tool durchgeführt, siehe Appendix B. Hiermit werden Aspekte untersucht, die Hinweise auf das mögliche Vorliegen verschiedener Bias-Arten geben können. Folgende Kategorien wurden bewertet: Selection Bias, Performance Bias, Detection Bias, Attrition Bias, Reporting Bias, Other Bias. Dabei wurden Selection Bias, Reporting Bias und Other Bias für die gesamte Studie erhoben, während Performance Bias, Detection Bias und Attrition Bias für jeden Endpunkt einzeln bewertet wurden. Dies soll unterschiedliche Bewertungen ermöglichen, die z.B. durch

verschiedene Drop out Raten (Attrition Bias) bei unterschiedlichen Endpunkten nötig werden.[4] Die Bewertung der Kohortenstudien erfolgte mit der Newcastle-Ottawa Scale, siehe Appendix C. Hierbei werden die drei Kategorien Selection, Comparability und Outcome bewertet. Bei Erfüllung eines Kriteriums werden Sterne zugeteilt, insgesamt können neun Sterne erreicht werden. In der Kategorie Selection werden die Auswahl der Interventionsgruppe und die der Kontrollgruppe, die Messung der Exposition und die Auswahl des Outcomes mit maximal 4 Sternen bewertet. In der Kategorie Comparability wird gefragt, ob eine Adjustierung der Ergebnisse stattfindet und kann mit maximal zwei Sternen bewertet werden. Die Kategorie Outcome bewertet die Messung des Outcomes, die Länge des Follow-up und die Patientenzahl im Follow-up mit bis zu drei Punkten.[7]

2.7. Datensynthese

Der „Body of Evidence“ wurde mit "Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) bewertet. Im Rahmen der Leitlinienerstellung eignet sich GRADE besonders gut, da es basierend auf den GRADE Ergebnissen entsprechende Handlungsempfehlungen auf Basis der vorhandenen Evidenzlage aussprechen kann. Zur Bewertung werden zum einen der Studientyp und zum anderen Einschränkungen der Ergebnisse herangezogen. Dabei werden die Risk of Bias Bewertung, Inkonsistenzen und Ungenauigkeit der Ergebnisse, Indirekte Vergleiche und Publikationsbias die Ergebnisse um ein bis zwei Stufen ab. Allerdings können große Effekte, Dosis-Wirkungs-Beziehung und wenn Effekte durch andere Störvariablen und Bias beeinflusst werden könnten, die Ergebnisse um ein bis zwei Stufen aufwerten.[4]

Für das Management der Ergebnisse wurde der von der Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellte Review Manager 5.3 verwendet. Die Software GRADEPro wurde verwendet, um die Summary of Findings (SoF) Tables zu erstellen, die sich aus GRADE heraus ergeben. Mit der Software Review Manager 5.3 wurde auch die Meta-Analyse berechnet. Berechnungen des relativen Risikos (RR) erfolgten mit dem Mantel-Haenszel Test mit unter Berücksichtigung von Random Effects. Der RR wurde immer mit dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Wenn möglich wurden die Ergebnisse aus mehr als einer Studie gepoolt. Wenn es nur eine einzige Studie gab, wurde für diese auch das RR mit zugehörigen KI berechnet. Forest- und Funnel Plots wurden mithilfe von Review Manager 5.3 erstellt.

3. Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen der systematischen Recherche nach Primärstudien wurden in den Datenbanken Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und Psycinfo 2610 Treffer identifiziert, von denen 97 potentiell relevant erschienen und im Volltext überprüft wurden. Die Überprüfung der Volltexte resultierte in 28 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und eingeschlossen wurden.

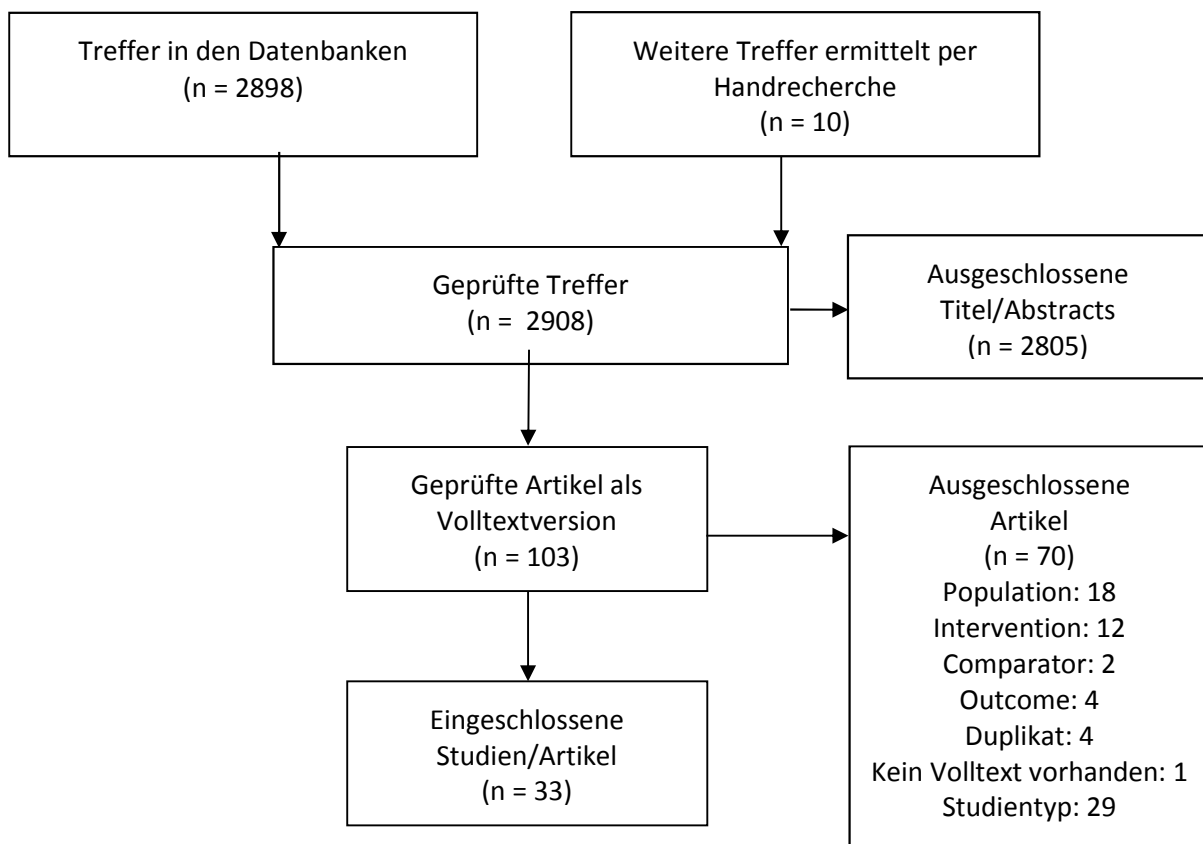
Im Rahmen der systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten konnten in den Datenbanken CDSR, DARE und HTA 288 Treffer identifiziert werden. Die Sichtung der Abstracts ergab, dass keiner die Einschlusskriterien erfüllte.

Die Recherche in Studienregistern ergab zwei Treffer, diese waren jedoch bereits bei der Suche der anderen Datenbanken identifiziert wurden, und wurden ausgeschlossen, da es sich somit um bereits publizierte und identifizierte Studien handelte.

Im Weiteren wurde ein Referenzcheck durchgeführt. Dies resultierte in zehn potentiell relevante Titel, von denen letztlich sechs in diese Arbeit eingeschlossen wurden.

Der Verlauf der Studiauswahl ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Listen der ausgeschlossenen Volltexte sind in Appendix F aufgeführt.

Abbildung 1: Flow-chart



Zwei Publikationen von Zanardo et al. 2004 wurden zusammengefasst, da es sich um eine Studie handelte.[8, 9] Zwei weitere Publikationen (Chiossi et al. 2013 und Tita et al. 2009)

befassten sich ebenfalls mit dem gleichen Datensatz und Fragestellung. Hier wählten wir Chiossi et al. 2013, die die leicht größere Studienpopulation hatten; Tita et al. 2009 wurde lediglich für die Outcomes genommen, die Chiossi et al. 2013 nicht evaluierte.[10-12] Auch Vilchez et al. 2014 und 2015 entsprachen einer Studie.

Die Leitlinienrecherche vom 17.05.2016 ergab zwei Leitlinien, die des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) „Caesarean section“ und die des Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), die eine Empfehlung zu der Fragestellung abgeben.[13, 14] Beide Leitlinien empfehlen einen elektiven Kaiserschnitt nicht vor der 39+0 SSW durchzuführen, da es zu einem erhöhten Risiko für respiratorische Morbidität kommen kann. In der NICE Leitlinie heißt es zu der Empfehlung zu “Timing of planned Caesarean section (CS) - The risk of respiratory morbidity is increased in babies born by CS before labour, but this risk decreases significantly after 39 weeks. Therefore planned CS should not routinely be carried out before 39 weeks.”[13]. Bei RCOG heißt es “Elective repeat caesarean section (ERCS) - The risk of perinatal death with ERCS is extremely low, but there is a small increase in neonatal respiratory morbidity when ERCS is performed before 39+0 weeks of gestation. The risk of respiratory morbidity can be reduced with preoperative course of antenatal corticosteroids. [...]ERCS delivery should be conducted after 39+0 weeks of gestation” [14]

Die zugrundeliegende Evidenz wurde jedoch bereits in der Literaturrecherche in den Datenbanken identifiziert oder erfüllte nicht die Einschlusskriterien.

4. Studienergebnisse

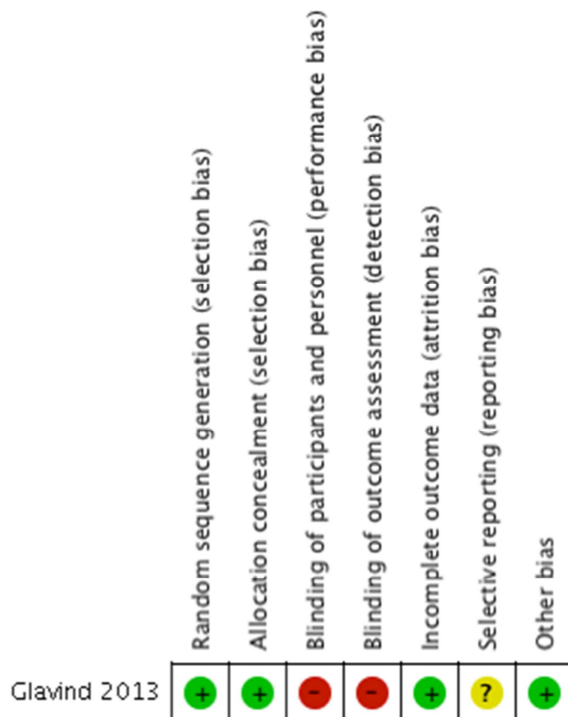
Im folgenden Abschnitt folgt eine kurze Darstellung der wichtigsten Ergebnisse. Ergänzt werden die Ergebnisse durch detaillierte Tabellen, die aus Review Manager 5.3 exportiert wurden.

Es wurden 33 Publikationen für die Beantwortung der Fragestellung in diesen Review eingeschlossen und ausgewertet. Dabei handelt es sich bei allen Studien um veröffentlichtes Material. Es wurde eine RCT (Glavind et al. 2013) und 33 Kohortenstudien eingeschlossen.[15] In Tabelle 5 sind die allgemeinen Charakteristika der eingeschlossenen Studien dargestellt. Acht Studien fanden in den USA statt, von denen bezogen sich allerdings zweimal zwei Studien auf dasselbe Register. Vier Studien kamen aus Japan, fünf aus den Niederlanden und die anderen Studien kamen jeweils aus weiteren europäischen Ländern und Australien. Die meisten Studien fanden in den Jahren 2000 bis 2011 statt.

4.1. Risk of Bias Bewertung

Mit dem Cochrane Risk of Bias Tool konnte nur eine Studie, die RCT von Glavind et al., bewertet werden.

Abbildung 2: Risk of Bias Assessment



Die Kohortenstudien wurden mit der Newcastle-Ottawa Scale bewertet (s. Tabelle 6)

Tabelle 5: Qualitätsbewertung der Kohortenstudien mit Newcastle Ottawa Scale

Study	Selection				Comparability	Outcome		
	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non exposed cohort	Ascertainment of exposure	Demonstration that outcome of interest was not present at start of study		Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	Assessment of outcome	Was follow-up long enough for outcomes to occur
Alderdice et al 2005	*	*	*	*		NICU admissions, Respiratory morbidity		
						*	*	*
Bailit 2010	*	*	*	*	**	NICU admission, Apgar score <3 (asphyxia), sepsis		
						*	*	*
Balchin 2008	*	*	*	*	**	RDS, TTN		
						*	*	*
Chiossi et al 2013	*	*	*	*	**	NICU admissions, maternal outcomes Neonatal outcomes (incl. respiratory morbidity)		
						*	*	*
Clark 2009	*	*	*	*		NICU admission		
						*	*	*

Doan et al 2014	*	*	*	*	*	NICU admissions, neonatal outcomes (incl. respiratory morbidity)
						*
Farchi et al. 2010	*	*	*	*	**	Respiratory morbidity
						*
Finn et al 2016	*	*	*	*	**	NICU admissions, neonatal outcomes (incl. respiratory morbidity)
						*
Gawlik et al 2015	*	*	*	*	**	NICU admissions, Apgar Score, birth weight
						*
Graziosi et al 1998		*		*	*	Respiratory morbidity, phototherapy, NICU admission, incubator time
Hansen et al 2008	*	*	*	*	**	Respiratory morbidity
						*
Many et al 2006		*	*	*	**	Respiratory morbidity
						*
Matsuo et al 2008	*	*	*	*	**	Neonatal outcomes (incl. respiratory morbidity), maternal complications

						*	*	*
McAlister et al 2013	*	*	*	*	**	NICU admissions		
						*	*	*
Melamed 2013	*	*	*	*	**	NICU admission, respiratory morbidity, TTN, RDS, pneumothorax, 5-min Apgar <7, hypoglycemia, phototherapy		
						*	*	*
Morrison et al. 1995	*	*	*	*	**	NICU admissions with respiratory morbidity		
						*	*	*
Nakashima et al 2014	*	*	*	*	**	NICU admissions, neonatal outcomes (incl. respiratory morbidity)		
						*	*	*
Nir et al. 2012	*	*	*	*	**	NICU admissions		
						*	*	*
Parikh 2014	*	*		*		NICU admission, neonatal mortality, >5 days nursery		
							*	*
Resende et al. 2015	*	*	*	*	**	NICU admissions, neonatal outcomes (incl. respiratory morbidity)		

						*	*	*
Terada 2014	*	*	*	*		Oxygen supplementation, respiratory support		
						*	*	*
Tita 2009	*	*	*	*	**	RDS, NICU admission, hypoglycemia, ventilation, composite adverse event/death		
						*	*	*
Tracy 2007	*	*	*	*	*	NICU admission		
						*	*	*
Vidic 2016	*	*	*	*	*	NICU admission, respiratory distress, APGAR, hypoglycemia		
						*		
Vilchez 2015	*	*	*	*	**	Neonatal, infant, early Mortality		
						*	*	*
Vilchez 2014	*	*	*	*	**	NICU admission, APGAR-score ≤ 6 , surfactant use, antibiotics use, neonatal seizures		

Wilmink 2010	*	*	*	*	**	NICU admission, respiratory diseases, neonatal adverse events		
						*	*	*
Wilmink 2012	*	*	*	*	**	NICU admission		
						*	*	*
Yamazaki 2003		*	*	*		TTN, apnea, hypoglycemia		
						*	*	*
Zanardo 2004A&B	*	*	*	*		Respiratory distress syndrome, transient tachypnea, PPV resuscitation		
						*	*	*
Zandaro 2007	*	*	*	*		Pneumothorax, respiratory morbidity		
						*	*	*

Tabelle 6: Studiencharakteristika

Studie	Studientyp	Setting	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl	SSW	>1 Kaiserschnitt
Alderdice et al. 2005	Kohortenstudie	Nordirland, multizentrisch	2001-2002	2.553	37, 38, 39, 40, 41	Nein
Bailit et al. 2010	Kohortenstudie	USA, multizentrisch	2002-2008	3.959	34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42	Nein
Balchin et al. 2008	Kohortenstudie	England, London, multizentrisch	1988-2000	20.891	37, 38, 39, 40	Nein
Chiossi et al. 2013	Kohortenstudie	USA, multizentrisch, Tita 2009 gleiche Erhebung	1999-2002	14.865	37, 38, 39, 40, 41	Ja
Clark et al. 2009	Kohortenstudie	USA, multizentrisch	2007	1.851	37, 38, ≥ 39	Subgruppen für erster Kaiserschnitt & Wiederholter
Doan et al. 2014	Kohortenstudie	Australien (Queensland), Unizentrisch	1998-2009	14.447	37-38, 39-41	Nein
Farchi et al. 2010	Kohortenstudie	Italien (Lazio), multizentrisch	2003-2005	13.329	37, 38, 39, 40-41	Ja
Finn et al. 2016	Kohortenstudie	Irland (Cork), unizentrisch	2008-2012	4.242	37, 38, 39, 40, 41	Nein
Gawlik et al. 2015	Kohortenstudie	Deutschland (Heidelberg), unizentrisch	2006-2011	503	37, 38-41	Ja

Glavind et al. 2013	RCT	Dänemark, multizentrisch	2009-2011	1.274	38, 39	Nein
Graziosi et al. 1998	Kohortenstudie	Niederlande (Utrecht), unizentrisch	1990-1995	272	37, 38, 39, 40, 41	Nein
Hansen et al. 2008	Kohortenstudie	Dänemark (Aarhus), unizentrisch	1998-2006	2.687	37, 38, 39, 40, 41	Nein
Many et al. 2006	Kohortenstudie	Israel (Tel Aviv), -	-	278	38, 39, 40, 41	Nein
Matsuo et al. 2008	Kohortenstudie	Japan (Osaka), unizentrisch	1994-2005	364	37, 38, ≥39	Nein
McAlister et al. 2013	Kohortenstudie	USA, multizentrisch	2008-2009	4.125	37-38, 39-41	Nein
Melamed et al. 2014	Kohortenstudie	Israel (Tel Aviv), unizentrisch	2010-2011	377	38, 39	≥2 vorherige Kaiserschnitte
Morrison et al. 1995	Kohortenstudie	England (Cambridge), unizentrisch	1985-1993	2.341	37, 38, 39, 40, ≥41	Nein
Nakashima et al. 2014	Kohortenstudie	Japan, unizentrisch	2006-2012	684	37, 38	Nein
Nir et al. 2012	Kohortenstudie	Israel, unizentrisch	2007-2009	1050	37-38, ≥39	Nein
Parikh et al. 2014	Kohortenstudie	USA, multizentrisch	2008-2011	14.613	37, 38, ≥39	Nein
Resende et al. 2014	Kohortenstudie	Portugal, unizentrisch	2003-2013	3.123	37-38, 39-41	Nein
Terada et al. 2014	Kohortenstudie	Japan (Tokyo), unizentrisch	2006-2013	1.936	37, 38, 39-40, 41	Nein
Tita et al. 2009	Kohortenstudie	USA, multizentrisch, siehe	1996-2006	13.258	37, 38, 39, 40, 41,	Ja

		Chiossi 2009			42	
Tracy et al. 2007	Kohortenstudie	Australien, multizentrisch	1999-2002	43.059	37, 38, 39, 40, 41	Nein
Vidic et al. 2016	Kohortenstudie	Slowenien, multizentrisch	2002-2012	7.364	37, 38, 39, 40, ≥41	Nein
Vilchez et al. 2014	Kohortenstudie	USA, multizentrisch, Vilchez 2015 gleiche Erhebung	2004-2008	785.340	37, 38, 39, 40, 41	Ja
Vilchez et al. 2015	Kohortenstudie	USA, multizentrisch, siehe Vilchez 2014	2004-2008	483.052	37, 38, 39, 40, 41	Ja
Wilmink et al. 2010	Kohortenstudie	Niederlande, multizentrisch	2000-2006	20.973	37, 38, 39, 40, 41, 42	Nein
Wilmink et al. 2012	Kohortenstudie	Niederlande, multizentrisch, Zwillingsgeburten	2000-2007	4.557	35, 36, 37, ≥38	Nein
Yamazaki et al. 2003	Kohortenstudie	Japan (Nagaoka), unizentrisch	1998-2000	96	37, 38	Nein
Zanardo et al. 2004, zwei Publikationen	Kohortenstudie	Italien, unizentrisch	1998- 2000	1284	37,38,39-41	Nein
Zanardo et al. 2007	Kohortenstudie	Italien, multizentrisch	2002-2003	9988	37, 38, 39 and 40-41+6	Nein

4.2. Subgruppenanalyse

Nachdem die Volltexte gesichtet waren und der Einschluss festgelegt war, wurden posthoc verschiedene Subgruppen gebildet. Zum einen hatte sich gezeigt, dass die Studien unterschiedliche Zeitpunkte aufführten. Der Großteil der Studien verglich einzelne Wochen miteinander und die Wochen reichten von der 37+0 bis zur 42+6 SSW. Bis auf drei Studien beinhalteten jedoch alle Studien den Vergleich <39 und ≥39 SSW. Nach Rücksprache mit der Koordinierungsstelle wurde festgelegt, alle Ereignisse zwischen 37+0 bis 38+6 SSW zu akkumulieren und mit den akkumulierten Werten ≥39+0 SSW zu vergleichen. Dies war der Hauptvergleich der auch den Empfehlungen der Leitlinien von NICE und RCOG entspricht, die einen Kaiserschnitt erst nach der 38+6 SSW empfehlen.[13, 14] Weiterhin gab es zwei Subgruppen: Studien, die Patientinnen einschlossen, die sowohl vorherige Kaiserschnitte erlebt hatten als auch jene, die noch keinen erlebt hatten, wurden in die Gruppe „elective Caesarean Section (CS)“ eingeschlossen. Die Studien, die Patientinnen untersuchten, die ausschließlich mind. einen vorherigen Kaiserschnitt erlebt hatten, wurden in die Gruppe „repeat elective CS“ eingeschlossen. Hier gab es eine Studie, bei der das Einschlusskriterium war mindestens zwei vorherige Kaiserschnitte gehabt zu haben.[16] Zwei weitere Studien, die nur die 37+0-6 SSW mit der 38+0-6 SSW verglichen (Nakashima et al. 2014, Yamazaki et al. 2003), wurden in einem Frühvergleich dargestellt.[17, 18] Im Zwillingsvergleich wurde die einzige Studie aufgeführt, die ausschließlich Zwillingsgeburten untersuchte (Wilmink et al. 2012).[19] In Tabelle 6 sind die einzelnen Vergleiche mit den analysierten Zeiträumen dargestellt.

Tabelle 7: Vergleichsgruppen

Vergleich	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Hauptvergleich mit Subgruppe „elective CS“ und „elective repeat CS“ Kohortenstudien	37+0 – 38+6	≥39+0
Hauptvergleich RCT	38 (38+1-38+5)	39 (38+6-39+5)
Frühvergleich	37+0 – 6	38+0 – 6
Zwillingsvergleich	Zwillinge 35+0 – 37+6	Zwillinge 38+0 – 41+6

4.3. Patienten

Der Umfang der eingeschlossenen Patienten variierte und beträgt im Median 3.624 (Spannweite: 96 - 785.340, siehe Tabelle 5). Die eingeschlossenen Studien untersuchten überwiegend Geburten ohne Komplikationen und ohne Risikofaktoren sowie Neugeborene mit Fehlbildungen. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patientinnen lag zwischen 30 und 35 Jahren. Nur Chiossi et al. (2013) berichteten von Frauen unter 30 Jahre im Mittel, wobei das Alter mit steigender SSW abnahm (37+0 - 38+6 SSW MW:30,6, 41+0-6 SSW MW:28,1).[10] Neben den vier Studien, die in Japan durchgeführt wurden, wurden alle anderen Studien in den USA, Australien und Europa durchgeführt und schlossen mindestens ca. 50% Patienten mit kaukasischer Herkunft (soweit angegeben). Im Hauptvergleich waren Zwillingsgeburten zumeist ausgeschlossen. Nur eine Studie berichtete von elf

Zwillingsgeburten, die aber mit den 194 Einlingsgeburten gemeinsam ausgewertet wurden.[20] Das Gestationsalter wurde in 13 Studien anhand der letzten Menstruation in Kombination mit Ultraschall bewertet.[8-10, 16, 19, 21-29] In vier Studien wurde das Gestationsalter alleine mit Ultraschall bewertet.[15, 18, 30, 31] Von den achtzehn Studien, die „elective CS“ untersuchten, gaben 13 nähere Angaben zum Verhältnis der Studienpopulation an mit einer ungefähr gleichen Proportion von Frauen mit vorherigem Kaiserschnitt (ca. 50-67%, außer Graziosi et al. 1998 mit 25%). Die ausführlichen Patientencharakteristika sind in Anhang C aufgeführt.

4.4. Interventionen

Die untersuchte Intervention war ein elektiver Kaiserschnitt in der 37+0 bis 38+6 SSW in der Hauptgruppe. In die Auswertung wurden alle Studien einbezogen, die Angaben zu diesem Zeitraum machten, d.h. sowohl Studien die nur die 38+0-6 SSW als auch die 37+0 bis 38+6 SSW auswerteten. Weiterhin wurden die beiden Wochen, sofern sie einzeln berichtet wurden, akkumuliert. Die Intervention der Frühgruppe fand in der 37+0-6 SSW, und in der Zwillingsgruppe 35+0 bis 37+6 SSW statt. Eine besondere Definition des Zeitraumes nutzte Melamed et al. 2014 (37+4 - 38+3 vs. \geq 38+4) Gezählt wurde diese im Hauptvergleich.[16] Die RCT Glavind et al. untersuchte 38 (38+1-38+5) vs. 39 (38+6-39+5) SSW.[15] Eine Studie des Frühvergleich, Yamazaki et al. 2010, nutzte den Zeitraum 37+0-3 vs. 37+4-38+6.

4.5. Kontrollen

Als Kontrollgruppe wurden im Hauptvergleich SSW \geq 39 untersucht, im Frühvergleich 38+0-6 SSW, und im Zwillingsvergleich 38+0 – 41+6 SSW.

4.6. Outcomes

NICU Admission (Einweisung auf die NICU)

19 Studien erhoben das Outcome NICU Admission.[10, 15-17, 19-21, 23, 24, 26, 28, 32-39] Im Hauptvergleich der 37+0 bis 38+6 vs. \geq 39 SSW konnten 16 Studien mit aufgenommen werden. Diese wiederum unterteilten sich in „elective CS“ mit 13 Studien und „repeat elective CS“ mit vier Studien (Clark et al. 2009 hatte beide Gruppen einzeln analysiert). Es zeigte sich ein Relatives Risiko (RR) von 1,78 [95%KI 1,55, 2,06] in der „elective CS“ Gruppe und damit eine um 1,78-fach erhöhtes Risiko in der Interventionsgruppe auf die NICU eingewiesen zu werden.[20, 21, 23, 26, 28, 32-39] Die „Repeat elective CS“ Gruppe zeigt ein RR von 1,60 [95%KI 1,20, 2,14].[10, 16, 24, 33] Die RCT von Glavind et al. 2013 zeigte ein RR von 1,14 [95%KI 0,88, 1,48].[15]

Im Frühvergleich konnte eine Studie zugeordnet werden. Diese zeigte ein RR von 2,01 [95%KI 1,05, 3,84].[17] Die Zwillingsstudie von Wilmlink et al. 2012 zeigte ein RR von 8,65 [95%KI 1,96, 38,27] für die Interventionsgruppe.[19] In allen Gruppen konnten hinsichtlich der NICU Admission ein signifikant erhöhtes RR für einen elektiven Kaiserschnitt bei weniger als 39 Gestationswochen gezeigt werden.

NICU length of stay ≥ 2 days (NICU Verweildauer ≥ 2 Tage)

Die Verweildauer auf der NICU wurde im Hauptvergleich in drei Studien analysiert. Doan et al. 2014 und Finn et al. 2016 wurden gepoolt und es ergab sich ein RR von 1,93 [95%KI 1,52, 2,45].[21, 23] Glavind et al. zeigte ein RR von 1,03 [95%KI 0,67, 1,59].[15]

Neonatal respiratory morbidity (neonatale respiratorische Morbidität (gemäß Studienprotokoll))

Insgesamt wurde das Outcome Respiratory morbidity in 16 Studien erhoben. Dabei wurde das Outcome unterschiedlich definiert, siehe Tabelle 7. Hauptsächlich wurden TTN oder RDS in die Definition miteinbezogen, weiterhin auch Pneumothorax, Beatmung und Sauerstoffzufuhr.

Tabelle 8: Respiratory Morbidity

Studie	Respiratory Morbidity definiert als...
Alderdice et al. 2005	NICU admission mit TTN oder RDS
Balchin et al. 2008	TTN oder RDS
Doan et al. 2014	Neonatal Critical Care Unit (NCCU), die Intensiv- oder Spezialpflege anbietet, mit jeder respiratorischen Diagnose: RDS, TTN, persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), Pneumothorax
Farchi et al. 2010	pulmonary interstitial emphysema/Pneumothorax, TTN, RDS, schwere Asphyxie (Asphyxie und 5-minute Apgar score <7) und andere neonatale respiratorische Probleme, respiratorische Therapie (Sauerstoffzufuhr, nasal CPAP)
Finn et al. 2016	RDS und TTN und continuous positive airway pressure (CPAP)
Glavind et al. 2013	Mechanische Beatmung, 3 oder mehr Tage mit Sauerstoffzufuhr oder CPAP Behandlung während NICU Aufenthalt
Hansen et al. 2008	TTN, RDS oder PPHN
Many et al. 2006	Sauerstoff, Beatmung, Antibiose
Melamed et al. 2014	RDS, TTN, Pneumothorax, CPAP, mechanische Beatmung
Morrison et al. 1995	NICU Admission mit RDS, TTN und Sauerstoffzufuhr
Nakashima et al. 2014	Tachypnoe, Retraktion, Grunzen, Zyanose
Resende et al. 2015	TTN, RDS, Sauerstoff oder Beatmung
Terada et al. 2014	RDS/TTN die Sauerstoffzufuhr oder andere Unterstützung (Beatmung, CPAP) benötigen
Tita et al. 2009	RDS oder TTN
Wilmink et al. 2010	RDS, TTN, Pneumothorax, air leakage, intermittierende Überdruck Beatmung, CPAP, Sauerstoffzufuhr
Yamazaki et al. 2003	TTN oder Apnoe

In der Subgruppe "elective CS" wurden 10 Studien gepoolt. Es ergab sich ein RR von 2,44 [95%KI 2,10, 2,84].[20-23, 25, 27, 28, 31, 37, 40] Die RCT von Glavind et al. 2013 zeigte ein RR von 1,33 [95%KI 0,91, 1,95]. [15] In der Subgruppe "repeat elective CS" wurden drei Studien gepoolt und es ergab sich ein RR von 1.63 [1.44, 1.86][16, 41, 42] Der Frühvergleich führte mit dem Pooling beider Studien zu einem RR von 3,22 [95%KI 1,70, 6,11].[17, 18]

Neonatal RDS (Neonatales respiratorisches Distresssyndrom)

Neun Studien erhoben das Outcome RDS. In der Subgruppe „elective CS“ ergaben sechs davon ein RR von 2.64 [95%CI 2.00, 3.49]. [8, 21, 28, 30, 34, 39] In der Subgruppe „Repeat

elective CS“ wurden zwei Studien gepoolt und ergaben ein RR von 2,36 [95%KI 1,83, 3,05] [10] [16] Wilmlink et al. stellten in ihrer Zwillingstudie ein RR von 11,98 [95%KI 1,52, 94,43] für RDS fest.[19]

TTN (Neonatale vorübergehende Tachypnoe)

Insgesamt erhoben neun Studien TTN. Fünf Studien wurden in der „Elective CS“ Gruppe gepoolt und ergaben ein RR von 2,15 [95%KI 1,75, 2,64] [21, 23] [8, 28, 30] Zwei Studien wurden in der „Repeat elective CS“ Gruppe gepoolt und ergaben ein RR von 1,50 [95%KI 1,27, 1,77] [10] [16]. In der Frühgruppe untersuchten nur Yamazaki et al. 2003 TTN, ein RR von 2,50 [95%KI 0,84, 7,42] wurde ermittelt[18]. Wilmlink et al. 2012 erreichen wiederum ein signifikant erhöhtes RR für das Outcome TTN (4,92 [95%KI 2,46, 9,87]).[19] Wilmlink et al. 2012 zeigten in der Zwillingstudie ein RR von 4,92 [95%KI 2,46, 9,87].[19]

Neonatal Pneumothorax (Neonataler Pneumothorax)

Drei Studien in der Subgruppe „Elective CS“ zeigten ein RR von 3,12 [95%KI 1,60, 6,10]. [21] [30] [29]. In der Subgruppe „Repeat elective CS“ erhob nur eine Studie, Melamed et al. 2014, das Outcome Pneumothorax (RR 0,43 [95%KI 0,03, 6,78]).[16] Wilmlink et al. 2012 zeigten im Zwillingvergleich ein RR von 6,65 [95%KI 0,32, 138,47][19]. Damit kann man nur in der Gruppe „Elective CS“ von einem signifikanten Unterschied sprechen.

Neonatal Resuscitation (Neonatale Wiederbelebung (gemäß Studienprotokoll))

Insgesamt konnten sechs Studien identifiziert werden, die Wiederbelebung untersuchten. Dabei war der Begriff Wiederbelebung unterschiedlich definiert. Doan et al. 2014 sprachen von „positive pressure ventilation, cardiac compression/ resuscitation drugs“[21], Tita et al. 2009 von „cardiopulmonary resuscitation or ventilator support within 24 hours after birth“[42]. Wilmlink et al. definiert in beiden Studien Wiederbelebung als „endotracheal artificial respiration and/or administration of buffers and/or other“[19]. Zanardo et al. 2004 definieren alles als Wiederbelebung von intravenöser oder intratrachealer Pharmakotherapie, Thoraxkompression, Überdruckbeatmung, oropharyngeal suction, Stimulation, Trocknung/Wärmung. Resende et al. 2015 geben keine weitere Definition an.[37, 43]

In der Subgruppe „elective CS“ beträgt das RR für Wiederbelebung 1,17 [95%KI 1,05, 1,30][21, 28, 37, 43] in der Subgruppe „repeat elective CS“ (nur Tita et al. 2009) 2,69 [95%KI 1,75, 4,15].[42] Wilmlink et al. 2012 zeigt im Zwillingvergleich ein RR von 2,66 [95%KI 0,49, 14,51], welches nicht signifikant ist.[19]

Neonatal sepsis (Neonatale Sepsis)

Acht Studien berichten über Sepsis, dabei geben allerdings nur vier Studien den Begriff „Sepsis“ an und nur zwei Studien, beide Wilmlink et al. definieren es als „sepsis, including both clinically suspected patients as well as proven infections with positive cultures“[19, 28]. CHiossi et al. 2013, Bailit et al. 2010 und Resende et al. 2015 definieren es nicht weiter. Finn et al. und Glavind et al. 2013 geben nur Antibiotikagabe an, während Nakashima et al. 2014 Infektion definiert als „the need for antibiotics and an associated serum C-reactive protein level of ≥ 0.25 mg/dL. Blood samples were also collected for culture.“ Melamed et al. 2014 geben Infektionen an, diese werden aber nicht weiter definiert.[10, 16, 37, 44] [15, 17, 19, 28]

In der Gruppe „elective CS“ liegt das RR für Sepsis bei 1,43 [95%KI 0,95, 2,18].[28, 32, 37]

Chiossi et al. 2013 und Melamed et al. 2014 wurden in der Gruppe „repeat elective CS“ gepoolt und erreichten ein RR von 1,64 [95%KI 1,40, 1,93][10, 16]. Die RCT von Glavind et al. 2013 berichtet ein RR von 1,22 [95%KI 0,61, 2,45][15]. Der Frühvergleich zeigt ein RR von 0,75 [95%KI 0,15, 3,71] durch Nakashima et al. 2014[17]. Und der Zwillingsvergleich mit Wilmink et al. 2012 ein RR von 3,11 [95%KI 0,80, 11,99][19].

Neonatal hypoglycemia (Neonatale Hypoglykämie)

Neun Studien berichteten Hypoglykämie des Neugeborenen. Vier in der Gruppe „elective CS“ mit einem RR von 1,48 [95%KI 1,26, 1,74][21, 28, 37, 39] und zwei in der Gruppe „repeat elective CS“ RR 3,75 [95%KI 2,64, 5,32][16, 42]. Auch im Frühvergleich wurden beide Studien gepoolt und ergaben ein RR von 3,02 [95%KI 1,47, 6,20].[17, 18] Die Zwillingsstudie von Wilmink et al 2012 ergab ein RR von 4,70 [95%KI 3,15, 7,01][19].

Neonataler Apgar Score ≤ 3

Es lagen vier Studien mit einem Apgar Score ≤ 3 vor. Für „elective CS“ waren dies Bailit et al. 2010 und Wilmink et al. 2010 mit einem gepoolten RR von 1,58 [95%KI 0,70, 3,56] und für „repeat elective CS“ gab es nur Chiossi et al. 2013 mit einem RR von 2,17 [95%KI 0,83, 5,70][10, 28, 32]. Im Zwillingsvergleich zeigte Wilmink et al 2012 ein RR von 2,66 [95%KI 0,24, 29,33][19]. Die Ergebnisse waren nicht signifikant.

Neonataler Apgar Score ≤ 6

Nur der Hauptvergleich lagen Daten für einen Apgar Score ≤ 6 vor. In der Gruppe „Elective CS“ zeigten drei Studien ein RR von 1,63 [95%KI 1,13, 2,36].[21, 28, 39] und in der Gruppe „Repeat elective CS“ zeigte Melamed et al. 2014 ein RR von 0,32 [0,07, 1,41].[16]

Neonatal hyperbilirubinemia requiring phototherapy (Neonatale Hyperbilirubinämie bedarf Phototherapie)

Sieben Studien erhoben Hyperbilirubinämie. Definiert wurde es in allen Studien als „Hyperbilirubinämie, die einer Phototherapie bedarf“. In der Subgruppe „elective CS“ konnten fünf Studien gepoolt werden, die ein RR von 2,09 [95%KI 1,54, 2,82] ergaben.[21, 28, 34, 37, 39]. In der Gruppe „Repeat elective CS“ konnte nur Melamed et al. 2014 analysiert werden und berichtete ein RR von 0,43 [95%KI 0,16, 1,11].[16] Weiterhin wurde im Frühvergleich Nakashima et al. 2014 einbezogen und berechnete ein RR von 1,22 [95%KI 0,76, 1,94][17]. Damit konnte nur in der Subgruppe „elective CS“ ein signifikantes Ergebnis gezeigt werden.

Neonatal birth weight ≤ 2500 g (Neonatales Geburtsgewicht ≤ 2500 g)

Insgesamt berichteten sechs Studien das Outcome Geburtsgewicht ≤ 2500 g. Für die Subgruppe „Elective CS“ wurden die Studien von Finn et al. 2016 und Wilmink et al. 2010 gepoolt und ergaben ein RR von 3,33 [95%KI 2,63, 4,21].[23, 28] Tita et al. 2009 zeigte in der Subgruppe „Repeat elective CS“ ein RR von 2,45 [95%KI 1,77, 3,38].[42] Auch im Zwillingsvergleich zeigte sich ein signifikant erhöhtes RR von 4,70 [95%KI 3,95, 5,60].[19] Im Frühvergleich konnten beide Studien gepoolt werden, dies ergab ein (nicht signifikant erhöhtes) RR von 1,40 [95%KI 0,48, 4,13].[17, 18]

Neonatal hospitalization ≥ 5 days (Neonatale Hospitalisierung ≥ 5 Tage)

Sechs Studien berichteten von einer Hospitalisierung des Neugeborenen ≥ 5 Tage. Vier Studien wurden in „elective CS“ gepoolt und ergaben ein RR von 1,58 [95%KI 1,03, 2,42]. [28, 36, 37, 39] Tita et al. 2009 zeigte bei „Repeat elective CS“ ein RR von 1,55 [95%KI 1,33, 1,80]. [42] Wilmink et al. 2012 errechnete ein RR von 3,68 [95%KI 3,05, 4,44]. [19]

Neonatal death (Neonataler Tod)

Nur im Hauptvergleich wurden Studien identifiziert, die neonatal death erhoben. Drei Studien in „elective CS“ poolten ein RR von 1,28 [95%KI 0,73, 2,23]. [12, 21, 36] In „repeat elective CS“ konnte nur Chiossi et al. 2013 berücksichtigt werden, da Melamed et al. 2014 keine Ereignisse berichtete. Es ergab sich ein RR von 1,69 [95%KI 0,69, 4,16]. [10, 16] Somit waren die erhöhten RR für neonatal death nicht signifikant.

Maternal death (Maternaler Tod)

Chiossi et al. 2013 berichtet maternal death als Outcome und zeigt ein RR von 0,38 [95%KI 0,04, 3,40]. [10] Glavind et al. 2013 führen maternal death auch als Outcome auf, es gab jedoch keine Todesfälle. [15]

Maternal hysterectomy (Maternale Hysterektomie)

Bailit et al. 2010 berichtet über Hysterektomien und zeigt ein RR von 0,43 [95%KI 0,04, 4,14]. [32] Auch hier wird das Outcome von Glavind et al. 2013 aufgeführt, aber es finden keine Ereignisse statt. [15]

Maternal bleeding needing transfusion/treatment (Maternale Blutung bedarf Transfusion/Behandlung)

In der „repeat elective CS“ berichten zwei Studien über maternal bleeding und zeigen ein RR von 1,21 [95%KI 0,65, 2,24]. [10, 16] Auch Glavind et al. 2013 berichtet maternal bleeding mit RR 0,75 [95%KI 0,32, 1,77]. [15]

Maternal composite adverse events (Maternale unerwünschte Ereignisse)

Maternal composite adverse events wurden in vier Studien erhoben. In Tabelle 8 ist die Definition des jeweiligen Outcomes dargestellt. Trotz der recht unterschiedlichen Definitionen wurde das Outcome maternal composite adverse events mit Absprache der Koordinierungsstelle als ein Outcome – quasi als allgemeine unerwünschte Ereignisse einer Kaiserschnittoperation – zusammengefasst.

Nur Matsuo et al. 2008 berichtet Maternal composite adverse events in der „elective CS“ mit einem RR von 38,50 [95%KI 5,29, 280,15]. [30] Glavind et al. 2013 berichtet ein RR von 0,91 [95%KI 0,65, 1,27]. [15] In der Subgruppe „repeat elective CS“ konnten zwei Studien gepoolt werden, Chiossi et al. 2013 und Melamed et al. 2014, und ergaben ein RR von 0,98 [95%KI 0,48, 2,02]. [10, 16]

Tabelle 9: Maternal composite adverse events

Studie	Maternal composite adverse events
Chiossi et al. 2013	including death, pulmonary edema, cesarean hysterectomy, pelva or abdominal abscess, deep vein thrombosis/pulmonary embolism,

	pneumonia, blood transfusion
Glavind et al. 2013	including death, cesarean hysterectomy, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, uterine incision lateral tear, injury to bowel or bladder, procedural or anaesthesia complications, rupture or dehiscence, bleeding needing treatment, re-operation, antibiotics
Matsuo et al. 2008	including blood loss >2 L, total abdominal hysterectomy, wound dehiscence, severe adhesions, retained gauze, pyelonephritis, deep vein thrombosis, pulmonary edema, postpartum cardiomyopathy, angina attack
Melamed et al. 2014	presence any of the following complications: post partum infectious morbidity, general anesthesia, postpartum hemorrhage (defined subjectively by the surgeon or by a decrease of more than 3 g/dL in post-operative hemoglobin levels), intestinal or bladder laceration, dehiscence or rupture of uterine scar, accidental extension of uterine scar, need for inverted-T incision, cesarean hysterectomy, postpartum relaparotomy, complications of surgical scar, paralytic ileus, admission to intensive care unit, venous thromboembolism or hospitalization for more than 5 days

4.7. Datensynthese der Ergebnisse

Die Datensynthese wurde mithilfe von GRADE durchgeführt. Jeder Vergleich erhielt ein eigenes GRADE Evidence Profile, siehe Abbildungen 3-7. Die Qualitätsbewertung reichte von „very low“ bis „moderate“. Abstufungen in der Qualität lagen hauptsächlich am Studiendesign, einer hohen Heterogenität und dem Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien (Risk of Bias). Die Qualität wurde bei einigen Outcomes aufgewertet, da ein großer Effekt berichtet wurde.

Abbildung 3: GRADE Evidence Profile, Hauptvergleich

Author(s):

Date:

Question: Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks compared to ≥ 39 weeks for neonatal and maternal health

Setting:

Bibliography: . Timing of elective Caesarean Section beyond prematurity for neonatal and maternal health. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neonatal NICU admission - Elective CS												
13	observational studies	not serious	serious ¹	not serious	not serious	none	4370/57767 (7.6%)	3140/62327 (5.0%)	RR 1.78 (1.55 to 2.06)	39 more per 1.000 (from 28 more to 53 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal NICU admission - Repeat elective CS												
4	observational studies	not serious	serious	not serious	not serious	none	821/7188 (11.4%)	705/10134 (7.0%)	RR 1.60 (1.20 to 2.14)	42 more per 1.000 (from 14 more to 79 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal NICU length of stay ≥ 2 days - Elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	171/9288 (1.8%)	241/9401 (2.6%)	RR 1.93 (1.52 to 2.45)	24 more per 1.000 (from 13 more to 37 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal respiratory morbidity - Elective CS												
10	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	publication bias strongly suspected strong association ²	1657/43009 (3.9%)	603/30347 (2.0%)	RR 2.44 (2.10 to 2.84)	29 more per 1.000 (from 22 more to 37 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal respiratory morbidity - Repeat elective CS												
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	661/14607 (4.5%)	395/12344 (3.2%)	RR 1.63 (1.44 to 1.86)	20 more per 1.000 (from 14 more to 28 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal respiratory distress syndrome (RDS) - Elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
6	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	168/23659 (0.7%)	86/20604 (0.4%)	RR 2.64 (2.00 to 3.49)	7 more per 1.000 (from 4 more to 10 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal respiratory distress syndrome (RDS) - Repeat elective CS												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	150/6161 (2.4%)	95/9081 (1.0%)	RR 2.36 (1.83 to 3.05)	14 more per 1.000 (from 9 more to 21 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal transient tachypnea - Elective CS												
5	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	706/22055 (3.2%)	367/18814 (2.0%)	RR 2.15 (1.75 to 2.64)	22 more per 1.000 (from 15 more to 32 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal transient tachypnea - Repeat elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	274/6161 (4.4%)	271/9081 (3.0%)	RR 1.50 (1.27 to 1.77)	15 more per 1.000 (from 8 more to 23 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal pneumothorax - Elective CS												
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	strong association	46/14284 (0.3%)	11/10471 (0.1%)	RR 3.12 (1.60 to 6.10)	2 more per 1.000 (from 1 more to 5 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal pneumothorax - Repeat elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	1/264 (0.4%)	1/113 (0.9%)	RR 0.43 (0.03 to 6.78)	5 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 51 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal resuscitation - Elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	878/22722 (3.9%)	558/16708 (3.3%)	RR 1.17 (1.05 to 1.30)	6 more per 1.000 (from 2 more to 10 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal resuscitation - Repeat elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	51/4737 (1.1%)	34/8506 (0.4%)	RR 2.69 (1.75 to 4.15)	7 more per 1.000 (from 3 more to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal sepsis - Elective CS												
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	68/14792 (0.5%)	42/12327 (0.3%)	RR 1.43 (0.95 to 2.18)	1 more per 1.000 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal sepsis - Repeat elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	300/6161 (4.9%)	276/9081 (3.0%)	RR 1.64 (1.40 to 1.93)	19 more per 1.000 (from 12 more to 28 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal hypoglycemia - Elective CS												
4	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	408/24053 (1.7%)	246/21457 (1.1%)	RR 1.48 (1.26 to 1.74)	6 more per 1.000 (from 3 more to 8 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal hypoglycemia - Repeat elective CS												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	61/2142 (2.8%)	66/8515 (0.8%)	RR 3.75 (2.64 to 5.32)	21 more per 1.000 (from 13 more to 33 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal Apgar score ≤3 - Elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	14/13365 (0.1%)	10/10631 (0.1%)	RR 1.58 (0.70 to 3.56)	1 more per 1.000 (from 0 fewer to 2 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal Apgar score ≤3 - Repeat elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	strong association	10/5897 (0.2%)	7/8968 (0.1%)	RR 2.17 (0.83 to 5.70)	1 more per 1.000 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal Apgar score ≤6 - Elective CS												
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	81/22626 (0.4%)	52/19761 (0.3%)	RR 1.63 (1.13 to 2.36)	2 more per 1.000 (from 0 fewer to 4 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal Apgar score ≤6 - Repeat elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ³	strong association	3/264 (1.1%)	4/113 (3.5%)	RR 0.32 (0.07 to 1.41)	24 fewer per 1.000 (from 15 more to 33 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal hyperbilirubinemia - Elective CS												
5	observational studies	not serious	serious ¹	not serious	not serious	strong association	462/24192 (1.9%)	393/21590 (1.8%)	RR 2.09 (1.54 to 2.82)	20 more per 1.000 (from 10 more to 33 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal hyperbilirubinemia - Repeat elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	strong association	8/264 (3.0%)	8/113 (7.1%)	RR 0.43 (0.16 to 1.11)	40 fewer per 1.000 (from 8 more to 59 fewer)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal birth weight ≤2500g - Elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	341/12504 (2.7%)	95/12314 (0.8%)	RR 3.33 (2.63 to 4.21)	18 more per 1.000 (from 13 more to 25 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal birth weight ≤2500g - Repeat elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	87/4743 (1.8%)	63/8402 (0.7%)	RR 2.45 (1.77 to 3.38)	11 more per 1.000 (from 6 more to 18 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal hospitalisation > 5 days - Elective CS												
4	observational studies	not serious	serious ¹	not serious	not serious	none	1925/19920 (9.7%)	2923/25756 (11.3%)	RR 1.58 (1.03 to 2.42)	66 more per 1.000 (from 3 more to 161 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal hospitalisation > 5 days - Repeat elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	297/4735 (6.3%)	344/8501 (4.0%)	RR 1.55 (1.33 to 1.80)	22 more per 1.000 (from 13 more to 32 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal death - Elective CS												
3	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	192/248967 (0.1%)	154/263145 (0.1%)	RR 1.28 (0.73 to 2.23)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 1 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal death - Repeat elective CS												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	10/6161 (0.2%)	9/9081 (0.1%)	RR 1.69 (0.69 to 4.16)	1 more per 1.000 (from 0 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Maternal death - Repeat elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	1/5897 (0.0%)	4/8968 (0.0%)	RR 0.38 (0.04 to 3.40)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 1 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Maternal bleeding (needing transfusion/treatment) - Repeat elective CS												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	71/6161 (1.2%)	74/9081 (0.8%)	RR 1.21 (0.65 to 2.24)	2 more per 1.000 (from 3 fewer to 10 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Maternal hysterectomy - Elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	1/1492 (0.1%)	3/1928 (0.2%)	RR 0.43 (0.04 to 4.14)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 5 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Maternal hysterectomy - Repeat elective CS												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ³	none	15/6161 (0.2%)	19/9081 (0.2%)	RR 1.20 (0.61 to 2.36)	0 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 3 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Maternal composite adverse events - Elective CS												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	Very serious ³	Strong association	26/129 (20.2%)	1/191 (0.5%)	RR 38.50 (5.29 to 280.15)	196 more per 1.000 (from 22 more to 1000 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Maternal composite adverse events - Repeat elective CS												
2	observational studies	not serious	serious ¹	not serious	not serious	none	139/6161 (2.3%)	125/9081 (1.4%)	RR 0.98 (0.48 to 2.02)	0 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 14 more)	⊕○○○ VERY LOW	

Abbildung 4: GRADE Evidence Profile, Hauptvergleich RCT

Author(s):

Date:

Question: RCT: Elective CS in 37-38 weeks compared to ≥ 39 weeks for neonatal and maternal health

Setting:

Bibliography: . Timing of elective Caesarean Section beyond prematurity for neonatal and maternal health. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RCT: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neonatal NICU admission - Elective CS												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	101/635 (15.9%)	89/637 (14.0%)	RR 1.14 (0.88 to 1.48)	20 more per 1.000 (from 17 fewer to 67 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal NICU length of stay ≥ 2 days - Elective CS												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	39/635 (6.1%)	38/637 (6.0%)	RR 1.03 (0.67 to 1.59)	2 more per 1.000 (from 20 fewer to 35 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal respiratory morbidity - Elective CS												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RCT: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	57/635 (9.0%)	43/637 (6.8%)	RR 1.33 (0.91 to 1.95)	22 more per 1.000 (from 6 fewer to 64 more)	⊕⊕○○ LOW	
Neonatal sepsis - Elective CS												
1	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	serious ²	none	17/635 (2.7%)	14/637 (2.2%)	RR 1.22 (0.61 to 2.45)	5 more per 1.000 (from 9 fewer to 32 more)	⊕⊕○○ LOW	
Maternal death - Elective CS												
1	randomised trials	not serious				none	0/635 (0.0%)	0/637 (0.0%)	not estimable		-	
Maternal bleeding (needing transfusion/treatment) - Elective CS												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	9/636 (1.4%)	12/638 (1.9%)	RR 0.75 (0.32 to 1.77)	5 fewer per 1.000 (from 13 fewer to 14 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
Maternal hysterectomy - Elective CS												

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RCT: Elective CS in 37-38 weeks	≥ 39 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	randomised trials	not serious					0/636 (0.0%)	0/638 (0.0%)	not estimable		-	
Maternal composite adverse events - Elective CS												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ²	none	60/636 (9.4%)	66/638 (10.3%)	RR 0.91 (0.65 to 1.27)	9 fewer per 1.000 (from 28 more to 36 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

1. Personnel and participants not blinded, outcome not blinded
2. large confidence interval

Abbildung 5: Frühvergleich

Author(s):

Date:

Question: Elective CS 37 week compared to 38 weeks for neonatal and maternal health

Setting:

Bibliography: . Timing of elective Caesarean Section beyond prematurity for neonatal and maternal health. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS 37 week	38 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neonatal NICU admission												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	32/390 (8.2%)	12/294 (4.1%)	RR 2.01 (1.05 to 3.84)	41 more per 1.000 (from 2 more to 116 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Neonatal respiratory morbidity												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	42/438 (9.6%)	11/342 (3.2%)	RR 3.22 (1.70 to 6.11)	71 more per 1.000 (from 23 more to 164 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal transient tachypnea												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS 37 week	38 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	10/48 (20.8%)	4/48 (8.3%)	RR 2.50 (0.84 to 7.42)	125 more per 1.000 (from 13 fewer to 535 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal sepsis												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	3/390 (0.8%)	3/294 (1.0%)	RR 0.75 (0.15 to 3.71)	3 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 28 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal hypoglycaemia												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ¹	none	35/438 (8.0%)	9/342 (2.6%)	RR 3.02 (1.47 to 6.20)	53 more per 1.000 (from 12 more to 137 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal hyperbilirubinemia												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	none	42/390 (10.8%)	26/294 (8.8%)	RR 1.22 (0.76 to 1.94)	19 more per 1.000 (from 21 fewer to 83 more)	⊕⊕○○ LOW	

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS 37 week	38 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neonatal birth weight ≤2500g												
2	observational studies	not serious	serious ¹	not serious	serious ¹	none	75/438 (17.1%)	31/342 (9.1%)	RR 1.40 (0.48 to 4.13)	36 more per 1.000 (from 47 fewer to 284 more)	⊕○○○ VERY LOW	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

1. large confidence interval

Abbildung 6: Zwillingsvergleich

Author(s):

Date:

Question: Elective CS in twin pregnancies 35-37 weeks compared to 38-41 weeks for neonatal and maternal health

Setting:

Bibliography: . Timing of elective Caesarean Section beyond prematurity for neonatal and maternal health. Cochrane Database of Systematic Reviews [Year], Issue [Issue].

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS in twin pregnancies 35-37 weeks	38-41 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Neonatal NICU admission												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	13/1378 (0.9%)	2/1834 (0.1%)	RR 8.65 (1.96 to 38.27)	8 more per 1.000 (from 1 more to 41 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal Hospitalization > 5 days												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	359/1378 (26.1%)	130/1834 (7.1%)	RR 3.68 (3.05 to 4.44)	190 more per 1.000 (from 145 more to 244 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	
Apgar score ≤3												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS in twin pregnancies 35-37 weeks	38-41 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	2/1378 (0.1%)	1/1834 (0.1%)	RR 2.66 (0.24 to 29.33)	1 more per 1.000 (from 0 fewer to 15 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal pneumothorax												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	2/1378 (0.1%)	0.0%	RR 6.65 (0.32 to 138.47)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal respiratory distress outcome (RDS)												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	9/1378 (0.7%)	1/1834 (0.1%)	RR 11.98 (1.52 to 94.43)	6 more per 1.000 (from 0 fewer to 51 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal resuscitation												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS in twin pregnancies 35-37 weeks	38-41 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	4/1378 (0.3%)	2/1834 (0.1%)	RR 2.66 (0.49 to 14.51)	2 more per 1.000 (from 1 fewer to 15 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal sepsis												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	7/1378 (0.5%)	3/1834 (0.2%)	RR 3.11 (0.80 to 11.99)	3 more per 1.000 (from 0 fewer to 18 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal transient tachypnea												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	very serious ¹	strong association	37/1378 (2.7%)	10/1834 (0.5%)	RR 4.92 (2.46 to 9.87)	21 more per 1.000 (from 8 more to 48 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Neonatal hypoglycemia												

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Elective CS in twin pregnancies 35-37 weeks	38-41 weeks	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious ¹	strong association	106/1378 (7.7%)	30/1834 (1.6%)	RR 4.70 (3.15 to 7.01)	61 more per 1.000 (from 35 more to 98 more)	⊕⊕○○ LOW	
Low birth weigh (<=2500g)												
1	observational studies	not serious	not serious	not serious	not serious	strong association	491/1378 (35.6%)	139/1834 (7.6%)	RR 4.70 (3.95 to 5.60)	280 more per 1.000 (from 224 more to 349 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

1. large confidence interval

5. Diskussion

Zur Beantwortung der Frage „Welchen Einfluss hat der Zeitpunkt des elektiven Kaiserschnitts außerhalb der Frühgeburtlichkeit (37 + 0 Schwangerschaftswoche (SSW)) auf die maternale und neonatale Gesundheit?“ konnten 33 Publikationen identifiziert werden, die auf 30 Primärstudien beruhen. Dabei handelte es sich bei einer Studie um eine RCT (Glavind et al. 2013) und alle anderen Studien waren Kohortenstudien. Im Hauptvergleich konnten für beide Subgruppen „elective CS“ und „repeat elective CS“ signifikant erhöhte RR in der Interventionsgruppe für folgende Outcomes dargestellt werden: NICU admission, NICU length of stay ≥ 2 days, neonatal respiratory morbidity, neonatal RDS, neonatal TTN, neonatal resuscitation, neonatal hypoglycemia, Neonatal birth weight ≤ 2500 g, neonatal hospitalisation > 5 days. In der Subgruppe „elective CS“ konnten weiterhin für neonatal pneumothorax, neonatal Apgar score ≤ 6 , neonatal hyperbilirubinemia ein signifikant erhöhtes RR festgestellt werden. In der „Repeat elective CS“ Gruppe wurde wiederum ein signifikant erhöhtes RR für Neonatal sepsis erhoben. Die RCT von Glavind et al. aus dem Jahr 2013 lieferte keinerlei signifikante Werte. Man konnte auch insgesamt nur sehr kleine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sehen. Dies mag damit begründbar sein, dass in dem Vergleich den Glavind et al. anstrebte, die Kaiserschnitte in den beiden Gruppen nur maximal elf Tage auseinander lagen, während die Kohortenstudien eine Spanne der 37+0 bis (zum Großteil) 41+6 SSW untersuchen.

Der Frühvergleich beruhte auf zwei Studien, Nakashima et al. 2014 und Yamazaki et al. 2013. Nakashima et al 2014. vergleicht die 37+0-6 mit der 38+0-6 SSW, während Yamazaki et al 2003, die 37+0-3 mit der 37+4-38+6 SSW vergleicht. Yamazaki et al. 2003 hat also einen früheren „späten“ Kaiserschnittzeitpunkt. Dennoch können in den gepoolten Daten der beiden Studien ein signifikant erhöhtes RR in der Interventionsgruppe für neonatal respiratory morbidity und für neonatal hypoglycemia gezeigt werden. Weiterhin zeigt Nakashima et al. 2014 eine signifikant höhere NICU Admission in der Interventionsgruppe.

Auch im Zwillingvergleich konnte Wilmink et al. 2012 signifikant erhöhte RRs bei NICU admissions, neonatal RDS, TTN, neonatal hospitalization > 5 days, neonatal hypoglycemia, neonatal low birth weigh (≤ 2500 g) zeigen. Die Effekte waren hier besonders groß, und brachten auch teilweise sehr weite Konfidenzintervalle mit sich. Dies liegt vermutlich daran, dass der Vergleich schon Kinder vor der „Reife“ (37+0 SSW) einschloss, nämlich ab der 35+0 SSW und es insgesamt kleine Patientenzahlen waren.

Es gab wenige Ergebnisse, die auf einen protektiven Faktor des frühen Kaiserschnitts hindeuteten. Melamed et al. zeigte hinsichtlich neonatal pneumothorax, neonatal hyperbilirubinemia und neonatal Apgar Score ≤ 6 ein RR unter 1. Dies war jedoch nicht signifikant und die Fallzahl (bzw. die Patientenzahl) waren zu gering, um eine Aussage darüber treffen zu können. Hinsichtlich der maternalen Komplikationen zeigte Chiossi et al. 2013 ein RR unter 1 (maternal death). Aber auch dies rührt von sehr geringen Fallzahlen (1 in der Interventionsgruppe, 4 in der Kontrollgruppe). Ebenso erscheint in Bailit et al. 2010 ein RR < 1 bei maternal hysterectomy, welches auch auf kleinen Fallzahlen beruhen kann. Melamed et al. 2014 zeigt bei maternal composite adverse events ein RR von 0,68 [95%KI 0,48, 0,97]. Hier sind die Fallzahlen deutlich höher und anhand des Konfidenzintervalls lässt sich Signifikanz ableiten. Chiossi et al. 2013 und Matsuo et al. 2008 kommen allerdings auf den gegenteiligen Effekt. Hier muss man einräumen, dass die Patientinnen, die Melamed et al. 2014 einschloss, alle bereits

mindestens zwei Kaiserschnitte erlebt hatten. Damit steigt insgesamt das Risiko für Komplikationen.

Die Qualitätsbewertung mit der Newcastle-Ottawa Scale zeigte zwar eine hohe methodische Qualität, jedoch scheint es, als könnte die vollständige Qualität bzw. das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien nicht ausreichend differenziert werden. Durch die besonderen Charakteristika der meisten eingeschlossenen Kohortenstudien, die auf Registerdaten basieren und der Endpunkt zugleich mit Beginn der Studie bzw. Einschluss der Patientinnen zusammentraf, war Punkt 4 „Demonstration that outcome of interest was not present at start of study“ nicht direkt relevant. Um jedoch das Bewertungsinstrument bzw. den Prozess nicht zu modifizieren, bewerteten wir diesen Aspekt für alle Studien positiv (d.h. mit Vergabe eines Sterns). Ein ähnliches Problem ergab sich mit „comparability of cohorts on the basis of the design or analysis“. Hier beantworteten wir den Punkt auch positiv, sobald die Studien für bestimmte bekannte Störvariablen, z.B. Alter oder BMI der Mutter, Geschlecht des Kindes etc. adjustierten, auch wenn wir für die Meta-Analyse absolute Zahlen einschlossen. Damit kann eine Überschätzung der Qualität entstanden sein. Die Schwierigkeit spiegelt die besondere Problematik wider, Kohortenstudien adäquat zu bewerten. Ein im Rahmen des Auftrags geeigneteres Bewertungsinstrument liegt leider bislang nicht vor. Zudem lässt sich das Instrument weniger gut in die Bewertung mit GRADE integrieren, da sich die Bewertung von Risk of Bias besser mit dem Cochrane Risk of Bias Tool ergänzt. Auch hierzu gibt es jedoch keine bessere Alternative. Auch die RCT wies ein hohes Verzerrungspotential auf, was vor allem an der mangelnden Verblindung des Outcome-Assessments lag.

Besonders beim Outcome NICU admission errechnete sich in der Meta-Analyse ein hohes Maß an Heterogenität. Wie oben genannt, fehlt für viele Studien die Beschreibung des Patientenkollektivs. Dennoch erscheinen die Charakteristika, die berichtet wurden, über die Studien recht homogen. Allerdings ist vor allem bei NICU admission auffällig, dass die Studien aus einer Vielzahl verschiedener Länder kommen. Mögliche Landesspezifische Richtlinien und medizinische Ausbildung können zu einem unterschiedlichen Umgang in der Versorgungspraxis führen. Es kann allerdings auch unterschiedliche Praktiken in verschiedenen Krankenhäusern eines Landes geben, Studien, die Daten aus nur einem Zentrum lieferten können dadurch das Verzerrungspotential erhöhen. Auch sind die SSW Angaben unterschiedlich, der Großteil zeigt zwar Ergebnisse für jede Woche von der 37+0 bis zur 41+6, jedoch schlossen manche Studien zum Beispiel Frauen lediglich bis Woche 40+6 ein oder spezifizierten nicht genau bis zu welchem Gestationstag die Patientinnen eingeschlossen wurden.

Möglicherweise sind Risikoschwangerschaften bzw. –geburten zu den frühen Kaiserschnittterminen zugeteilt. Dies lässt sich jedoch nicht aufklären, da die Charakteristika nur selten den SSW zugeteilt sind. Auch reicht der Begriff elektiv von mütterlichem Wunsch bis zu Komplikationen.

Auch können die Outcomes, die je nach Studienprotokoll anders definiert werden, z.B. Respiratory morbidity, unterschiedliche Ergebnisse hervorrufen und ein Pooling wie es hier stattfand, kann zu Über- oder Unterschätzung eines Effekts kommen.

Der Forschungsstand zum Thema Zeitpunkt des elektiven Kaiserschnitts ist gut und regelmäßig werden neue Register ausgewertet. In dieser Arbeit ist ein Kollektiv mit einer sehr hohen Patientenzahl untersucht worden, womit die Ergebnisse dieser Arbeit eine hohe Signifikanz haben. Dennoch gibt es weiteren Bedarf an hochqualitativer Forschung.

Für eine Übertragung auf den deutschen Kontext fehlen Informationen über Richtlinien und Vorgehensweisen zur klinischen Praxis, die in den hier analysierten Studien zu Grunde liegen. Allerdings kann man insgesamt schließen, dass ein elektiver Kaiserschnitt nicht vor der 39+0 SSW erfolgen sollte, da insbesondere neonatale Morbidität mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit auftreten kann.

6. Appendix

Appendix A: Cochrane Risk of Bias Tool

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
Selection bias		
Random sequence generation	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
Performance bias		
Blinding of participants and personnel Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
Detection bias		
Blinding of outcome assessment Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
Attrition bias		
Incomplete outcome data Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
Reporting bias		
Selective reporting	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias.		
Other sources of bias	State any important concerns about bias not addressed in the other domains in the tool. If particular questions/entries were pre-specified in the review's protocol, responses should be provided for each question/entry.	Bias due to problems not covered elsewhere in the table.

Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: S HJG, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.10 (updated March 2011). www.cochrane-handbook.org: The Cochrane Collaboration; 2011.

Appendix B: Newcastle Ottawa Scale

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE

COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
- b) somewhat representative of the average _____ in the community *
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort *
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records) *
- b) structured interview *
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes *
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor) *
- b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific _____ control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment *
- b) record linkage *
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *

b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

a) complete follow up - all subjects accounted for *

b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *

c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost

d) no statement

GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell, The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2014
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

Appendix C: GRADE, Assessing the quality of a body of evidence

Levels of quality of a body of evidence in the GRADE approach	
Underlying methodology	Quality rating
Randomized trials; or double-upgraded observational studies.	High
Downgraded randomized trials; or upgraded observational studies.	Moderate
Double-downgraded randomized trials; or observational studies.	Low
Triple-downgraded randomized trials; or downgraded observational studies; or case series/case reports.	Very low
Factors that may decrease the quality level of a body of evidence	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Limitations in the design and implementation of available studies suggesting high likelihood of bias. 2. Indirectness of evidence (indirect population, intervention, control, outcomes). 3. Unexplained heterogeneity or inconsistency of results (including problems with subgroup analyses). 4. Imprecision of results (wide confidence intervals). 5. High probability of publication bias. 	
Factors that may increase the quality level of a body of evidence	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Large magnitude of effect. 2. All plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results show no effect. 3. Dose-response gradient. 	

Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P and Guyatt GH. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: S HJG, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10 (updated March 2011). www.cochrane-handbook.org. The Cochrane Collaboration; 2011.

Appendix D: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Alderdice 2005	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study (chart-review)</p> <p>Setting: several maternity units, North Ireland</p> <p>Recruitment period: 04.2001 - 03.2002</p>
Participants	<p>Characteristics</p> <p>Women according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37 (37+0-6) n= 208 (neonates = 237)</p> <p>week 38 (38+0-6) n= 897 (neonates = 928)</p> <p>week 39 (39+0-6) n= 1072 (neonates = 1075)</p> <p>week 40 (40+0-6) n= 192 (neonates = 192)</p> <p>week 41 (41+0-6) n= 120 (neonates = 121)</p> <p>Included Patients: 237 / 928 / 1075 / 192 / 121</p> <p>Analysed Patients: 237 / 928 / 1075 / 192 / 121</p> <p>Drop outs: -</p> <p>Women who delivered by ELCS and neonate transmitted to NICU n= 205</p> <p>Reasons for ELCS (in %)</p> <p>repeat CS: 52</p> <p>maternal request: 24</p> <p>breech presentation: 21</p>
Interventions	<p>elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or 41)</p>

Outcomes	Neonatal intensive care unit admission <i>Neonatal outcomes:</i> NICU admission with transient tachypnoea of newborn/respiratory distress syndrome
Notes	

CS = Caesarean section; ELCS = Elective caesarean section; NICU = Neonatal intensive care unit;

Bailit 2010	
Methods	Studytype: retrospective Cohort-Study (chart-review) Setting: 10 institutions, USA Recruitment period: 2002 - 2008
Participants	Exclusion criteria: - multiple pregnancy - nonvertex deliveries - gestational age 34 weeks or 42 weeks - foetus with anomaly - pregnancies complicated by placenta previa or accreta or with a prior uterine scar (cesarean or myomectomy) - missing onset of labor data Characteristics Women with singleton pregnancy: all (week 34 - 42): n= 3959 Maternal age (in years): 30.1, SD: 6.6 delivery BMI: 34.1, SD: 7.6 Ethnicity (in %): Caucasian(white/non-hispanic): 51.0 Black/non-hispanic: 21.2 Hispanic: 16.7

	<p>Asian/Pacific islander: 4.8</p> <p>other: 6.3</p> <p>Nulliparous (in %): 63.9</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> asphyxia, ventilation use, sepsis, NICU length of stay</p> <p><i>Maternal outcomes:</i> hysterectomy</p>
Notes	

BMI = Body mass index; CS = Caesarea section; NICU= Neonatal intensive care unit; SD = Standard deviation

Chioffi 2013	
Methods	<p>Studytype: retrospective analysis of prospective Cohort-Study</p> <p>Setting: 19 academic centers, USA</p> <p>Recruitment period: 1999-2002</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple pregnancy - women in early labor undergoing repeated cesarean delivery - foetus with major congenital anomaly - women whose ultimate choice of a type of delivery could not be reasonably classified - infant <500g <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy and prior cesarean section according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37 (37+0-6)</p>

	<p>n= 1,296</p> <p>Maternal age (years): 30.6, SD: 5.6</p> <p>delivery BMI: 34.1, SD: 7.6</p> <p>Ethnicity (i%):</p> <p>Caucasian: 48.1</p> <p>Black: 22.3</p> <p>Hispanic: 24.3</p> <p>other: 5.3</p> <p>Married (%): 68.4</p> <p>Payer (%):</p> <p>Medicaid or none: 48.7</p> <p>other: 51.3</p> <p>Smoker (%): 11.9</p> <p>Prior CS (%):</p> <p>1: 54.6</p> <p>2: 32.3</p> <p>3 or more: 13.1</p> <p>Maternal disease* (%): 35.1</p> <p>week 38 (38+0-6)</p> <p>n= 4,601</p> <p>Maternal age (years): 30.6, SD: 5.4</p> <p>delivery BMI: 33.2, SD: 6.9</p> <p>Ethnicity (in %):</p> <p>Caucasian: 53.7</p> <p>Black: 18.5</p> <p>Hispanic: 23.2</p> <p>other: 4.6</p> <p>Married (%): 72.6</p>
--	--

	<p>Payer (%):</p> <p>Medicaid or none: 40.0</p> <p>other: 60.0</p> <p>Smoker (%): 11.1</p> <p>Prior CS (%):</p> <p>1: 61.1</p> <p>2: 29.7</p> <p>3 or more: 9.2</p> <p>Maternal disease* (%): 23.8</p> <p>week 39 (39+0-6)</p> <p>n= 6,941</p> <p>Maternal age (years): 29.8, SD: 5.4</p> <p>delivery BMI: 33.6, SD: 6.9</p> <p>Ethnicity (%):</p> <p>Caucasian: 44.6</p> <p>Black: 21.3</p> <p>Hispanic: 29.8</p> <p>other: 4.3</p> <p>Married (%): 65.2</p> <p>Payer (%):</p> <p>Medicaid or none: 50.8</p> <p>other: 49.2</p> <p>Smoker (%): 12.7</p> <p>Prior CS (%):</p> <p>1: 60.5</p> <p>2: 31.8</p> <p>3 or more: 7.7</p> <p>Maternal disease* (%): 19.9</p>
--	---

week 40 (40+0-6)

n= 1,492

Maternal age (years): 28.7, SD: 5.8

delivery BMI: 33.8, SD: 6.7

Ethnicity (%):

Caucasian: 32.9

Black: 25.9

Hispanic: 36.2

other: 5.0

Married: 57.6

Payer:

Medicaid or none: 62.7

other: 37.3

Smoker (%): 12.2

Prior CS:

1: 72.6

2: 22.2

3 or more: 5.2

Maternal disease*: 13.8

week 41 (41+0-6)

n= 535

Maternal age (years): 28.1, SD: 5.9

delivery BMI: 34.5, SD: 6.6

Ethnicity (%):

Caucasian: 23.7

Black: 25.8

Hispanic: 44.3

other: 6.2

	<p>Married (%): 53.1</p> <p>Payer (%):</p> <p>Medicaid or none: 76.3</p> <p>other: 23.7</p> <p>Smoker (%): 10.1</p> <p>Prior CS %):</p> <p>1: 80.6</p> <p>2: 16.4</p> <p>3 or more: 3.0</p> <p>Maternal disease* (%): 10.1</p> <p>Included Patients: 1,296 / 4,601 / 6,941 / 1,492 / 535</p> <p>Analysed Patients: 1,296 / 4,601 / 6,941 / 1,492 / 535</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or 41)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> death, respiratory distress syndrome, transient tachypnea, sepsis, seizure, 5min Apgar score 3 or less</p> <p><i>Maternal outcomes:</i> death, blood transfusion, composite outcome (including death, pulmonary edema, cesarean hysterectomy, pelva or abdominal abscess, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, pneumonia, blood transfusion)</p>
Notes	<p>* Asthma, diabetes, pregestational chronic hypertension with medication, seizure disorder, thyroid disease, renal disease, connective tissue disease</p> <p>maternal outcomes reported</p>

BMI = Body mass index; CS = Caesarean section; SD = Standard deviation

Clark 2009	
Methods	<p>Studytype: Prospective observational study</p> <p>Setting: 27 hospitals within the Hospital Corporation of America system</p> <p>Recruitment period: 01.05.2007 - 31.07.2007</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <p>-delivery before gestation age 37</p> <p>Characteristics</p> <p>Women according to gestational week at delivery:</p> <p>Week 37 (37+0-6)</p> <p>Elective repeat cesareans: 105</p> <p>Elective primary cesareans: 24</p> <p>Week 38 (38+0-6)</p> <p>Elective repeat cesarean: 696</p> <p>Elective primary cesarean: 97</p> <p>Week 39+</p> <p>Elective repeat cesarean: 776</p> <p>Elective primary cesarean: 153</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission</p> <p><i>Neonatal Outcomes:</i> weight of newborn, initial or subsequent admission to a newborn special care unit (defined as any unit other than the normal newborn unit), and length of newborn stay in the special care unit</p> <p><i>Maternal Outcomes:</i> initial cervical dilatation, initial blood pressure for women with hypertensive disease as the indication for delivery, agent used for induction, length of labor, route of delivery</p>
Notes	

CS = Caesarean section

Doan 2014	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study (chart-review)</p> <p>Setting: Mater Mothers' Hospitals, Australia Queensland</p> <p>Recruitment period: 1998-2009</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple pregnancy - women with pregnancy conditions (HIV/AIDS, autoimmune disease, hypertension, diabetes) - neonates with congenital anomalies and stillbirths <p>Characteristics</p> <p>Women according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37-38 (37 - 38+0-6)</p> <p>n= 8657</p> <p>Maternal age (in years): 32.8</p> <p>delivery BMI (in %):</p> <p>Underweight (<18.5 kg/m²): 4.97 Normal (18.5–24.9 kg/m²): 52.64</p> <p>Overweight (25–29.9 kg/m²): 20.68 Obese (≥30 kg/m²): 13.85 Unknown: 7.87</p> <p>Ethnicity (in %):</p> <p>Caucasian: 91.31 Indigenous: 0.66 Asian: 4.89 Other: 3.14</p> <p>Marital status (in %):</p> <p>Married/living together: 95.82 Single: 3.12 Seperated/Divorced/Widowed: 1.05</p> <p>Socio-economic status (in %):</p> <p>Quintile 1: 5.59 Quintile 2: 2.58</p>

<p> Quintile 3: 7.72 Quintile 4: 28.72 Quintile 5: 55.40 Private insurance (in %): 75.87 Smoker (in %): 7.21 Nulliparous (in %): 29.28 Primary CS (in %): 45.82 Indication for CS (in %): Fetal: 1.64 Abnormal presentation: 11.40 Previous CS: 53.77 Previous poor obstetric history: 1.33 Obstetric complication: 7.18 Maternal request: 14.49 Maternal comorbidity: 6.86 Unknown: 0.09 Other: 3.23 Assisted reproductive technology (in %): 9.8 General anesthesia (in %): 2.24 Baby gender male (in %): 51.62 Birth weight (in g): 3350 week 39-41 (39 - 41+0-6) n= 5790 Maternal age (in years): 32.2 delivery BMI (in %): Underweight (<18.5 kg/m²): 4.3 Normal (18.5–24.9 kg/m²): 53.49 Overweight (25–29.9 kg/m²): 20.45 Obese (≥30 kg/m²): 13.16 Unknown: 8.60 Ethnicity (in %): Caucasian: 89.34 Indigenous: 1.09 Asian: 5.51 </p>

	<p>Other: 4.06</p> <p>Marital status (in %):</p> <p>Married/living together: 94.46</p> <p>Single: 4.72</p> <p>Seperated/Divorced/Widowed: 0.82</p> <p>Socio-economic status (in %):</p> <p>Quintile 1: 5.98</p> <p>Quintile 2: 2.09</p> <p>Quintile 3: 7.95</p> <p>Quintile 4: 28.62</p> <p>Quintile 5: 55.35</p> <p>Private insurance (in %): 64.37</p> <p>Smoker (in %): 8.49</p> <p>Nulliparous (in %): 32.83</p> <p>Primary CS (in %): 46.93</p> <p>Indication for CS (in %):</p> <p>Fetal: 1.02</p> <p>Abnormal presentation: 15.08</p> <p>Previous CS: 52.68</p> <p>Previous poor obstetric history: 1.23</p> <p>Obstetric complication: 5.98</p> <p>Maternal request: 14.75</p> <p>Maternal comorbidity: 4.87</p> <p>Unknown: 0.03</p> <p>Other: 4.37</p> <p>Assisted reproductive technology (in %): 6.61</p> <p>General anesthesia (in %): 1.43</p> <p>Baby gender male (in %): 50.52</p> <p>Birth weight (in g): 3539</p> <p>Included Patients: 8657/5790</p> <p>Analysed Patients: 8657/5790</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 + 38 or

	39 - 41)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission (NCCU Neonatal critical care unit) \geq1day</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> death, respiratory distress syndrome, transient tachypnea, pneumothorax, jaundice requiring phototherapy, hypoglycaemia, 5min Apgar score <7, , resuscitation (positive pressure ventilation, cardiac compression/ resuscitation drugs), serious respiratory morbidity (admission to the Neonatal Critical Care Unit (NCCU), either intensive or special care, with respiratory morbidity and receiving assisted ventilation via mechanical ventilation and/or CPAP for ≥ 4 h), birth weight</p>
Notes	

AIDS = Acquired immunodeficiency syndrome; BMI = Body mass index; CPAP = Continuous positive airway pressure; CS = Caesarean section; HIV = human immunodeficiency virus

Farchi 2010	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study (chart-review)</p> <p>Setting: several hospitals, Italy Lazio region</p> <p>Recruitment period: 2003-2005</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - women with chronic and pregnancy-related diseases - neonates with congenital anomalies and intrauterine fetal growth retardation <p>Characteristics</p> <p>Women with prior CS according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37 (37+0-6) n= 2139</p> <p>week 38 (38+0-6) n= 7467</p> <p>week 39 (39+0-6) n= 672</p>

	<p>week 40 + 41 (40 - 41 +0-6)</p> <p>n= 3051</p> <p>Included Patients: 2139 / 7467 / 672 / 3051</p> <p>Analysed Patients: 2139 / 7467 / 672 / 3051</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40+41)
Outcomes	<i>Neonatal Outcomes:</i> Neonatal respiratory morbidity (pulmonary interstitial emphysema/pneumothorax, transient tachypnoea, respiratory distress syndrome, severe asphyxia (asphyxia and 5-minute Apgar score <7) and other neonatal respiratory problems, and respiratory therapy (need for oxygen and nasal continuous positive airway pressure))
Notes	

CS = Caesarean section

Finn 2016	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study</p> <p>Setting: Cork university maternity hospital, Ireland</p> <p>Recruitment period: 08-2008 - 07.2012</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple pregnancy - foetal congenital abnormalities - delivery took place earlier than planned - Pregnancies warranted early or immediate delivery due to maternal medical or obstretic complications <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37 (37+0-6)</p> <p>n= 55</p>

	<p>Maternal age (in years): 33.1, SD: 4.5</p> <p>Private health insurance (in %): 41.8</p> <p>Parity (in %):</p> <p>0: 12.7</p> <p>1: 38.2</p> <p>2: 25.5</p> <p>3 or more: 23.6</p> <p>Infant sex (male in %): 45.5</p> <p>Birth weight (in g): 3034, SD: 419</p> <p>Apgar score 1 min: median 9 range 3</p> <p>Apgar score 5 min: median 10 range 1</p> <p>Age at admission to NICU (in h): 13.8 +/- 32.9</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>Previous CS: 67.3</p> <p>Prior obstetric complication: 7.3</p> <p>Transverse lie: 25.5</p> <p>Maternal disease**: 10.9</p> <p>Maternal request: 0</p> <p>Macrosomia (>4.5kg): 0</p> <p>week 38 (38+0-6)</p> <p>n= 576</p> <p>Maternal age (in years): 34.5, SD: 4.6</p> <p>Private health insurance (in %): 53.3</p> <p>Parity (in %):</p> <p>0: 12.3</p> <p>1: 37.5</p> <p>2: 30.2</p> <p>3 or more: 20.0</p>
--	---

	<p>Infant sex (male in %): 46.4</p> <p>Birth weight (in g): 3370, SD: 465</p> <p>Apgar score 1 min: median 9 range 7</p> <p>Apgar score 5 min: median 10 range 3</p> <p>Age at admission to NICU (in h): 20.0 +/- 30.2</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>Previous CS: 76.7</p> <p>Prior obstetric complication: 3.1</p> <p>Transverse lie: 11.8</p> <p>Maternal disease**: 7.8</p> <p>Maternal request: 1.2</p> <p>Macrosomia (>4.5kg): 0</p> <p>week 39 (39+0-6)</p> <p>n= 2872</p> <p>Maternal age (in years): 33.6, SD: 4.5</p> <p>Private health insurance (in %): 43.0</p> <p>Parity (in %):</p> <p>0: 14.8</p> <p>1: 46.2</p> <p>2: 28.3</p> <p>3 or more: 10.7</p> <p>Infant sex (male in %): 50.9</p> <p>Birth weight (in g): 3549, SD: 430</p> <p>Apgar score 1 min: median 9 range 9 Apgar score 5 min: median 10 range 5</p> <p>Age at admission to NICU (in h): 21.8 +/- 32.6</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>Previous CS: 74.6</p> <p>Prior obstetric complication: 4.6</p>
--	--

	<p>Transverse lie: 17.2</p> <p>Maternal disease**: 2.7</p> <p>Maternal request: 1.2</p> <p>Macrosomia (>4.5kg): 0.6</p> <p>week 40 (40+0-6)</p> <p>n= 503</p> <p>Maternal age (in years): 33.2, SD: 4.6</p> <p>Private health insurance (in %): 37.8</p> <p>Parity (in %):</p> <p>0: 17.3</p> <p>1: 56.3</p> <p>2: 20.1</p> <p>3 or more: 6.3</p> <p>Infant sex (male in %): 51.1</p> <p>Birth weight (in g): 3640, SD: 443</p> <p>Apgar score 1 min: median 9 range 7</p> <p>Apgar score 5 min: median 10 range 2</p> <p>Age at admission to NICU (in h): 24.5 +/- 36.8</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>Previous CS: 73.0</p> <p>Prior obstetric complication: 3.0</p> <p>Transverse lie: 18.3</p> <p>Maternal disease**: 2.2</p> <p>Maternal request: 1.0</p> <p>Macrosomia (>4.5kg): 1.6</p> <p>week 41 (41+0-6)</p> <p>n= 236</p> <p>Maternal age (in years): 32.6, SD: 4.6</p>
--	--

	<p>Private health insurance (in %): 27.1</p> <p>Parity (in %):</p> <p>0: 8.1</p> <p>1: 80.1</p> <p>2: 10.6</p> <p>3 or more: 1.2</p> <p>Infant sex (male in %): 52.1</p> <p>Birth weight (in g): 3903, SD: 485</p> <p>Apgar score 1 min: median 9 range 4</p> <p>Apgar score 1 min: median 10 range 1</p> <p>Age at admission to NICU (in h): 23.4 +/- 23.7</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>Previous CS: 86.4</p> <p>Prior obstetric complication: 1.3</p> <p>Transverse lie: 9.31</p> <p>Maternal disease**: 0.4</p> <p>Maternal request: 0.0</p> <p>Macrosomia (>4.5kg): 2.1</p> <p>Included Patients: 55 / 576 / 2872 / 503 / 236</p> <p>Analysed Patients: 55 / 576 / 2872 / 503 / 236</p> <p>Drop outs: -</p>
<p>Interventions</p> <p>Outcomes</p>	<p>elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or 41)</p> <p>Neonatal intensive care unit admission,</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> length of stay in NICU $\geq 2d$, respiratory distress syndrome, transient tachypnea, composite outcome (hypoglycaemia, jaundice, sepsis, 1min Apgar score <7), antibiotics received</p> <p>And all as a composite</p> <p>birth weight</p>

Notes	<p>*More than one indication possible</p> <p>** placenta praevia, back/pelvis problems and fibroids</p> <p>respiratory distress syndrome, transient tachypnea, mechanical ventilation, CPAP reported as one (respiratory outcome)</p> <p>hypoglycaemia, jaundice, sepsis, 1min Apgar score <7 reported as one (other outcome)</p>
--------------	--

CS = Caesarean section; CPAP = Continuous positive airway pressure; NICU = Neonatal intensive care unit; SD = Standard deviation

Gawlik 2015	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study (Chart-review)</p> <p>Setting: Heidelberg University Hospital, Germany</p> <p>Recruitment period: 01.2006 - 12.2011</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple pregnancy - foetus with major congenital anomaly - women with other medical or obstretical conditions that would warrant early or immediate delivery or influence foetal post-partum performance - pre-gestational diabetes - women with onset of labor <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy and prior casarean section according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37 (37+0-6)</p> <p>n= 226</p> <p>Maternal age (in years): 32.88, SD: 5.49</p> <p>week 38-41 (41+0-6)</p> <p>n =277</p> <p>Maternal age (in years): 33.5, SD: 5.1</p>

	Drop-Outs: n=14 excluded because of missing values
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38-41)
Outcomes	Neonatal intensive care unit admission, <i>Neonatal Outcomes:</i> birth weight, Apgar Score at 1', 5' and 10'
Notes	

SD = Standard deviation; CS = Caesarean sectio

Glavind 2013	
Methods	<p>Studytype: RCT (open-label)</p> <p>Setting: Seven hospitals with neonatal department, Denmark</p> <p>Recruitment period: 03.2009 - 06.2011</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - age < 18 years - language difficulties requiring interpreter - estimated risk of CS being undertaken before 39+5 weeks - Women with: placenta praevia, high blood pressure, elevated level of liver enzymes, type 1 diabetes/gestational diabetes - any fetal condition warranting delivery before 39+5 weeks <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy according to gestational week at delivery:</p> <p>week 38 (38+1-38+5)</p> <p>n= 636</p> <p>Maternal age (in years): 32.1, SD: 4.4</p> <p>BMI ≥ 30 (in %): 16.8</p> <p>Smoker (in %): 10</p> <p>Nulliparous (in %): 19.8</p>

	<p>Previous CS (in %):</p> <p>0: 39.8</p> <p>≥1: 60.2</p> <p>Previous VB (in %):</p> <p>0: 67.0</p> <p>≥1: 33.0</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>≥2 Previous CS: 20.1</p> <p>Transverse lie: 17.9</p> <p>Maternal disease**: 8.5</p> <p>Previously complicated birth: 12.3</p> <p>Maternal request: 41.2</p> <p>week 39 (38+6-39+5)</p> <p>n= 638</p> <p>Maternal age (in years): 31.6, SD: 4.6</p> <p>BMI ≥ 30 (in %): 17.4</p> <p>Smoker (in %): 13</p> <p>Nulliparous (in %): 18.3</p> <p>Previous CS (in %):</p> <p>0: 40.0</p> <p>≥1: 60.0</p> <p>Previous VB (in %):</p> <p>0: 66.0</p> <p>≥1: 34.0</p> <p>Indication for CS (in %)*:</p> <p>≥2 Previous CS: 16.0</p> <p>Transverse lie: 14.1</p> <p>Maternal disease**: 8.9</p>
--	---

	<p>Previously complicated birth: 13.0</p> <p>Maternal request: 48.0</p> <p>Randomized mothers: 636/638</p> <p>Analysed mothers: 636/638</p> <p>Analysed neonates: 635/637</p> <p>Drop outs: 1/1 in neonates (stillbirth)</p>
Interventions	<p>Intervention: Elective CS at 38+3 gestational week</p> <p>Control: Elective CS at 39+3 gestational week</p>
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission (within 48 hours and within 7 days of delivery)</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> length of stay in NICU ≥ 2d, any respiratory morbidity, serious respiratory morbidity, treated hypoglycaemia, 1min Apgar score ≤ 7, 5min Apgar score ≤ 7, antibiotics, birth weight</p> <p>Maternal outcomes: Maternal bleeding needing treatment or transfusion</p> <p><i>Maternal composite outcome</i> (including death, cesarean hysterectomy, deep vein thrombosis/pulmonary embolism, uterine incision lateral tear, injury to bowel or bladder, procedural or anaesthesia complications, rupture or dehiscence, bleeding needing treatment, re-operation, antibiotics)</p>
Notes	maternal outcomes reported

BMI = Body mass index; CS = Caesarean section; NICU = Neonatal intensive care unit; RCT = Randomized Controlled Trial; SD = Standard deviation; VB = Vaginal birth

Graziosi 1998	
Methods	<p>Studytype: Retrospective cohort-study</p> <p>Setting: Academisch Ziekenhuis Utrecht (AZU), Utrecht, Netherlands</p> <p>Recruitment period: 1990-1995</p>
Participants	Characteristics

	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - complications: preeclampsia, fetal distress, bleeding placenta previa, congenital anomalies and maternal diseases such as diabetes. - the Caesarean section so could have taken place without problems at any desired time in the full-term periods. <p>Time of Elective caesarean section:</p> <p>< 39 weeks: 137 (50%)</p> <p>≥ 39 weeks: 135 (50%)</p> <p>Reason for elective cesarean section; < 39 weeks vs. ≥ 39 weeks [n]:</p> <p>Breech presentation: 31/ 29 repeated caesarean section: 24/ 25 obstetric prehistory: 24/ 25 cephalopelvine disproportion: 19/ 22 illness of the mother: 8/ 9 placenta previa: 9/ 5 fetal transverse position: 4/2 others: 18/18</p> <p>Included Patients: 272</p> <p>Analysed Patients: 272</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37, 38, 39, 40 ≥41)
Outcomes	<p>Neonatal intensive Care Unit Admission:</p> <p><i>Neonatal Outcomes:</i> Neonatal morbidity (respiratory morbidity, phototherapy) is defined as morbidity that required NICU admission. Therefore we used the sum of these two outcomes as number of NICU admissions</p> <p>Respiratory morbidity, Phototherapy, days spent in NICU</p>
Notes	

CS = Caesarean section NICU = Neonatal intensive care unit

Hansen 2008

Methods	<p>Studytype: prospective Cohort-Study (Chart-review)</p> <p>Setting: Aarhus University hospital, Denmark</p> <p>Recruitment period: 01.1998 - 12.2006</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - Pregnancies associated with intrauterine growth retardation, diabetes, pre-eclampsia, hypertension - neonates with congenital malformations <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy at delivery:</p> <p>Maternal age <35y (in %): 83.1</p> <p>BMI (in %)</p> <p>BMI <24: 59.2</p> <p>BMI ≥ 25: 21,54</p> <p>Missing: 18.26</p> <p>Delivered by CS (in %): 7.8</p> <p>Smoker (>0 cigarettes/day in %): 10.24</p> <p>Missing: 18.98</p> <p>Alcohol intake in pregnancy (>1 units/week in %): 11.59</p> <p>Missing: 20.44</p> <p>Parity (in %):</p> <p>0: 48.67</p> <p>≥1: 51.31</p> <p>Marital status (in %):</p> <p>Married/living together: 74.67</p> <p>Single: 2.8</p> <p>Missing: 22.53</p> <p>No of years of schooling (in %):</p> <p>≥10: 71.28</p> <p><10: 5.75</p> <p>Missing: 22.97</p> <p>Elective CS:</p> <p>Included Patients: 261 / 1173 / 1074 / 132 / 47</p> <p>Analysed Patients: 261 / 1173 / 1074 / 132 / 47</p>

	Drop outs: -
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or 41)
Outcomes	<i>Neonatal Outcomes:</i> Neonatal respiratory morbidity (any respiratory distress, transient tachypnoea, persistent pulmonary hypertension), serious respiratory morbidity (≥ 3 days continuous oxygen supplementation, nasal CPAP, any period of mechanical ventilation)
Notes	

BMI = Body mass index; CPAP = Continuous positive airway pressure; CS = Caesarean section

Many 2006	
Methods	Studytype: Prospective Cohort-Study Setting: Tel Aviv, Israel Recruitment period: -
Participants	Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - women delivered before or after booked date - no documentation of first semester ultrasound Characteristics Women with singleton pregnancy at delivery: Maternal age (in years): 32.1, SD:5 Number of children: 1.2, SD:1 Elective CS: Included Patients: 62 / 128 / 70 / 18 Analysed Patients: 62 / 128 / 70 / 18 Drop outs: -
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (38 or 39 or 40 or 41)

Outcomes	<i>Neonatal Outcomes:</i> Neonatal respiratory morbidity (oxygen supplementation, ventilation, antibiotics)
Notes	

CS = Caesarean section; SD = Standard deviation

Matuso 2008	
Methods	<p>Studytype: prospective Cohort-Study</p> <p>Setting: Osaka University Hospital, Japan</p> <p>Recruitment period: 01.1994-12.2005</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <p>Characteristics</p> <p>Women at delivery:</p> <p>Reasons for ELCS (in %):</p> <p>Previous CS: 51.1</p> <p>Breech presentation: 23.9</p> <p>Placenta Previa: 11.3</p> <p>Included Patients: 118 / 224 / 22</p> <p>Analysed Patients: 103 / 191 / 15</p> <p>Drop outs: 15 / 33 / 7 (CS done before scheduled date)</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or ≥39)
Outcomes	<p><i>Neonatal outcomes:</i> Respiratory distress syndrome, transient tachycardia of the newborn, neonatal other (including hypocalcemia, transient hyperbilirubinemia, pneumothorax, neonatal infection (antibiotics), transient thrombocytopenia, hypoglycemia)</p> <p><i>Maternal outcomes:</i> maternal sever ecomplications (including blood loss >2 L, total abdominal hysterectomy, wound dehiscence, severe adhesions, retained gauze, pyelonephritis, deep vein thrombosis, pulmonary edema, postpartum cardiomyopathy, angina attack)</p>

Notes	maternal outcomes reported
--------------	----------------------------

CS = Caesarea section; ELCS = Elective caesarea section

McAlister 2013	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study (Secondary analysis)</p> <p>Setting: 16 hospitals, USA southwest</p> <p>Recruitment period: 2008-2009</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - neonates born <37 and >41 weeks - neonates with major birth anomalies <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy at delivery:</p> <p>Maternal age range: 12-55</p> <p>Ethnicity (in%):</p> <p>White: 23.6</p> <p>Black: 18.1</p> <p>Hispanic: 50</p> <p>Marital status</p> <p>Married(in %): 52.2</p> <p>Highest education (in %):</p> <p>Graduation Equivalency Diploma/High school: 43</p> <p>Baccalaureate: 13</p> <p>Payer (in %):</p> <p>Private: 42</p> <p>Medicaid: 35.7</p> <p>Self-pay: 21.8</p> <p>Elective CS:</p> <p>Included Patients: 1579 / 2546</p> <p>Analysed Patients: 1579 / 2546</p> <p>Drop outs: -</p>

Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37-38 vs 39-41)
Outcomes	Neonatal Intensive Care Unit Admission
Notes	

CS = Caesarean section

Melamed 2014	
Methods	<p>Studytype: retrospective cohort study</p> <p>Setting: Medical center in Tel Aviv, Israel</p> <p>Recruitment period: 2010-2011</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> -placenta previa -suspected placenta accrete -maternal cardiac -renal or lung disease -major fetal anomalies -cases scheduled for CS prior to 37+4 weeks <p>Characteristics:</p> <p>Women with two or more cesareans who were scheduled for a repeat planned CS in a single tertiary medical center</p> <p>Week 38 (37+4 - 38+3)</p> <p>n = 264</p> <p>Maternal age (years): 35.0 SD: 3.7</p> <p>Maternal age (>35 years) (in%): 126 (47.7)</p> <p>Gravidy (median (interquartile range)): 4 (3-5)</p> <p>Parity (median (interquartile range)): 2 (2-3)</p> <p>Scheduled gestational age for planned CS (weeks) (mean, SD): 38.0 SD 0.3</p> <p>Pregestational diabetes (total (in%)): 7 (2.7)</p>

	<p>Chronic hypertension (total (in%)): 3(1.1)</p> <p>Preeclampsia (total (in%)): 8 (3.0)</p> <p>FGR (510th centile): 3 (1.1)</p> <p>Number of previous CS (median (interquartile range)): 2 (2-2)</p> <p>2: 206 (78.0)</p> <p>3: 51 (19.3)</p> <p>>3: 7 (2.7)</p> <p>Week 39 (>= 38+4)</p> <p>n = 113</p> <p>Maternal age (years): 35.1 SD: 3.3</p> <p>Maternal age (>35 years) (in%): 52 (46.0)</p> <p>Gravidy (median (interquartile range)): 4 (3-5)</p> <p>Parity (median (interquartile range)): 2 (2-3)</p> <p>Scheduled gestational age for planned CS (weeks) (mean, SD): 38.9 SD 0.3</p> <p>Pregestational diabetes (total (in%)): 2 (1.8)</p> <p>Chronic hypertension (total (in%)): 1 (0.9)</p> <p>Preeclampsia (total (in%)): 0 (0.0)</p> <p>FGR (510th centile): 2 (1.8)</p> <p>Number of previous CS (median (interquartile range)): 2 (2-2)</p> <p>2: 90 (79.6)</p> <p>3: 17 (15.0)</p> <p>>3: 6 (5.3)</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (38 or 39)
Outcomes	<p>Neonatal Intensive Care Unit Admission</p> <p><i>Neonatal Outcomes:</i> Neonatal respiratory morbidity (respiratory distress syndrome (RDS), transient tachypnea of the newborn (TTN), pneumothorax, need for continuous positive airway pressure (CPAP) or mechanical ventilation) and Neonatal composite adverse outcome (perinatal mortality, neonatal respiratory morbidity, 5-min Apgar score55, umbilical cord</p>

	<p>arterial pH 7.0, admission to NICU, birth trauma, infectious morbidity, hypoglycemia or jaundice requiring phototherapy)</p> <p><i>Maternal Outcomes:</i> Maternal infectious morbidity (presence of postpartum fever (above 38.0 C, not within the first 24 h after birth), endometritis or any surgical site infection) and Maternal composite adverse outcome (presence any of the following complications: post partum infectious morbidity, general anesthesia, postpartum hemorrhage (defined subjectively by the surgeon or by a decrease of more than 3 g/dL in post-operative hemoglobin levels), intestinal or bladder laceration, dehiscence or rupture of uterine scar, accidental extension of uterine scar, need for inverted-T incision, cesarean hysterectomy, postpartum relaparotomy, complications of surgical scar, paralytic ileus, admission to intensive care unit, venous thromboembolism or hospitalization for more than 5 days)</p>
Notes	

CS = Caesarea section; FGR = Fetal growth restriction; SD = Standard deviation

Morrison 1995	
Methods	<p>Studytype: prospective Cohort-Study</p> <p>Setting: Rosie Maternity Hospital Cambridge, England</p> <p>Recruitment period: 01.1985 - 12.1993</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <p>- Infants with any evidence of infection including pneumonia or meconium aspiration syndrome</p> <p>Characteristics</p> <p>Deliveries according to gestational week</p> <p>Elective CS:</p> <p>Included Patients: 366 / 1063 / 505 / 243 / 164</p> <p>Analysed Patients: 366 / 1063 / 505 / 243 / 164</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	<p>elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or ≥41)</p>

Outcomes	Neonatal Intensive Care Unit Admission with respiratory morbidity (RDS, TTN and oxygen supplementation)
Notes	The diagnosis of neonatal respiratory morbidity was established on the basis of characteristic clinical signs which included grunting, nasal flaring, retraction, tachypnoea and poor air entry, the radiographic features of either TTN (Avery et al. 1966) or the reticulogranular pattern of RDS.

CS = Caesarean section; RDS = respiratory distress syndrome; TTN = transient tachypnea of the newborn

Nakashima 2014	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study</p> <p>Setting: 1 hospital, Japan</p> <p>Recruitment period: 01.2006 - 12.2012</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - Pregnancies associated with intrauterine growth retardation, (gestational) diabetes, hypertension, placenta previa, low-lying placenta, placental abruption, other underlying diseases or obstetrical complications - Prolonged labor, nonreassuring fetal status, premature rupture of membranes or labor onset - fetal disorders <p>Characteristics:</p> <p>Women with singleton pregnancy according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37 (37+0-6)</p> <p>n = 390</p> <p>Maternal age (in years, median with 25th/75th quartile): 35 (31-37)</p> <p>Maternal age ≥ 35y (in %): 50.5</p> <p>Nulliparous (in %): 25.1</p> <p>Previous CS (in %): 70.0</p>

	<p>Breech presentation (in %): 22.5</p> <p>History of uterine surgery (in %): 7.5</p> <p>Newborn birth: 2810 (2580-3024)</p> <p>With low birth weight (in %): 17.9</p> <p>Small gestational age (in %): 4.4</p> <p>Males (in %): 45.9</p> <p>5 min Apgar score (median with 25th/75th quartile): 9 (9-10)</p> <p>week 38 (38+0-6)</p> <p>n = 294</p> <p>Maternal age (in years, median with 25th/75th quartile): 34 (31-37)</p> <p>Maternal age ≥ 35y (in %): 42.2</p> <p>Nulliparous (in %): 22.8</p> <p>Previous CS (in %): 71.5</p> <p>Breech presentation (in %): 21.0</p> <p>History of uterine surgery (in %): 7.5</p> <p>Newborn birth: 2910 (2720-3100)</p> <p>With low birth weight (%): 8.2</p> <p>Small gestational age (%): 5.1</p> <p>Males (%): 43.5</p> <p>5 min Apgar score (median with 25th/75th quartile): 10 (9-10)</p> <p>Included Patients: 390 / 294</p> <p>Analysed Patients: 390 / 294</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 vs 38)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> any respiratory morbidity (e.g. tachypnea, retractions, grunting, cyanosis), assisted ventilation (CPAP), oxygen supplementation ≥ 24 h, hypoglycaemia, 5min Apgar score, antibiotics, sepsis, hyperbilirubinemia, birth weight</p>

Notes	
--------------	--

CPAP = Continuous positive airway pressure; CS = Caesarea section

Nir 2012	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study (Chart-review)</p> <p>Setting: 1 secondary medical center, Israel</p> <p>Recruitment period: 2007 - 2009</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - Pregnancies associated with maternal illness (e.g. preeclampsia), intrauterine growth retardation, gestational diabetes, placenta previa - Neonates with congenital defect - active delivery - newborns born before completion of 37 weeks <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37-38 (38+0-6)</p> <p>n = 596</p> <p>week ≥39</p> <p>n = 454</p> <p>Included Patients: 596 / 454</p> <p>Analysed Patients: 596 / 454</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37-38 vs ≥39)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission (including low Apgar score, hypoglycaemia, dehydration, dyspnoea, jaundice, other)</p> <p>Apgar Score at 1 and 5 minutes, length of stay</p>

Notes	The departments policy is that the nurses decide whether to measure the infants' bilirubin levels. It emerged that they were measured more often among the newborns after the 37–38 weeks' subgroup (36% vs. 29%, $p = 0.023$), but there was no difference in the mean bilirubin level between the two subgroups.
--------------	---

CS = Caesarea section

Parikh 2014	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: several clinics, USA</p> <p>Recruitment period: 2008-2011</p>
Participants	<p>Exclusion::</p> <p>multiple pregnancies</p> <p>Characteristics:</p> <p>Women with singleton pregnancy according to gestational week at delivery:</p> <p>Maternal</p> <p>37 weeks</p> <p>n=553</p> <p>Maternal age (in years): 32.4, SD: 5.3</p> <p>Multiparous (in %): 93.5</p> <p>Married (in %):82.5</p> <p>Smoker (in %):1.8</p> <p>BMI\geq30 (in %): 33.6</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 97.8</p> <p>38 weeks</p> <p>n=3971</p> <p>Maternal age (in years): 31.8, SD: 4.9</p> <p>Multiparous (in %): 94.4</p>

	<p>Married (in %): 86.8</p> <p>Smoker (in %): 2.5</p> <p>BMI\geq30 (in %): 29.9</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 98.2</p> <p>\geq39 weeks</p> <p>n=10089</p> <p>Maternal age (in years): 32.0, SD: 4.8</p> <p>Multiparous (in %): 92.8</p> <p>Married (in %): 88.0</p> <p>Smoker (in %): 1.9</p> <p>BMI\geq30 (in %): 28.8</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 98.4</p> <p>2008</p> <p>n=4164</p> <p>Maternal age (in years): 31.7, SD: 4.9</p> <p>Multiparous (in %):93.1</p> <p>Married (in %):86.5</p> <p>Smoker (in %):2.4</p> <p>BMI\geq30 (in %):30.3%</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 98.1</p> <p>2009</p> <p>n=4736</p> <p>Maternal age (in years): 32.1, SD: 4.8</p> <p>Multiparous (in %): 92.6</p> <p>Married (in %): 88.2</p> <p>Smoker (in %): 1.8</p> <p>BMI\geq30 (in %): 28.3</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 98.4</p>
--	---

	<p>2010</p> <p>n=3833</p> <p>Maternal age (in years): 31.9, SD:4.8</p> <p>Multiparous (in %): 93.9</p> <p>Married (in %): 88.2</p> <p>Smoker (in %): 2.0</p> <p>BMI\geq30 (in %): 29.8</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 98.4</p> <p>2011</p> <p>n=1880</p> <p>Maternal age (in yrs): 31.9, SD: 4.8</p> <p>Multiparous (in %): 93.7</p> <p>Married (in %): 86.5</p> <p>Smoker (in %): 2.1</p> <p>BMI\geq30 (in %): 28.5</p> <p>Prenatal care during 1st trimester (in %): 98.1</p> <p>Included patients: 14 613 (34.6%) of all women enrolled in program had scheduled cesarean delivery</p> <p>Analysed patients: 14 613</p> <p>Drop outs (reasons): insurance changes precluding the women from program participation or were lost to follow up.</p> <p>Interventions elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 vs \geq39)</p>
<p>Outcomes</p>	<p>Neonatal intensive care unit admission</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> neonatal mortality >5 nursery days</p>
<p>Notes</p>	<p>Data from Alere health, thus conflict of interest is potentially high.</p> <p>No absolute numbers given, only % à contact study authors</p> <p>a geographically dispersed dataset of women enrolled in a pregnancy risk assessment and education program that is sponsored by employers and payers, administered by Alere</p>

	Inc. Upon enrollment women provide permission for the use of their de-identified personal health information for research and reporting purposes.
--	---

BMI = Body mass index; CS = Caesarea section; SD = Standard deviation

Resende 2015	
Methods	<p>Studytype: retrospective Cohort-Study</p> <p>Setting: 1 maternity hospital, Portugal</p> <p>Recruitment period: 2003-2013</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Multiple pregnancy - Pregnancies associated with maternal illness (preeclampsia, poorly controlled diabetes mellitus, Rh isoimmunization), intrauterine growth retardation, premature rupture of membranes, - Neonates with congenital malformations <p>Characteristics</p> <p>Women with singleton pregnancy according to gestational week at delivery:</p> <p>week 37-38 (38+0-6)</p> <p>n = 1427</p> <p>Maternal age (in years, median with min and max): 33 (14-46)</p> <p>Maternal age ≥35y (in %): 35</p> <p>Nulliparous (in %): 39</p> <p>Gestational diabetes (in %): 6</p> <p>Type of care (in %):</p> <p>Private physicians: 52</p> <p>hospital: 38</p> <p>health center: 2</p> <p>health center and hospital: 7</p> <p>Neonatal male (in %): 48</p>

	<p>Birth weight (in g, median with min and max): 3170 (2380 - 5145)</p> <p><2500g (in %): 5</p> <p>>4000g (in %): 5</p> <p>>4500g (in %): 0.3</p> <p>week 39-41 (41+0-6)</p> <p>n = 1696</p> <p>Maternal age (in years, median with min and max): 33 (16-46)</p> <p>Maternal age ≥35y (in %): 35</p> <p>Nulliparous (in %): 31</p> <p>Gestational diabetes (in %): 6</p> <p>Type of care (in %):</p> <p>Private physicians: 53</p> <p>hospital: 30</p> <p>health center: 2</p> <p>health center and hospital: 13</p> <p>Neonatal male (in %): 52</p> <p>Birth weight (in g, median with min and max): 3402 (2420 - 5850)</p> <p><2500g (in %): 0.4</p> <p>>4000g (in %): 9</p> <p>>4500g (in %): 1</p> <p>All:</p> <p>Reasons for CS (in %):</p> <p>Prior CS: 55</p> <p>Breech position: 28</p> <p>Fetal-pelvic incompatibility: 6</p> <p>malformation of the uterus/myomectomy: 1.6</p> <p>Macrosomy: 1</p> <p>Maternal diseases (eg HIV+): 8</p>
--	--

	<p>Included Patients: (37 / 38 / 39 / 40 / 41) 323 / 1104 / 1170 / 483 / 43</p> <p>Analysed Patients: 323 / 1104 / 1170 / 483 / 43</p> <p>Drop outs: -</p>
Interventions	elective CS at different gestational weeks at term (37 or 38 or 39 or 40 or 41)
Outcomes	<p>Neonatal intensive care unit admission</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> respiratory morbidity (TTN, RDS, oxygen supplementation, ventilation), hypoglycaemia, 1min Apgar score <5, sepsis, hyperbilirubinemia, resuscitation, birth weight <2500g, hospitalization ≥5 days</p>
Notes	

CS = Caesarean section; HIV = human immunodeficiency virus; RDS = respiratory distress syndrome; Rh = Rhesus; TTN = transient tachypnea of the newborn

Terada 2014	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: Japanese Red Cross Katsushika Maternity Hospital</p> <p>Recruitment period:2006-2013</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - labor pains; rupture of membranes; perinatal complications, such as pregnancy-induced hypertension, fetal anomalies, and fetal growth restriction (neonatal birth weight less than -1.5 SD of the reference range in Japan); or inaccurate gestational age. - cesarean sections upon maternal request <p>Characteristics:</p> <p><i>Neonates without respiratory disorders</i></p> <p>(n=1810)</p> <p>Maternal age (in years): 33.8, SD: 4.8</p> <p>Nulliparity (in %): 26</p> <p>Indication for CS (in %)</p>

	<p>- previous CS: 65</p> <p>- Breech presentation: 12</p> <p>- placenta previa/low-lying placenta: 6.7</p> <p>Gestational age at delivery (in weeks): 38.0, SD: 0.6</p> <p>Neonatal sex male (in %): 51</p> <p>Neonatal birth weight (in g): 2815, SD: 341</p> <p>Apgar score at 1 minute <7 (in %): 1</p> <p>Umbilical artery pH<7.1 (in %): 0.7</p> <p>Neonates with respiratory disorders</p> <p>(=141)</p> <p>Maternal age (in years): 34.0, SD: 4.9</p> <p>Nulliparity (in %): 23</p> <p>Indication for CS (in %)</p> <p>- previous CS: 70</p> <p>- Breech presentation: 15</p> <p>- placenta previa/low-lying placenta: 4.39</p> <p>Gestational age at delivery (in weeks): 37.7, SD: 0.4</p> <p>Neonatal sex male (in %):59</p> <p>Neonatal birth weight (in g): 2757 SD: 358</p> <p>Apgar score at 1 minute <7 (in %): 2.8</p> <p>Umbilical artery pH<7.1 (%): 0</p> <p>Included patients: (37 / 38 / 39-40 / 41) 892 / 896 / 105 / 43</p> <p>Analysed patients: 892 / 896 / 105 / 43</p> <p>Drop outs (reasons): -</p>
Interventions	Elective CS at different gestational weeks at term (37, 38, 39-40, 41)
Outcomes	<i>Neonatal outcomes:</i> neonatal respiratory disorders (such as respiratory distress syndrome and transient tachypnea of the neonate requiring oxygen supplementation or respiratory support, such as intermittent mandatory ventilation and

	continuous positive airway pressure
Notes	Diagnoses were made by neonatologists with clinical and radiology data and the exclusion of other causes of respiratory distress

CS = Caesarea section; SD = Standard deviation

Tita 2009	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: 19 academic centers, USA</p> <p>Recruitment period: 1996-2006</p>
Participants	<p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple gestations - fetus with a major congenital anomaly - women with other medical or obstetrical conditions that would warrant early or immediate delivery. <p>Characteristics:</p> <p>Maternal:</p> <p>Week 37</p> <p>N=834</p> <p>Mean age (SD): 30,4 (5,5)</p> <p>BMI at delivery (SD): 32,8 (7,3)</p> <p>Ethnicity (in %)</p> <p>Black: 19,18</p> <p>White: 51,2</p> <p>Hispanic: 24,1</p> <p>Other ethnicity: 5,52</p> <p>Married (in %): 68,82</p> <p>Medicaid coverage (in %): 46,76</p> <p>Private insurance (in %): 53,24</p>

Current smoker (in %): 11,39

Previous CS (in %):

1 previous CS: 53,24

2 previous CS: 32,61

>= 3 previous CS: 14,15

Diet-controlled gestational diabetes mellitus (in %): 6,59

1st or 2nd trimester ultrasound examination (in %): 77,7

Week 38

N=3909

Mean age (SD): 50,5 (5,4)

BMI at delivery (SD): 32,8 (6,7)

Ethnicity (in %)

Black: 16,3

White: 56,13

Hispanic: 22,92

Other ethnicity: 4,66

Married (in %): 74,96

Medicaid coverage (in %): 37,17

Private insurance (in %): 62,78

Current smoker (in %): 10,62

Previous CS (in %):

1 previous CS: 61,47

2 previous CS: 29,04

>= 3 previous CS: 9,49

Diet-controlled gestational diabetes mellitus (in %): 5,76

1st or 2nd trimester ultrasound examination (in %): 79,1

Week 39

N=6512

<p>Mean age (SD): 29,8 (5,6)</p> <p>BMI at delivery (SD): 33,4 (6,7)</p> <p>Ethnicity (in %)</p> <p>Black: 19,84</p> <p>White: 45,38</p> <p>Hispanic: 30,57</p> <p>Other ethnicity: 4,21</p> <p>Married (in %): 65,89</p> <p>Medicaid coverage (in %): 50,22</p> <p>Private insurance (in %): 49,78</p> <p>Current smoker (in %): 12,2</p> <p>Previous CS (in %):</p> <p>1 previous CS: 60,5</p> <p>2 previous CS: 31,79</p> <p>>= 3 previous CS: 7,71</p> <p>Diet-controlled gestational diabetes mellitus (in %): 5,38</p> <p>1st or 2nd trimester ultrasound examination (in %): 78,82</p> <p>Week 40</p> <p>N=1385</p> <p>Mean age (SD): 28,7 (5,7)</p> <p>BMI at delivery (SD): 33,8 (6,8)</p> <p>Ethnicity (in %)</p> <p>Black: 24,26</p> <p>White: 34,08</p> <p>Hispanic: 36,39</p> <p>Other ethnicity: 5,27</p> <p>Married (in %): 59,21</p> <p>Medicaid coverage (in %): 60,94</p>

Private insurance (in %): 39,06
 Current smoker (in %): 11,7
 Previous CS (in %):
 1 previous CS: 79,86
 2 previous CS: 22,53
 >= 3 previous CS: 4,84
 Diet-controlled gestational diabetes mellitus (in %): 3,76
 1st or 2nd trimester ultrasound examination (in %): 68,01
Week 41
 N=505
 Mean age (SD): 27,9 (5,7)
 BMI at delivery (SD): 34,5 (6,7)
 Ethnicity (in %)
 Black: 25,35
 White: 23,17
 Hispanic: 45,74
 Other ethnicity: 5,74
 Married (in %): 53,27
 Medicaid coverage (in %): 76,83
 Private insurance (in %): 23,17
 Current smoker (in %): 10,12
 Previous CS (in %):
 1 previous CS: 80,59
 2 previous CS: 16,44
 >= 3 previous CS: 2,97
 Diet-controlled gestational diabetes mellitus (in %): 1,39
 1st or 2nd trimester ultrasound examination (in %): 60,99
Week >= 42

N=113

Mean age (SD): 27,4 (0,9)

BMI at delivery (SD): 34,6 (7,1)

Ethnicity (in %)

Black: 27,43

White: 17,7

Hispanic: 46,02

Other ethnicity: 8,85

Married (in %): 46,9

Medicaid coverage (in %): 79,65

Private insurance (in %): 20,35

Current smoker (in %): 8,85

Previous CS (in %):

1 previous CS: 72,57

2 previous CS: 23,01

>= 3 previous CS: 4,42

Diet-controlled gestational diabetes mellitus (in %): 2,65

1st or 2nd trimester ultrasound examination (in %): 55,75

Neonatal:

Week 37

Male sex (n): 425

Birth weight mean (in g, SD): 3218 (469)

SGA (in %): 12,47

LGA (in %): 25,18

Week 38

Male sex (n): 1966

Birth weight mean (in g, SD): 3418 (447)

SGA (in %): 8,39

LGA (in %): 28,79

Week 39

Male sex (n): 3281

Birth weight mean (in g, SD): 3505 (451)

SGA (in %): 11,67

LGA (in %): 27,13

Week 40

Male sex (n): 704

Birth weight mean (in g, SD): 3583 (467)

SGA (in %): 13,35

LGA (in %): 31,53

Week 41

Male sex (n): 270

Birth weight mean (in g, SD): 3714 (473)

SGA (in %): 8,89

LGA (in %): 32,59

Week 42

Male sex (n): 56

Birth weight mean (in g, SD): 3673 (467)

SGA (in %): 3,57

LGA (in %): 33,93

Included patients: (37 / 38 / 39 / 40 / 41 / 42)

number: 834 / 3909 / 6512 / 1385 / 505 / 113

Analysed patients:

Differ according to outcome (i.e. in 38 and 39 weeks they are some missing), see results

The infants were followed up until discharge from the hospital or 120 days after birth, whichever came first.

Drop outs (reasons):

Interventions	Elective repeat CS at weeks 37, 38, 39, 40, 41, 42
Outcomes	hypoglycemia, composite respiratory morbidity, resuscitation, birthweight $\leq 2500\text{g}$, hospitalisation > 5 days
Notes	Same dataset as used in Chiossi 2013, therefore other outcomes not included SGA: Small for gestational age LGA: Large for gestational age

BMI = Body mass index; CS = Caesarea section; SD = Standard deviation

Tracy 2007	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: several hospitals, Australia</p> <p>Recruitment period: 1999-2002</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - younger than 20 or older than 34 years - multiple pregnancies - no birth to a live singleton baby of normal size (10th-90th birthweight percentile) - no presenting in the cephalic position - not born at term (37-41 wk gestation) - hypertension or diabetes and pregnancy-induced hypertension or gestational diabetes <p>Characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Characteristics not shown for CS with no labor separately but for all modes of deliveries <p>Included patients: (37 / 38 / 39 / 40 / 41)</p> <ul style="list-style-type: none"> - low risk primiparas 626 / 2742 / 2202 / 1396 / 653 - low risk multiparas 1877 / 17242 / 11555 / 3686 / 1080 <p>Analysed patients: separate analysis of primi- and multiparas</p> <ul style="list-style-type: none"> - low risk primiparas 626 / 2742 / 2202 / 1396 / 653

	- low risk multiparas 1877 / 17242 / 11555 / 3686 / 1080 Drop outs (reasons): All numbers differ through the report without explanation given
Interventions	Low risk singleton pregnancies and CS with no labor.
Outcomes	Neonatal Intensive Care Unit Admission: the admission to neonatal intensive care refers to admission to any level of neonatal support from a special care nursery to a neonatal intensive care unit, where incubators, oxygen therapy, cardiorespiratory monitoring, intravenous fluid therapy, and tube feeding may be routinely offered. The type of neonatal intensive care and complex support varies by category or level of unit in Australia is fully described elsewhere (24).
Notes	Study authors contacted for absolute numbers of babies admitted to NICU and total absolute number per gestational week National Perinatal Data Collection, which is a national database of cross-sectional data on all births collected from each state and territory and validated by the Australian Institute of Health and Welfare

CS = Caesarean sectio; NICU = Neonatal intensive care unit

Vidic 2016	
Methods	Study type: retrospective cohort study Setting: Slovenian National Information Perinatal System (NPIS). The NPIS registers all deliveries in Slovenia at 22 weeks of pregnancy or when the fetuses weighs 500 g. Registration is mandatory by law and more than 140 variables are entered immediately postpartum into a computerized database. Recruitment period: 2002–2012
Participants	Exclusion criteria: - multiple pregnancies - complicated pregnancies - no elective cesarean section (defined as abdominal delivery performed before onset of labor after 37 weeks gestation) - history of any chronic diseases or gestational complications

	<p>- no clear indication for cesarean section (previous uterine scar or fetal non-cephalic presentation as indication for cesarean section. Cesarean section upon maternal request is not allowed in Slovenia)</p> <p>Characteristics:</p> <p>- Age: Mothers who had an elective cesarean before 38 weeks were older than mothers who had an elective cesarean at later in pregnancy (31.5 ± 4.7 years at 38 weeks gestation vs. 30.3 ± 4.4 years at 40 weeks, $p < 0.05$).</p> <p>- BMI, parity: no difference in BMI and parity between the groups.</p> <p>- Antenatal course of steroids to enhance lung maturity was administered more often to women who delivered earlier: 28 (8.2%), 55 (3.1%), 24 (0.8%), 21 (1.2%), 7 (1.7%) for births at 37, 38, 39, 40, and 41 weeks, respectively).</p> <p>Included patients: (37 / 38 / 39 / 40 / ≥ 41) 343 / 1753 / 3140 / 1718 / 410</p> <p>Analysed patients: 343 / 1753 / 3140 / 1718 / 410</p> <p>Drop outs (reasons): -</p>
Interventions	Elective CS at 37, 38, 39, 40, and ≥ 41 weeks
Outcomes	<p>Neonatal Intensive Care Unit Admission: hospitalization > 5 days and number of fetal / neonatal deaths</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i> 5 min Apgar score ≤ 6, respiratory distress syndrome (tachypnea, grunting, flaring of the nostrils, retractions and need for supplemental oxygen), hypoglycemia (plasma glucose level of less than 1.8 mmol/L in the first 24 h of life and less than 2.5mmol/L thereafter), hyperbilirubinemia (need for phototherapy according to nomograms published by American Academy of Pediatrics [9]),</p>
Notes	Slovenian National Information Perinatal System (NPIS). The NPIS registers all deliveries in Slovenia at 22 weeks of pregnancy or when the fetuses weighs 500 g. Registration is mandatory by law and more than 140 variables are entered immediately postpartum into a computerized database.

BMI = Body Mass Index; CS: Caesarean Section; NPIS = National Information Perinatal System

Vilchez 2014	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study (Author claims case series)</p> <p>Setting: several hospitals, USA</p> <p>Recruitment period: 2004–2008</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple pregnancy - no method of delivery repeat cesarean - multiple pregnancy, - attempted trial of labor, - fetal anomalies, - history of diabetes mellitus, and - hypertensive disorders including eclampsia. <p>Characteristics:</p> <p>86289 (10.99%) were delivered at term (40 weeks), and 699051 (89.01%) were delivered between 36 and 39 weeks, with 413007 delivering between 36–38 weeks (52%).</p> <p>Regarding maternal race, 101086 (12.87%) mothers were African-American, and 654 028 (83.28%) were Caucasian (whites)</p> <p>Included patients: 785340</p> <p>Analysed patients: 785340</p> <p>Drop outs (reasons): -</p>
Interventions	elective repeat CS
Outcomes	<p>Neonatal Intensive Care Unit Admission</p> <p><i>Neonatal outcomes:</i></p> <p>5 min APGAR Score \leq6, surfactant use, antibiotics use, neonatal seizures</p>
Notes	<p>Study authors contacted for absolute numbers of outcomes and total n for gestational week</p> <p>all births registered in the 50 States of the US, the District of</p>

	<p>Columbia, and New York City. Data are drawn from the Linked Birth–Infant Death Data Files from the Vital Statistics Data of the Center of Disease Control and Prevention (CDC) of the United States from the years 2004-2008.</p> <p>- “R” states reporting data on ERCD were included for the analysis</p>
--	--

CS = Caesarean Section; CSC = Center of Disease Control and Prevention; ERCD = Elective Repeat Caesarean Delivery

Vilchez 2015	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: several hospitals, USA</p> <p>Recruitment period: 2004–2008</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - multiple pregnancies - no method of delivery by repeat cesarean - attempted trial of labor <p>gestational age at delivery under 37 or over 41</p> <ul style="list-style-type: none"> - any reported congenital anomalies and risk factors such as diabetes, chronic hypertension and pregnancy-related hypertensive disorders including eclampsia. <p>Characteristics:</p> <p>Maternal:</p> <p>394 885 Whites (81,8%), 59480 Blacks (12,3%), 2963 American-Indians (0,61%), 25724 Asians (31%)</p> <p>Neonatal:</p> <p>51% female, 49% male</p> <p>Included patients (n): 483,052</p> <p>Analysed patients: (n) 483,052</p> <p>Drop outs (n, reasons): -</p> <p>[S1]how come no hispanics are mentioned here? Vilchez 2015a</p>

	is on hispanic population
Interventions	elective repeat CS at term (weeks 37, 38, 39, 40, 41)
Outcomes	<i>Neonatal outcomes:</i> early death (when the demise occurs at less than 7 days), neonatal death (less than 28 days) and infant death (less than 1 year)
Notes	The Linked Birth–Infant Death Data Files from the Vital Statistics Data of the Center of Disease Control and Prevention (CDC) of the United States

CDC = Center of Disease Control and Prevention; CS = Caesarean Section

Wilmink 2010	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: the Netherlands, data from The Netherlands Perinatal Registry (PRN), hospitals that systematically registered neonatal follow-up.</p> <p>Recruitment period: Jan. 1,2000, through Dec. 31, 2006</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - no indication for an elective cesarean section (included repeat cesarean section, breech presentation, traumatic first pregnancy, maternal request) -pregnancies complicated by intrauterine fetal deaths -emergency cesarean sections -multiple pregnancies - fetus with congenital anomalies -elective cesarean sections after spontaneous rupture of membranes or signs of labor - mothers with an adverse medical or obstetric history and/or complications of pregnancy that could influence the risk for neonatal morbidity <p>Characteristics:</p> <p>Week 37</p> <p>(n=1734)</p>

Maternal

Mean age (mean): 32.1, SD: 4.6

Race/ethnic group (in %):

Western: 91.5

Asian: 1.7

Other: 6.8

Primiparas (in %): 34.3

Socioeconomic status (in %):

Very high: 21.0

High: 21.2

Normal: 19.4

Low: 19.7

Very low: 18.6

Infants

Male (in %): 49.3

Position (in %):

Vertex: 55.2

Breech: 39.7

Other: 5.1

Week 38

(n=10139)

Maternal

Mean age (mean): 31.9, SD: 4.4

Race/ethnic group (in %)

Western: 91.7

Asian: 1.5

Other: 6.8

Primiparas (in %): 36.6

	<p>Socioeconomic status (in %):</p> <p>Very high: 20.2</p> <p>High: 21.7</p> <p>Normal: 19.1</p> <p>Low: 18.6</p> <p>Very low: 20.4%</p> <p><i>Infants</i></p> <p>Male (in %): 48.7</p> <p>Position (in %):</p> <p>Vertex: 46.9</p> <p>Breech: 49.6</p> <p>Other: 3.5</p> <p>Week 39</p> <p>(n=6647)</p> <p>Maternal</p> <p>Mean age (mean): 32.0, SD: 4.5</p> <p>Race/ethnic group (in %):</p> <p>Western: 91.2</p> <p>Asian: 1.7</p> <p>Other: 7.1</p> <p>Primiparas (in %): 41.3</p> <p>Socioeconomic status (in %):</p> <p>Very high: 22.2</p> <p>High: 20.4</p> <p>Normal: 18.2</p> <p>Low: 17.9</p> <p>Very low: 21.6</p> <p><i>Infants</i></p>
--	--

	<p>Male (in %): 47.7</p> <p>Position (in %)</p> <p>Vertex: 44.3.</p> <p>Breech: 4.0</p> <p>Other: 3.5</p> <p>Week 40 (n=1274)</p> <p><i>Maternal</i></p> <p>Mean age (mean): 31.9, SD: 4.7</p> <p>Race/ethnic group (in %)</p> <p>Western: 87.2</p> <p>Asian: 2.7</p> <p>Other: 8.3</p> <p>Primiparas (in %): 32.9</p> <p>Socioeconomic status (in %):</p> <p>Very high: 18.8</p> <p>High: 21.3</p> <p>Normal: 17.8</p> <p>Low: 17.6</p> <p>Very low: 24.5</p> <p><i>Infants</i></p> <p>Male (in %): 52.0</p> <p>Position (in %)</p> <p>Vertex: 59.3</p> <p>Breech: 36.0</p> <p>Other: 4.6</p> <p>Week 41</p> <p>(n=782)</p> <p><i>Maternal</i></p>
--	---

	<p>Mean age (mean): 31.7, SD: 4.5</p> <p>Race/ethnic group (in %):</p> <p>Western: 89.4</p> <p>Asian: 1.3</p> <p>Other: 9.4</p> <p>Primiparas (in %): 37.7</p> <p>Socioeconomic status (in %):</p> <p>Very high: 19.8</p> <p>High: 23.8</p> <p>Normal: 17.5</p> <p>Low: 16.6</p> <p>Very low: 22.4</p> <p><i>Infants</i></p> <p>Male (in %): 51.4</p> <p>Position (in %):</p> <p>Vertex: 60.9</p> <p>Breech: 35.8</p> <p>Other: 3.3</p> <p>Week 42</p> <p><i>Maternal</i></p> <p>Mean age (mean, SD): 31.7 (4.5)</p> <p>Race/ethnic group (in %)</p> <p>Western: 88.4</p> <p>Asian: 0.8</p> <p>Other: 10.9</p> <p>Primiparas (in %): 39.3</p> <p>Multiparas (in %): 60.7</p> <p>Socioeconomic status (in %):</p>
--	---

	<p>Very high socioeconomic status: 17.9</p> <p>High socioeconomic status: 23.2</p> <p>Normal socioeconomic status: 20.5</p> <p>Low socioeconomic status: 16.4</p> <p>Very low socioeconomic status: 22.0</p> <p><i>Infants</i></p> <p>Male (in %): 50.9</p> <p>Position (in %)</p> <p>Vertex: 71.8</p> <p>Breech: 24.9</p> <p>Other: 3.3</p> <p>Included patients (n): 20,973</p> <p>Analysed patients (n): 20,973</p> <p>4 sensitivity analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> - without births with uncertain age - without infants with a birthweight <10th percentile - without infants in nonvertex position - adjustments for study center to correct for potential variation in clinical decision making <p>Drop outs (reasons): 17,852 cases were excluded because of incomplete follow-up</p>
Interventions	elective CS at term (week 37, 38, 39,40, 41, and >=42)
Outcomes	<p>Neonatal Intensive Care Unit Admission:</p> <p><i>Neonatal Outcomes:</i> admission to any neonatal ward >/=5 days and a 5-minute Apgar score </=3, 5-minute Apgar score </=6, hyperbilirubinemia, birth weight (mean) and low, birth weight (<=2500g), Combined respiratory outcome, including both respiratory complications (respiratory distress syndrome, transient tachypnea of the newborn, pneumothorax, air leakage) and respiratory support (oxygen, intermittent positive pressure ventilation, continuous positive airway pressure), composite measure of neonatal mortality until the 28th day after birth, and/or neonatal morbidity, which includes any of the following</p>

	adverse events: severe resuscitation (defined as endotracheal artificial respiration and/or administration of buffers and/or other), sepsis (including both clinically suspected patients as well as proven infections with positive cultures), respiratory complications (registered as respiratory distress syndrome, wet lung syndrome or transient tachypnea of the newborn, pneumothorax, or air leakage), respiratory support (oxygen, intermittent positive pressure ventilation, continuous positive airway pressure), hypoglycemia (defined as a serum or plasma glucose level of 2.5 mmol/L), neurologic morbidity (described as convulsions or intracranial hemorrhage)
Notes	in table 2 apgar score ≤ 6 , under "outcome measures" apgar score ≤ 7

CS = Caesarean Section; SD = Standard deviation

Wilmink 2012	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: several hospitals, Netherlands,</p> <p>Recruitment period: Jan. 1, 2000, through Dec. 31, 2007</p>
Participants	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - singleton pregnancies - no twin pregnancy beyond >35 weeks of gestation - no neonates born by an elective CS >35 weeks of gestation - neonates born by a planned CS registered with a maternal and/or fetal indication or born by an emergency CS - all twins of which 1 fetus was missing in the registration were excluded - eventually twins of which at least 1 fetus had a congenital anomaly - twins of mothers with an adverse medical or obstetric history and/or a complication of pregnancy that could influence the risk for neonatal morbidity <p>Characteristics:</p> <p>35 weeks</p>

	<p><i>Newborn_(n=104)</i></p> <p>male (in %): 49.0</p> <p>Position (in %):</p> <p>Vertex: 49.0</p> <p>Breech: 46.2</p> <p>Other: 4.8</p> <p>Missing: 0</p> <p>Birthweight (mean): 2304, SD: 334</p> <p>Below 2500 g (in %): 66.4</p> <p>Light for gestational age (<p10) (in %): 19.2</p> <p>Heavy for gestational age (>p90) (in %): 0</p> <p><i>Maternal</i></p> <p>(n=52)</p> <p>Age at delivery (mean): 31.4, SD:5.0</p> <p>0-35 (in %): 73.1</p> <p>>35 (in %): 26.9</p> <p>Race/ethnic group (in %):</p> <p>Western: 92.3</p> <p>Other: 7.7</p> <p>Primiparas (in %): 57.7</p> <p>Socioeconomic status (in %):</p> <p>Very High: 19.2</p> <p>High: 21.2</p> <p>Normal: 13.5</p> <p>Low: 25.0</p> <p>Very low: 21.1</p> <p>Missing 0</p> <p>36 weeks:</p>
--	--

	<p><i>Newborn</i> (n=290):</p> <p>male (n) (in %): 48.3</p> <p>female (n) (in %): 51.7</p> <p>Position (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Vertex 35.9 · Breech: 56.6 · other: 7.6 <p>Birthweight (mean, SD): 2521g (379)</p> <p>Below 2500 g (in %): 48.6</p> <p>Light for gestational age (<p10) (in %): 19.7</p> <p>Heavy for gestational age (>p90) (in %): 1.4</p> <p><i>Maternal</i></p> <p>(n=154):</p> <p>Age at delivery (mean, SD): 32.2 (4.1)</p> <p>0-35 (in %): 67.6</p> <p>>35 (in %): 32.4</p> <p>Race/ethnic group (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Western: 91.7 · Other: 8.3 · Missing (n): 1 <p>Parity (in %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Primiparae: 44.8 · Multiparae: 55.2 <p>SES (in %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Very High SES: 16.3 · High SES: 23.4 · Normal: 19.9 · Low: 18.4
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> · Very low: 22.0 · Missing (n): 4 <p>37 weeks</p> <p>Newborn (n=984):</p> <p>male (in %): 49.2</p> <p>female (in %): 50.8</p> <p>Position (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Vertex: 30.6 · Breech: 58.2 · other: 11.2 · missing (n): 4 <p>Birthweight (mean, SD): 2700 g (375)</p> <p>Below 2500 g (in %): 28.6</p> <p>Light for gestational age (<p10) (in %): 24.5</p> <p>Heavy for gestational age (>p90) (in%): 0.8</p> <p>Maternal</p> <p>(n=492):</p> <p>Age at delivery (mean, SD): 32.0 (4.4)</p> <p>0-35 (%): 70.5</p> <p>>35: (in %) 29.5</p> <p>Race/ethnic group (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Western: 87.6 · Other: 12.4 · Missing (n): 2 <p>Parity (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Primiparae: 46.3 · Multiparae: 53.7 <p>SES (in %)</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> · Very High SES: 19.0 · High SES: 21.9 · Normal: 18.8 · Low: 17.1 · Very low: 23.3 <p>Missing: 12</p> <p>38+0-41+6 weeks</p> <p><i>Newborn</i> (n=850)</p> <p>male (in %): 46.1</p> <p>female (in %): 53.9</p> <p>Position (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Vertex 35.1 · Breech: 55.4 · other: 9.5 <p>Birthweight (mean, SD): 2878 g (401)</p> <p>Below 2500 g (in %): 16.4</p> <p>Light for gestational age (<p10) (n): 33.7</p> <p>Heavy for gestational age (>p90) (n): 0.7</p> <p><i>Maternal</i></p> <p>(n=425):</p> <p>Age at delivery (mean, SD): 32.4 (4.7)</p> <p>0-35 (in %): 64.0</p> <p>>35: 36.0</p> <p>Race/ethnic group (in %):</p> <ul style="list-style-type: none"> · Western: 86.7 · Other: 13.3 · Missing (n):3 <p>Parity (in %):</p>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> · Primiparae: 47.3 · Multiparae: 52.7 <p>SES (in %)</p> <ul style="list-style-type: none"> · Very High SES: 19.8 · High SES: 20.0 · Normal: 18.1 · Low: 16.5 · Very low: 25.5 <p>Missing (n): 6</p> <p>Included patients: 4557 neonates through elective CS from 54,082 liveborn neonates of twin pregnancies (including week 35)</p> <p>Analysed patients:</p> <p>35 /36 /37 />=38 weeks</p> <p>Neonates (total: 2228): 104/290/984/850</p> <p>Mothers (n): 52 /145/ 492/ 425</p> <p>Drop outs (reasons):</p> <p>one of both neonates was not present in the registration (N=157),, congenital anomalies (n=206), registered as elective but present medical conditions: history of maternal cor vitium, chronic hypertension, diabetes mellitus, gestational diabetes, (pre-)eclampsia, HELLP, gestational hypertension, active rhesus or other bloodtype antagonism, placenta previa, placental abruption, AIDS, meconium stained fluid, rupture of membranes before cesarean, chorioamnionitis, fetal distress, syphilis, toxoplasmosis, german measles, cytomegalovirus or herpes, n = 360; No registration of neonatal follow up, n = 1606</p>
Interventions	Elective CS of uncomplicated twin pregnancies weeks 35,36,37, and >=38 weeks
Outcomes	<p>Neonatal Intensive Care Unit Admission: admission to any neonatal ward for >/= 5 days</p> <p><i>Neonatal Outcomes:</i> severe adverse neonatal outcome (composite outcome), defined as a composite measure of neonatal mortality until the 28th day, or neonatal morbidity: a 5-minute Apgar score </=3, convulsions, intracranial hemorrhage,</p>

	respiratory morbidity registered as pneumothorax or respiratory distress syndrome, respiratory support by intermittent positive pressure ventilation, severe resuscitation (defined as endotracheal artificial ventilation and/or administration of buffers), and/or sepsis, including both clinically suspected patients as well as proven infections with positive cultures. mild neonatal morbidity, a composite of: respiratory morbidity registered as transient tachypnea of the newborn, respiratory support with continuous positive airway pressure or oxygen, or hypoglycemia (defined as a serum or plasma glucose level of 2.5 mmol/L).
Notes	They study the group from 35 weeks of gestation onward, as twin pregnancies are a special case Data from The Netherlands Perinatal Registry (PRN), hospitals that systematically registered neonatal follow-up.

AIDS = Acquired immunodeficiency syndrome; CS = Caesarean Section; HELLP = Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; SD = Standard deviation; SES = Socioeconomic status

Yamazaki 2003	
Methods	Study type: retrospective cohort study Setting: Nagaoka Red Cross Hospital, Japan Recruitment period: January 1998 and December 2000 January 1998 and December 2000
Participants	Exclusion: -multiple pregnancies -pregnancy with placenta previa -pregnancy of women who had a diversity of medical complications Characteristics: Breech presentation (n = 48) Previous cesarean section (n = 41) Cephalopelvic disproportion (n = 7) 37+0-3 (n=48)

	<p>male/Female (%): 52.08/47.92</p> <p>Birthweight (mean): 2811.6, SD:312.4</p> <p>Birthweight >=2500g (%): 89.58</p> <p>low birth weight, below 2500g (%): 10.41</p> <p>37+4-38+6 (n=48)</p> <p>male/Female (%): 45.83/54.17</p> <p>Birthweight (mean, SD): 2769.9, SD: 249.3</p> <p>birthweight >=2500g (%): 85.42</p> <p>low birth weight, below 2500g (%): 14.58</p> <p>Included patients: 48 / 48</p> <p>Analysed patients: 48 / 48</p> <p>Drop outs (reasons): -</p>
Interventions	Elective CS at 37+0-3 vs 37+4-38+6 gestational weeks
Outcomes	<i>Neonatal Outcome:</i> Tachypnea (TTN), Apnea, Hypoglycemia, TTN and hypoglycemia, Apnea and hypoglycemia, low birth weight ($\leq 2500g$)
Notes	There seems to be a labelling mistake for Table 4 (breathing difficulty, hypoglycemia)

CS = Caesarean Section; SD = Standard deviation; TTN = Transient tachypnea of the newborn

Zanardo 2004A&B	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: Maternity Department of Padua University, Italy. (level III center)</p> <p>Recruitment period: January 1998 to December 2000</p>
Participants	<p>Exclusion:</p> <p>-conditions during pregnancy that might increase risk to the neonate, including acute and chronic maternal illnesses, disorders of pregnancy, fetal abnormalities, fetal distress or potential fetal asphyxia insult, and fetal growth retardation</p>

	<p>Characteristics:</p> <p>of all mother-infant pairs who underwent elective cesarean section (n=1,284)</p> <p>Indication (in %)</p> <p>Previous CS: 51</p> <p>Breech presentation: 27</p> <p>Twin pregnancy: 8</p> <p>Suspected cephalo- pelvic disproportion: 5</p> <p>Nulliparous aged 35 years: 2</p> <p>Fear of labor: 1</p> <p>In 6% of elective cesarean sections, the indications for delivery were miscellaneous and included other malpresentations, uncomplicated placenta previa, retinopathy, and myopathies</p> <p>Maternal:</p> <p>Age (mean, SD): 30.9 (2.3)</p> <p>Nulliparae (in %): 42</p> <p>Neonatal:</p> <p>Gestational age (mean, SD): 38.8 (1.2)</p> <p>Weight: 3.16 (0.5)</p> <p>Male: 55%</p> <p>Apgar <=5 at 1 min (n): 21</p> <p>Apgar <=5 at 1 min (n): 4</p> <p>NICU admission (n): 17</p> <p>RDS (n): 29</p> <p>TTN: 12</p> <p>Pneumonia: 1</p> <p>Length of hospital stay (days, mean, SD): 6 (0.9)</p> <p>Included patients: 1284</p> <p>Analysed patients: 1284</p> <p>Drop outs(reasons): -</p>
--	--

Interventions	
Outcomes	<i>Neonatal Outcomes:</i> positive pressure ventilation (PPV) resuscitation by laryngeal mask airway (LMA) or tracheal tube (TT)
Notes	Contact study authors for absolute numbers of elective cesarean section and PPV resuscitation of each gestational week

CS = Caesarean; LMA = Laryngeal mask airway; PPV = positive pressure ventilation; TT =Tracheal tube

Zanardo 2007	
Methods	<p>Study type: retrospective cohort study</p> <p>Setting: Veneto region, northeastern Italy, Pediatric Departments of Universities Padua and Verona, Level 3 reference centers and 4 Level 3 hospitals</p> <p>Recruitment period: 1 January 2002 - 31 December 2003</p>
Participants	<p>Women who underwent elective CS between 37 0/7 and 41 6/7 weeks gestation.</p> <p>Characteristics:</p> <p>37+0-6 / 38+0-6 / 39+0-6 / 40+0-41+6 weeks of gestation</p> <p>Included patients: 1492 / 4006 / 2490 / 2000</p> <p>Analysed patients: 1492 / 4006 / 2490 / 2000</p> <p>Drop outs (reasons): -</p>
Interventions	Elective CS at weeks 37, 38, 39 and 40-41+6
Outcomes	<p><i>Neonatal Outcomes:</i> Number with pneumothorax</p> <p>Respiratory morbidity: iatrogenic RDS requiring mechanical ventilation (e.g.pulmonary air leak, pulmonary hypertension, or both).</p> <p>„Infants with iatrogenic RDS requiring mechanical ventilation was remarkably high. Two-thirds of newborns' courses were complicated by a pulmonary air leak, pulmonary hypertension, or both conditions. Half of electively delivered newborns suffered these sequelae.“ But in results section same absolute numbers as pneumothorax; therefore cases of pneumothorax also</p>

	included under respiratory morbidity.
Notes	The study compares the incidence of pneumothorax and respiratory morbidity among women who had elective cesarean section with emergency CS and vaginal delivery

CS = Caesarean Section; RDS = Respiratory distress syndrome

Appendix E: Ergebnisse der Studien

1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
1.1 Neonatal NICU admission	16		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.1.1 Elective CS	13	120094	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.78 [1.55, 2.06]
1.1.2 Repeat elective CS	4	17322	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.60 [1.20, 2.14]
1.2 Neonatal NICU length of stay ≥ 2 days	2	18689	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.93 [1.52, 2.45]
1.2.1 Elective CS	2	18689	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.93 [1.52, 2.45]
1.3 Neonatal respiratory morbidity	13		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.3.1 Elective CS	10	73356	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.44 [2.10, 2.84]
1.3.2 Repeat elective CS	3	26951	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.63 [1.44, 1.86]
1.4 Neonatal respiratory distress syndrome (RDS)	8		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.4.1 Elective CS	6	44263	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.64 [2.00, 3.49]
1.4.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.36 [1.83, 3.05]
1.5 Neonatal transient tachypnea	7		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only

1.5.1 Elective CS	5	40869	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.15 [1.75, 2.64]
1.5.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.50 [1.27, 1.77]
1.6 Neonatal pneumothorax	4		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.6.1 Elective CS	3	24755	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.12 [1.60, 6.10]
1.6.2 Repeat elective CS	1	377	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.43 [0.03, 6.78]
1.7 Neonatal resuscitation	5		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.7.1 Elective CS	4	39430	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.17 [1.05, 1.30]
1.7.2 Repeat elective CS	1	13243	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.69 [1.75, 4.15]
1.8 Neonatal sepsis	5		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.8.1 Elective CS	3	27119	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.43 [0.95, 2.18]
1.8.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.64 [1.40, 1.93]
1.9 Neonatal hypoglycemia	6		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.9.1 Elective CS	4	45510	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.48 [1.26, 1.74]
1.9.2 Repeat elective CS	2	10657	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.75 [2.64, 5.32]
1.10 Neonatal Apgar score ≤ 3	3		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.10.1 Elective CS	2	23996	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.58 [0.70, 3.56]

1.10.2 Repeat elective CS	1	14865	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.17 [0.83, 5.70]
1.11 Neonatal Apgar score ≤6	4		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.11.1 Elective CS	3	42387	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.63 [1.13, 2.36]
1.11.2 Repeat elective CS	1	377	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.32 [0.07, 1.41]
1.12 Neonatal hyperbilirubinemia	6		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.12.1 Elective CS	5	45782	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.09 [1.54, 2.82]
1.12.2 Repeat elective CS	1	377	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.43 [0.16, 1.11]
1.13 Neonatal birth weight ≤2500g	3		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.13.1 Elective CS	2	24818	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.33 [2.63, 4.21]
1.13.2 Repeat elective CS	1	13145	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.45 [1.77, 3.38]
1.14 Neonatal hospitalisation > 5 days	5		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.14.1 Elective CS	4	45676	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.58 [1.03, 2.42]
1.14.2 Repeat elective CS	1	13236	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.55 [1.33, 1.80]
1.15 Neonatal death	5		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.15.1 Elective CS	3	512112	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.28 [0.73, 2.23]
1.15.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.69 [0.69, 4.16]

1.16 Maternal death	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.16.2 Repeat elective CS	1	14865	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.38 [0.04, 3.40]
1.17 Maternal bleeding (needing transfusion/treatment)	2		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.17.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.21 [0.65, 2.24]
1.18 Maternal hysterectomy	3		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.18.1 Elective CS	1	3420	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.43 [0.04, 4.14]
1.18.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.20 [0.61, 2.36]
1.19 Maternal composite adverse events	3		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
1.19.1 Elective CS	1	320	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	38.50 [5.29, 280.15]
1.19.2 Repeat elective CS	2	15242	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.98 [0.48, 2.02]
1.20 NICU admission Adjusted ORs for Vilchez et al. 2014	1		Other data	No numeric data
1.21 Apgar Score ≤6 Adjusted ORs for Vilchez et al. 2014	1		Other data	No numeric data
1.22 Neonatal antibiotics use Adjusted OR for Vilchez et al. 2014	1		Other data	No numeric data

1.20 NICU admission Adjusted ORs for Vilchez et al. 2014

Study ID	Adj. OR 95% CI 36 week	Adj. OR 95% CI 37 week	Adj. OR 95% CI 38 week	Adj. OR 95% CI 39 week	40 week
Vilchez 2014	4.248 (4.057– 4.448)	2.014 (1.926– 2.106)	1.034 (0.991– 1.080)	0.828 (0.793– 0.865)	Reference

1.21 Apgar Score ≤6 Adjusted ORs for Vilchez et al. 2014

Study ID	Asj. OR 95% CI 36 week	Adj. OR 95% CI 37 week	Adj. OR 95% CI 38 week	Adj. OR 95% CI 39 week	40 week
Vilchez 2014	2.037 (1.824– 2.276)	1.262 (1.137– 1.400)	0.797 (0.724– 0.878)	0.743 (0.675– 0.819)	Reference

1.22 Neonatal antibiotics use Adjusted OR for Vilchez et al. 2014

Study ID	Adj. OR 95% CI 36 week	Adj. OR 95% CI 37 week	Adj. OR 95% CI 38 week	Adj. OR 95% CI 39 week	40 week
Vilchez 2014	4.125 (3.773– 4.510)	2.02 (1.850– 2.206)	1.112 (1.022– 1.209)	0.862 (0.791– 0.940)	Reference

2 RCT: Elective CS in week 38 (38+1-38+5) vs 39 (38+6-39+5)

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
2.1 Neonatal NICU admission	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.1.1 Elective CS	1	1272	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.14 [0.88, 1.48]
2.2 Neonatal NICU length of stay \geq 2 days	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.2.1 Elective CS	1	1272	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.03 [0.67, 1.59]
2.3 Neonatal respiratory morbidity	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.3.1 Elective CS	1	1272	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.33 [0.91, 1.95]
2.8 Neonatal sepsis	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.8.1 Elective CS	1	1272	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.22 [0.61, 2.45]
2.17 Maternal death	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.17.1 Elective CS	1	1272	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Not estimable
2.18 Maternal bleeding (needing transfusion/treatment)	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.18.1 Elective CS	1	1274	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.75 [0.32, 1.77]
2.19 Maternal hysterectomy	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.19.1 Elective CS	1	1274	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Not estimable

			95% CI)	
2.20 Maternal composite adverse events	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Subtotals only
2.20.1 Elective CS	1	1274	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.91 [0.65, 1.27]

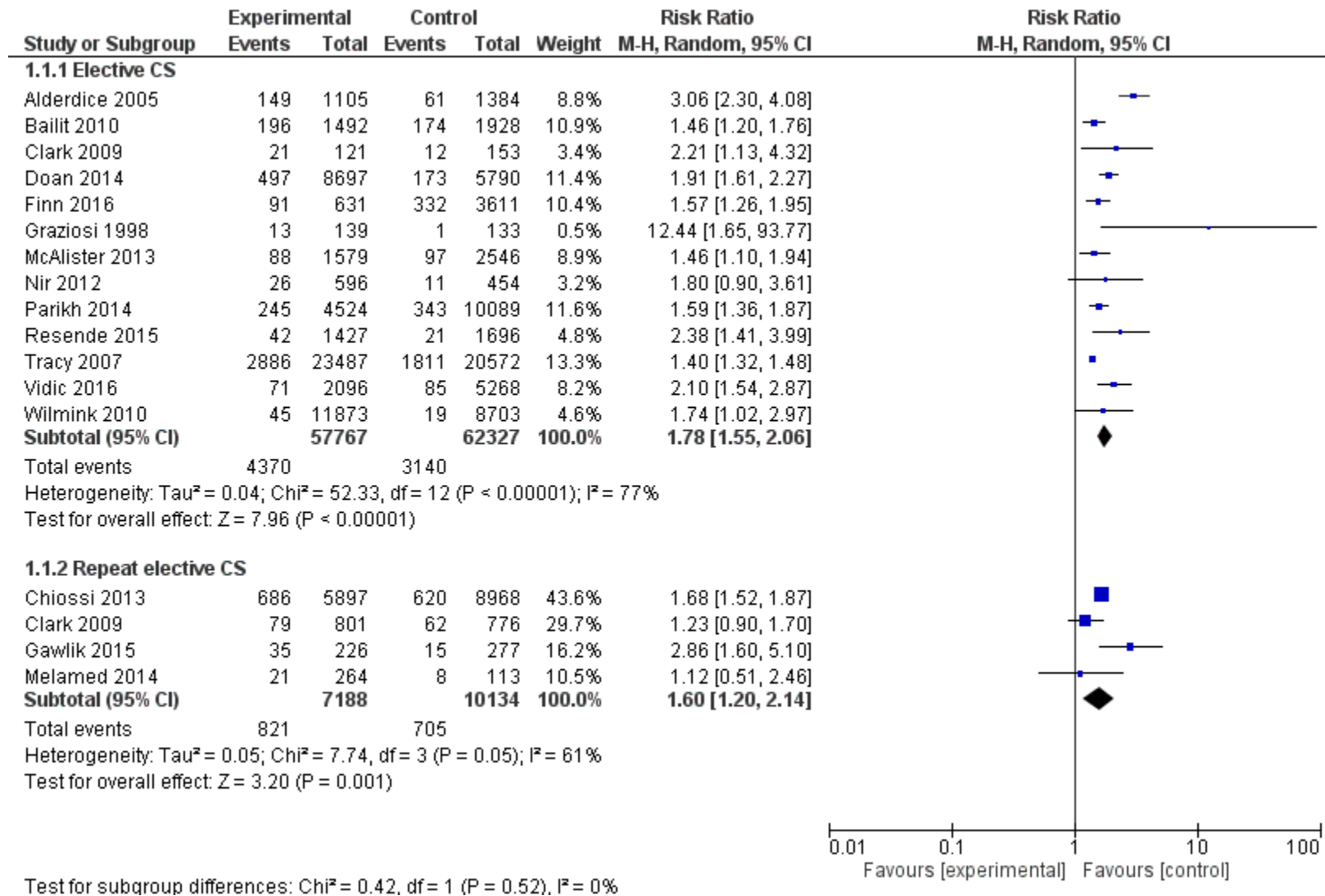
3 Elective CS 37 week vs 38 weeks

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
3.1 Neonatal NICU admission	1	684	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.01 [1.05, 3.84]
3.2 Neonatal respiratory morbidity	2	780	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.22 [1.70, 6.11]
3.3 Neonatal transient tachypnea	1	96	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.50 [0.84, 7.42]
3.4 Neonatal sepsis	1	684	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.75 [0.15, 3.71]
3.5 Neonatal hypoglycaemia	2	780	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.02 [1.47, 6.20]
3.6 Neonatal hyperbilirubinemia	1	684	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.22 [0.76, 1.94]
3.7 Neonatal birth weight \leq 2500g	2	780	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.40 [0.48, 4.13]

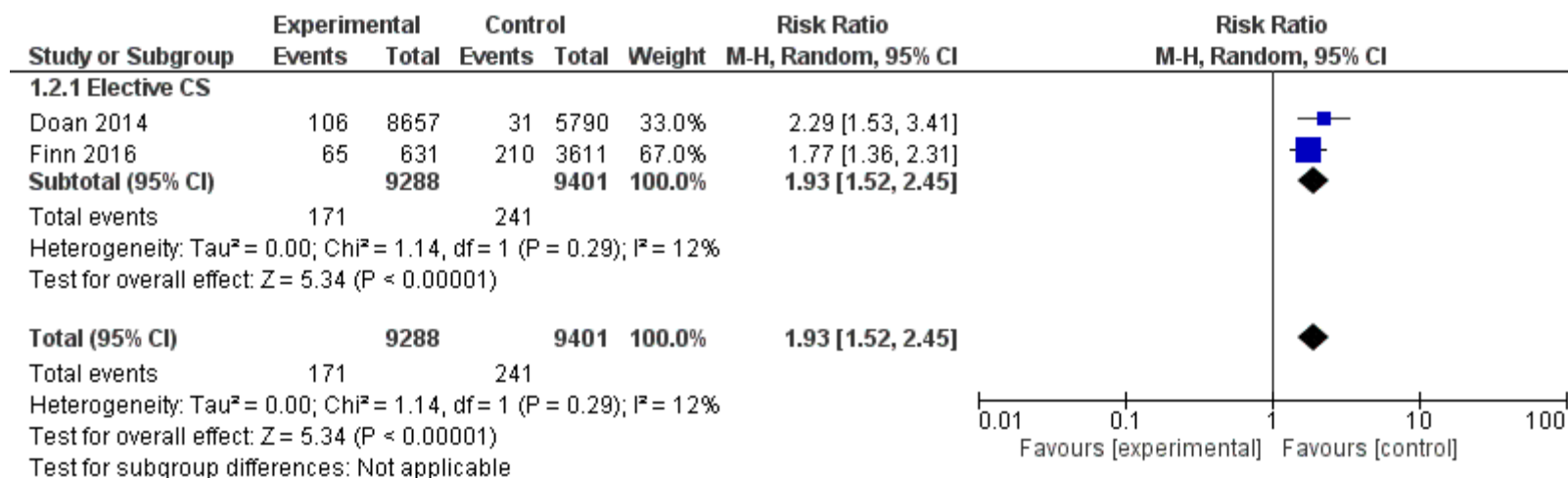
4 Elective CS in twin pregnancies 35-37 weeks vs 38-41 weeks

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
4.1 Neonatal NICU admission	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	8.65 [1.96, 38.27]
4.2 Neonatal respiratory distress outcome (RDS)	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	11.98 [1.52, 94.43]
4.3 Neonatal transient tachypnea	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	4.92 [2.46, 9.87]
4.5 Neonatal pneumothorax	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	6.65 [0.32, 138.47]
4.6 Neonatal hospitalization > 5 days	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.68 [3.05, 4.44]
4.7 Neonatal Apgar score ≤3	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.66 [0.24, 29.33]
4.8 Neonatal resuscitation	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.66 [0.49, 14.51]
4.9 Neonatal sepsis	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.11 [0.80, 11.99]
4.10 Neonatal hypoglycemia	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	4.70 [3.15, 7.01]
4.11 Neonatal low birth weigh (<=2500g)	1	3212	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	4.70 [3.95, 5.60]

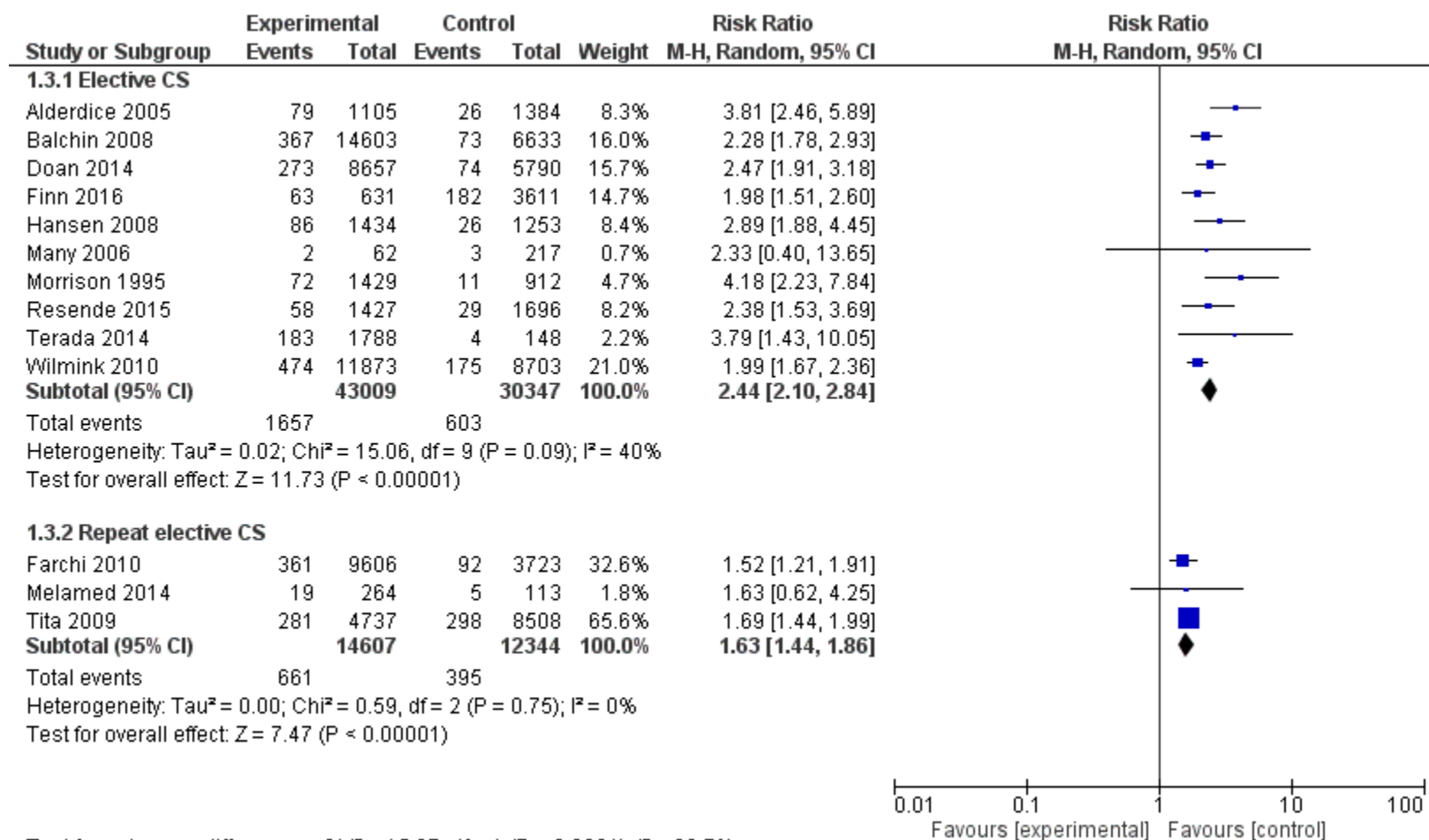
Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.1 Neonatal NICU admission.



Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.2 Neonatal NICU length of stay ≥2 days.

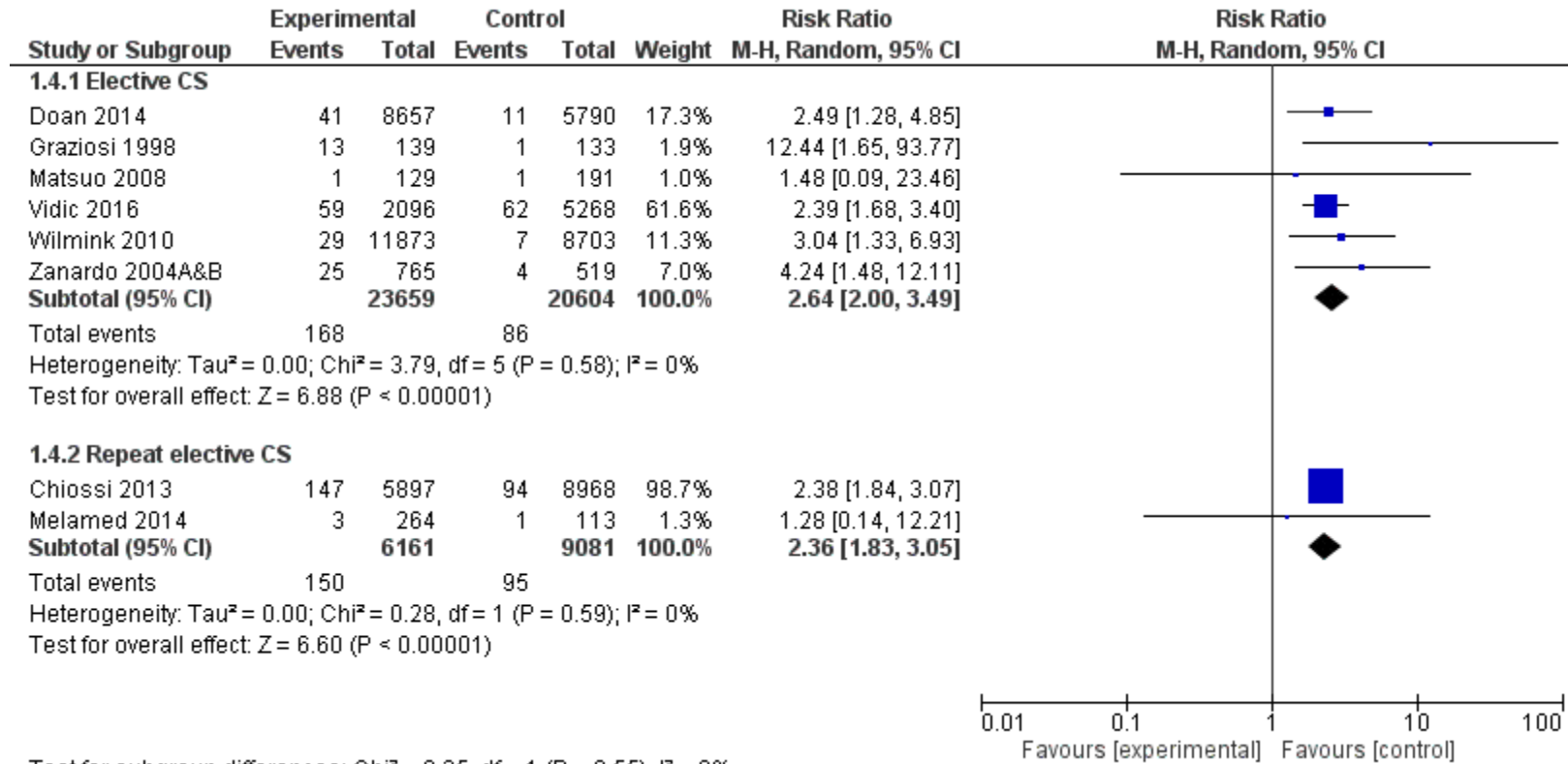


Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.3 Neonatal respiratory morbidity.



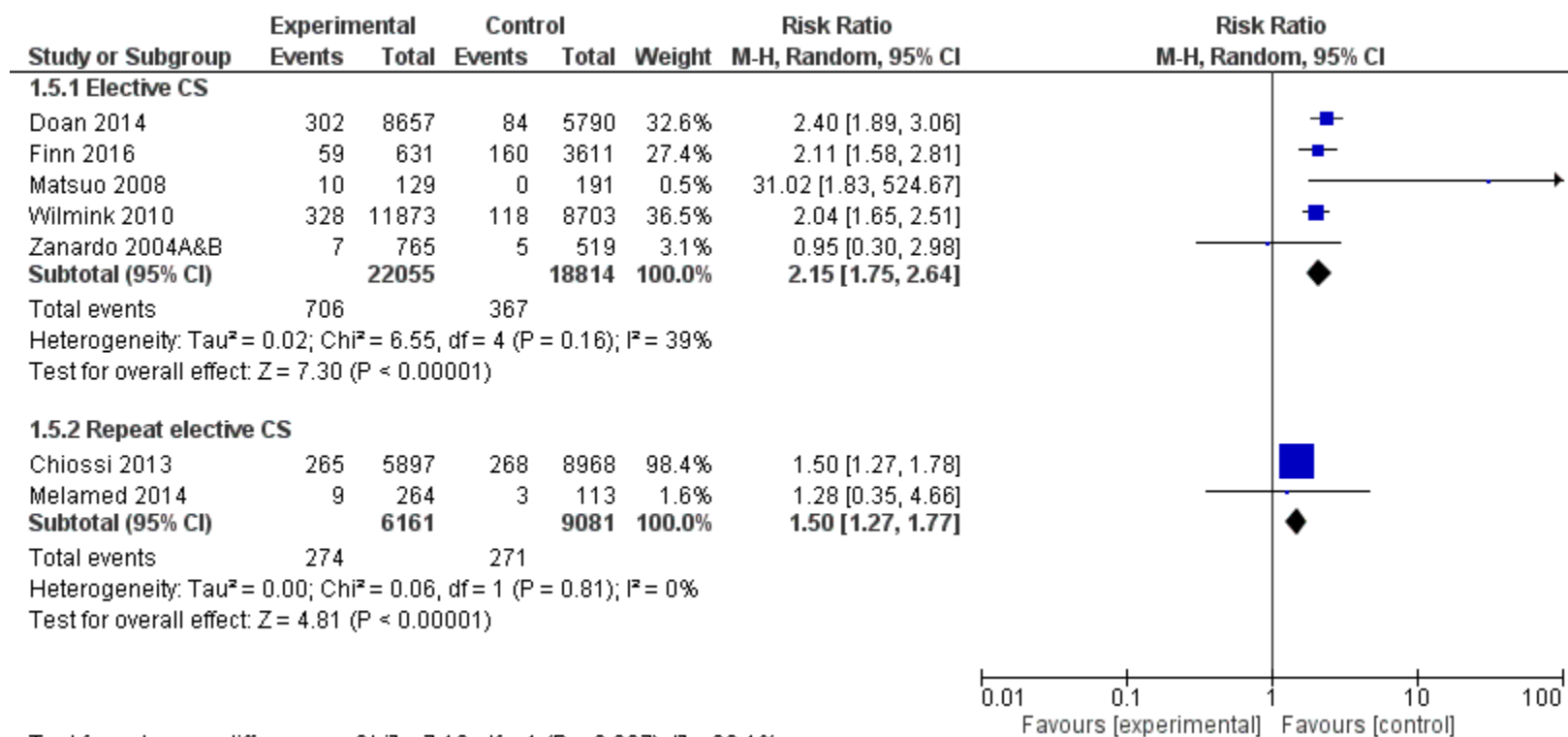
Test for subgroup differences: Chi² = 15.97, df = 1 (P < 0.0001), I² = 93.7%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.4 Neonatal respiratory distress syndrome (RDS).



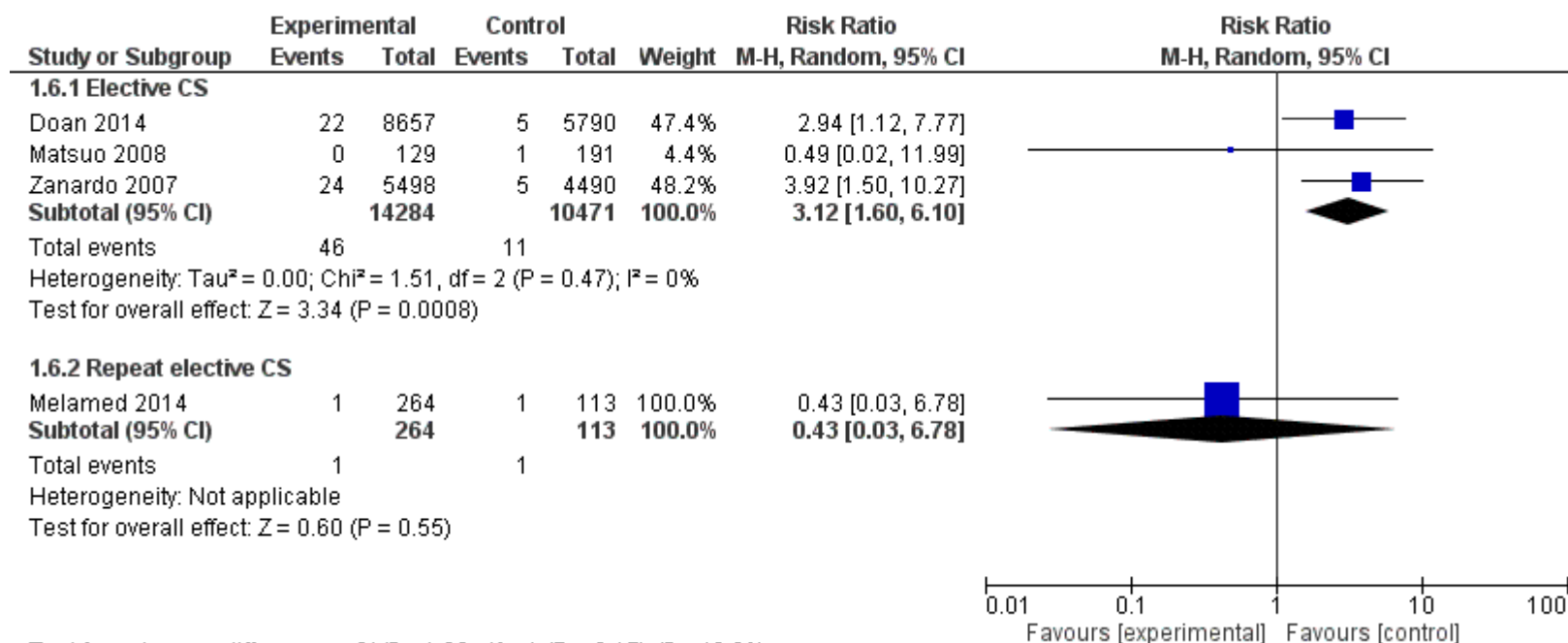
Test for subgroup differences: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.55), I² = 0%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.5 Neonatal transient tachypnea.



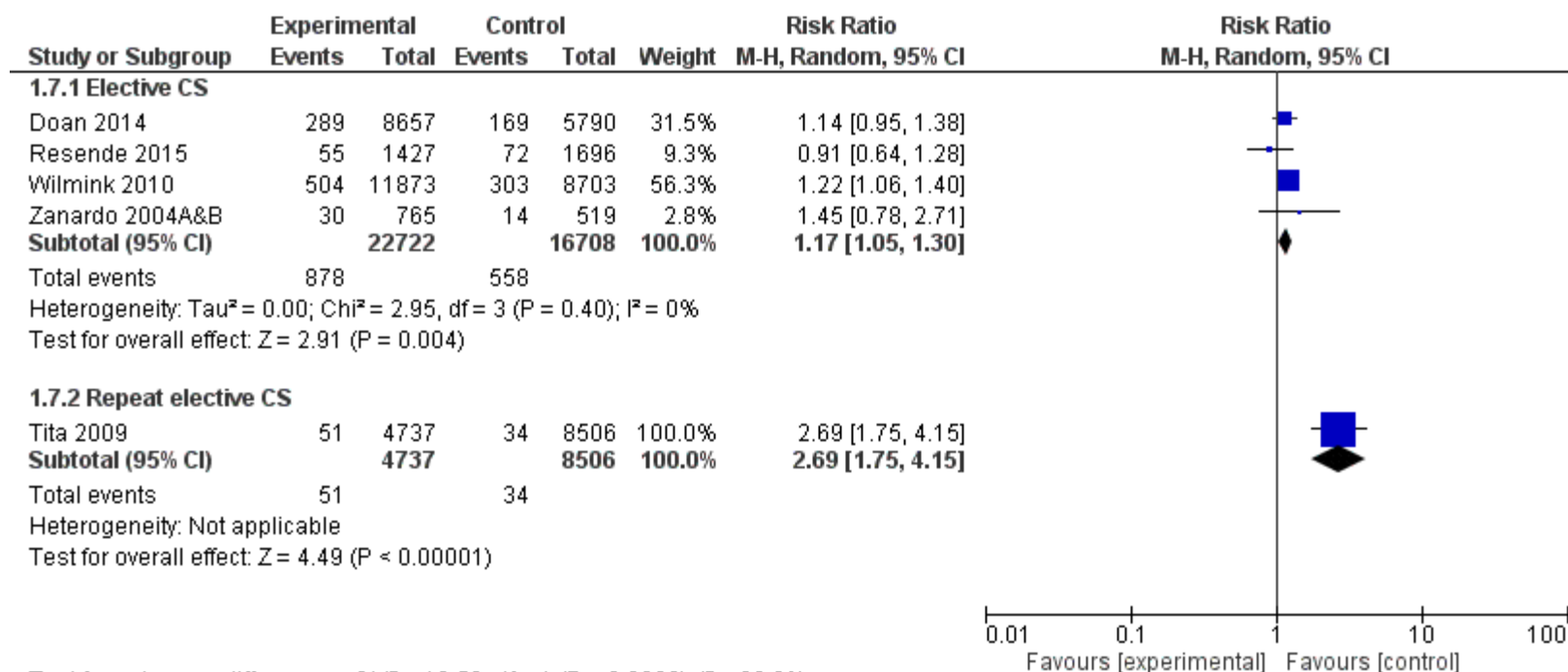
Test for subgroup differences: Chi² = 7.18, df = 1 (P = 0.007), I² = 86.1%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.6 Neonatal pneumothorax.



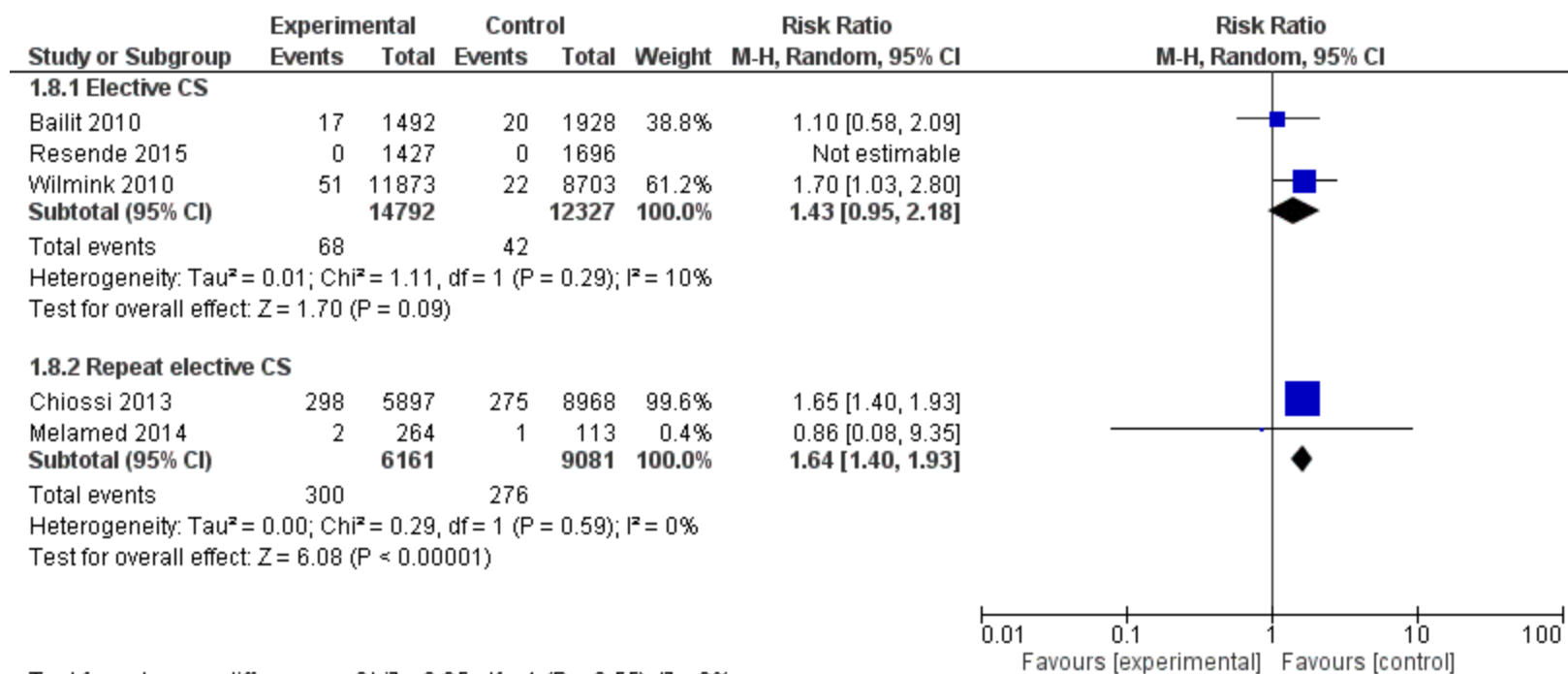
Test for subgroup differences: Chi² = 1.88, df = 1 (P = 0.17), I² = 46.8%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.7 Neonatal resuscitation.



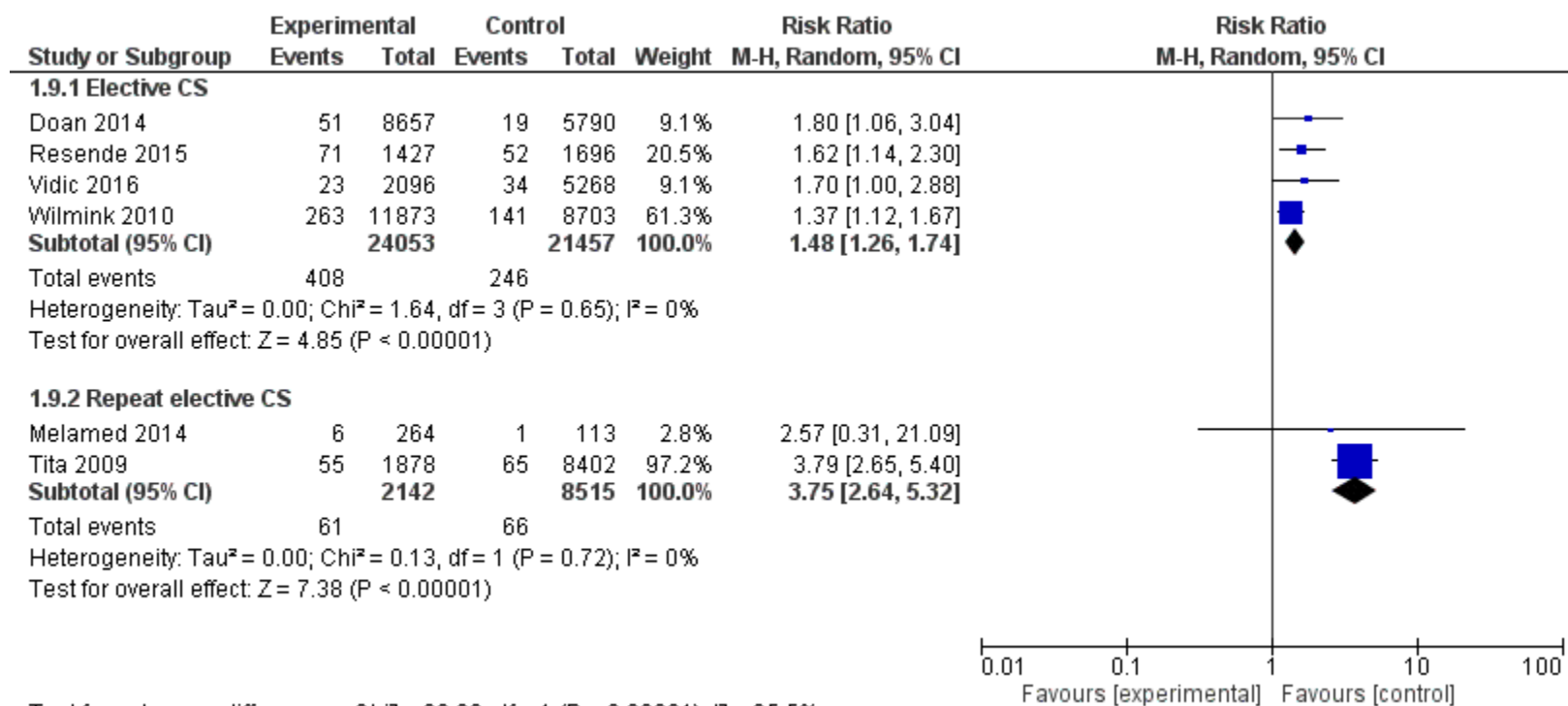
Test for subgroup differences: Chi² = 13.53, df = 1 (P = 0.0002), I² = 92.6%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.8 Neonatal sepsis.



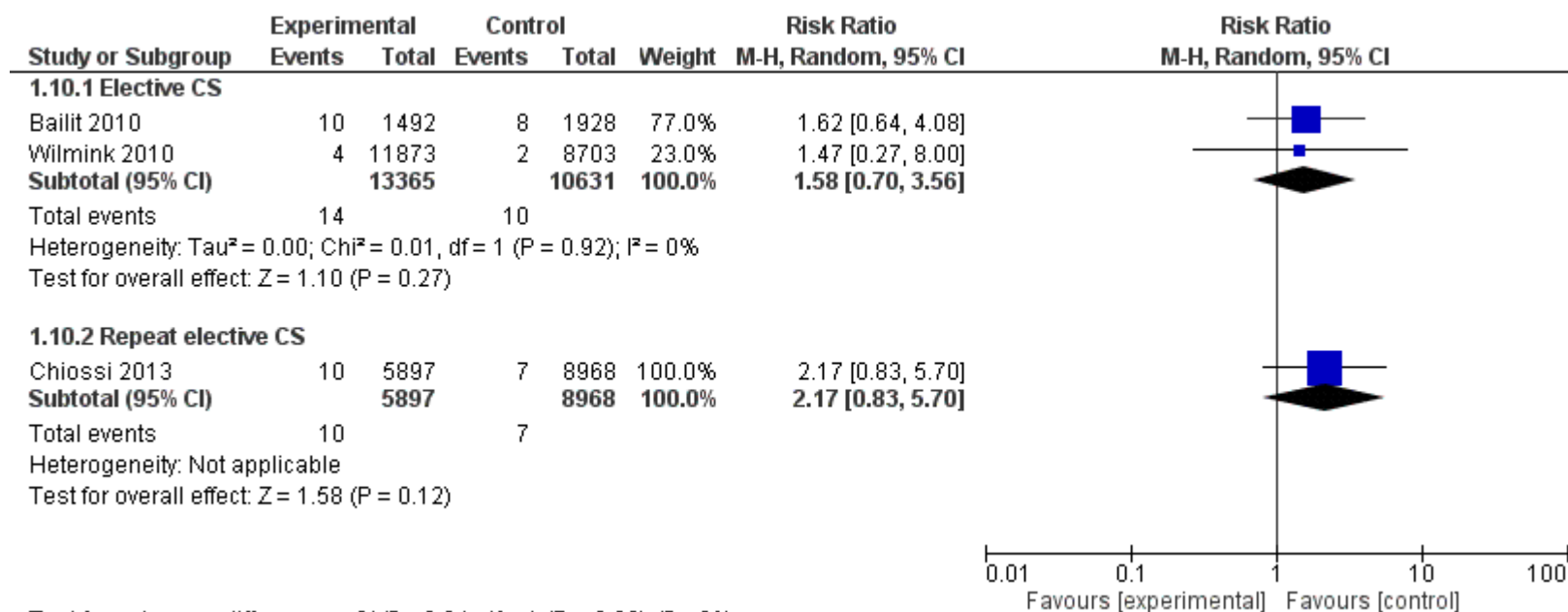
Test for subgroup differences: Chi² = 0.35, df = 1 (P = 0.55), I² = 0%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.9 Neonatal hypoglycemia.



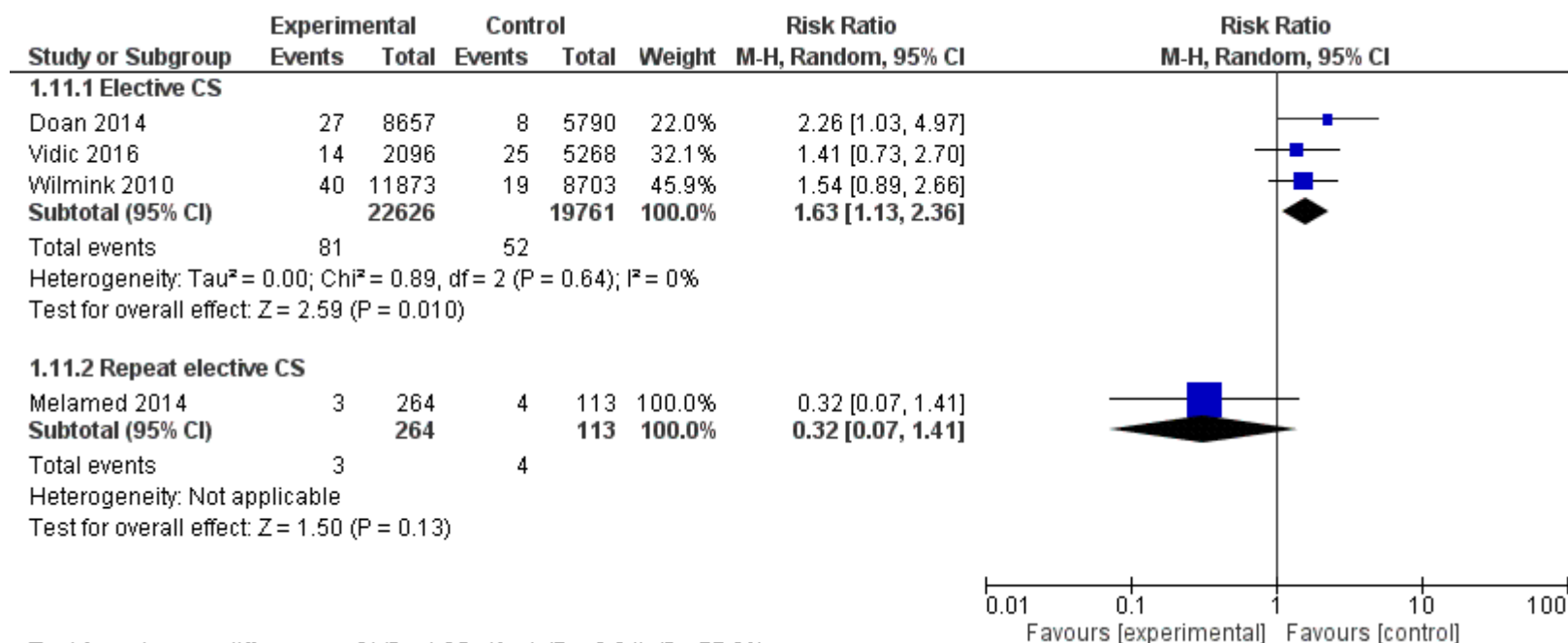
Test for subgroup differences: Chi² = 22.33, df = 1 (P < 0.00001), I² = 95.5%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.10 Neonatal Apgar score ≤3.



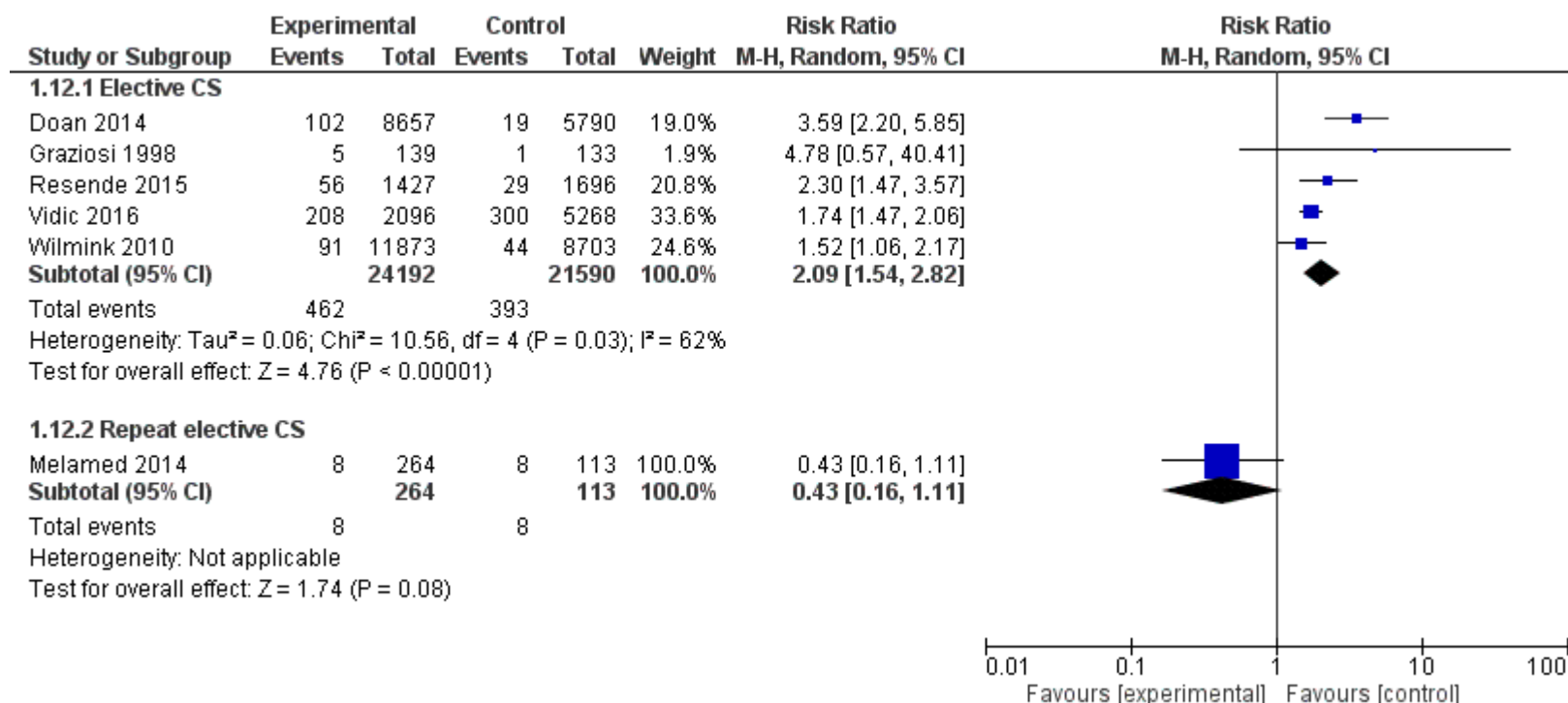
Test for subgroup differences: Chi² = 0.24, df = 1 (P = 0.62), I² = 0%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.11 Neonatal Apgar score ≤6.



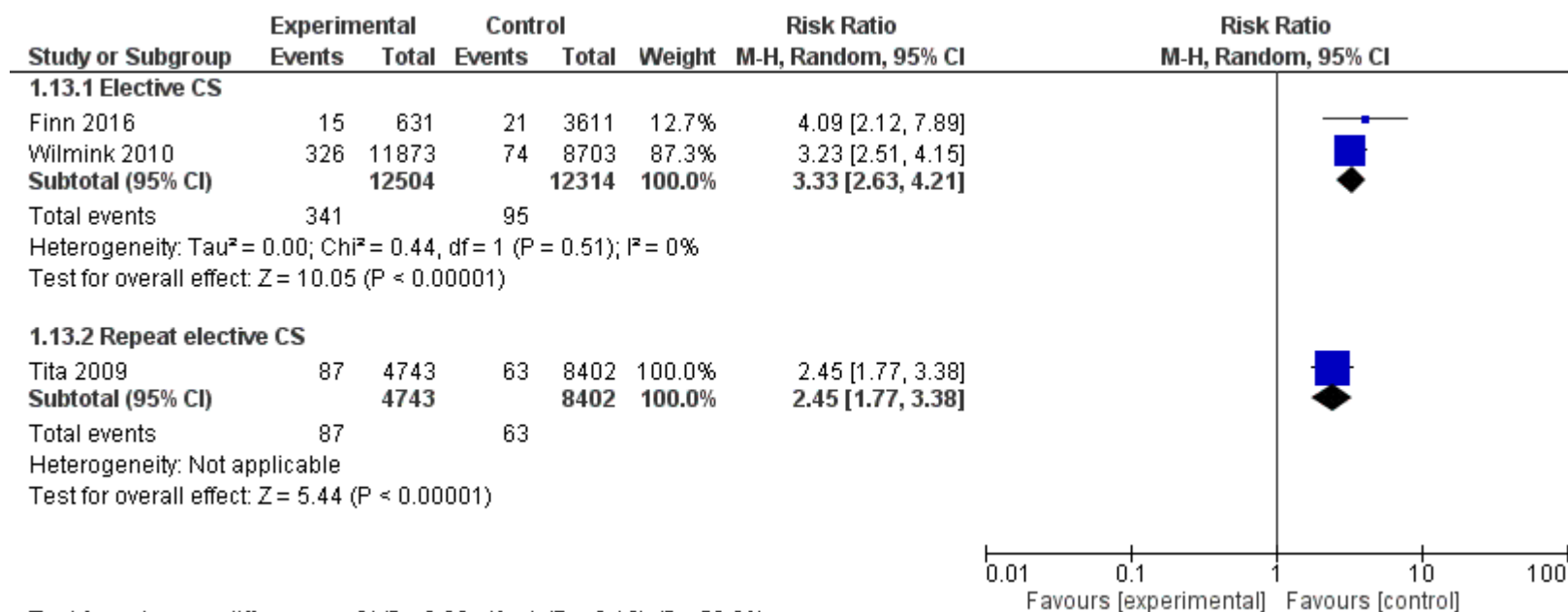
Test for subgroup differences: Chi² = 4.35, df = 1 (P = 0.04), I² = 77.0%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.12 Neonatal hyperbilirubinemia.



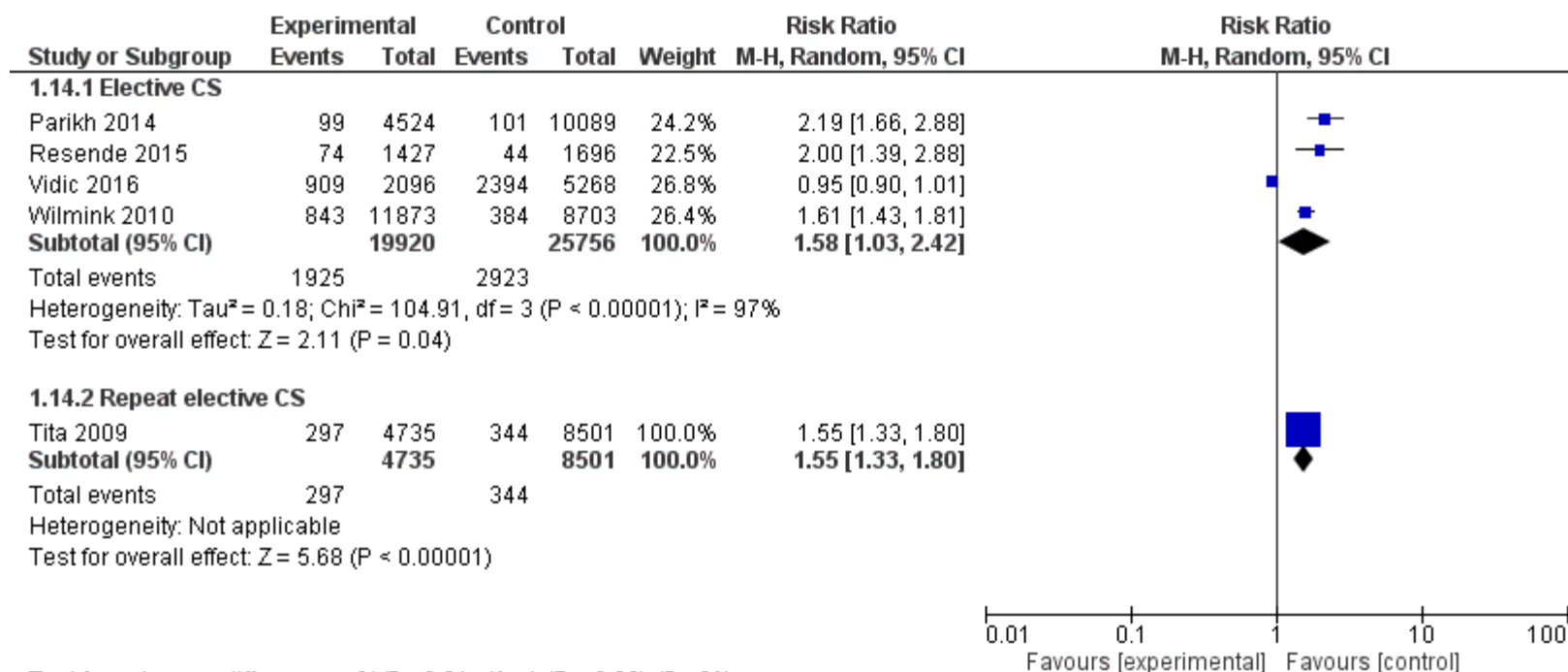
Test for subgroup differences: Chi² = 9.60, df = 1 (P = 0.002), I² = 89.6%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.13 Neonatal birth weight ≤2500g.



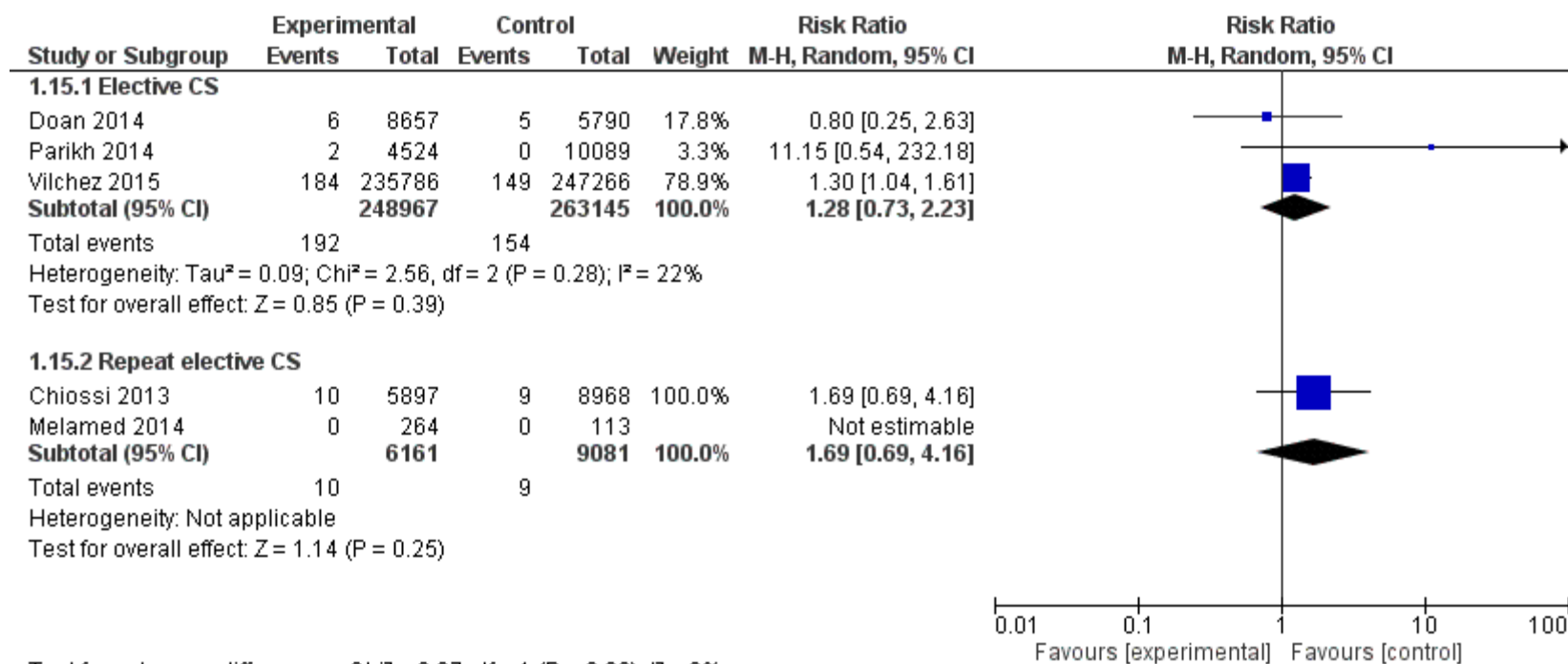
Test for subgroup differences: Chi² = 2.29, df = 1 (P = 0.13), I² = 56.3%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.14 Neonatal hospitalisation > 5 days.

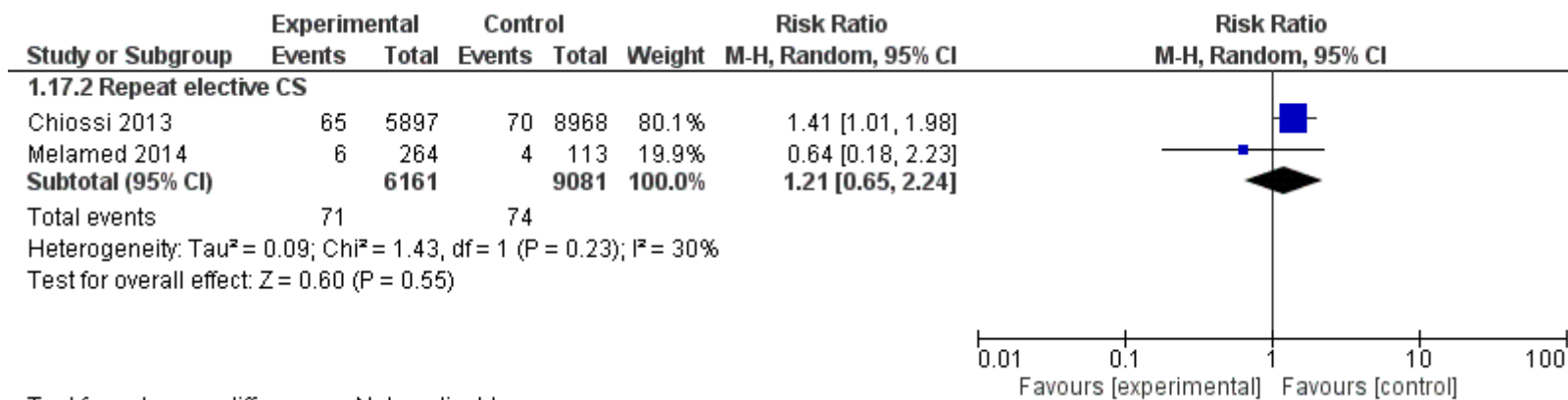


Test for subgroup differences: Chi² = 0.01, df = 1 (P = 0.93), I² = 0%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.15 Neonatal death.

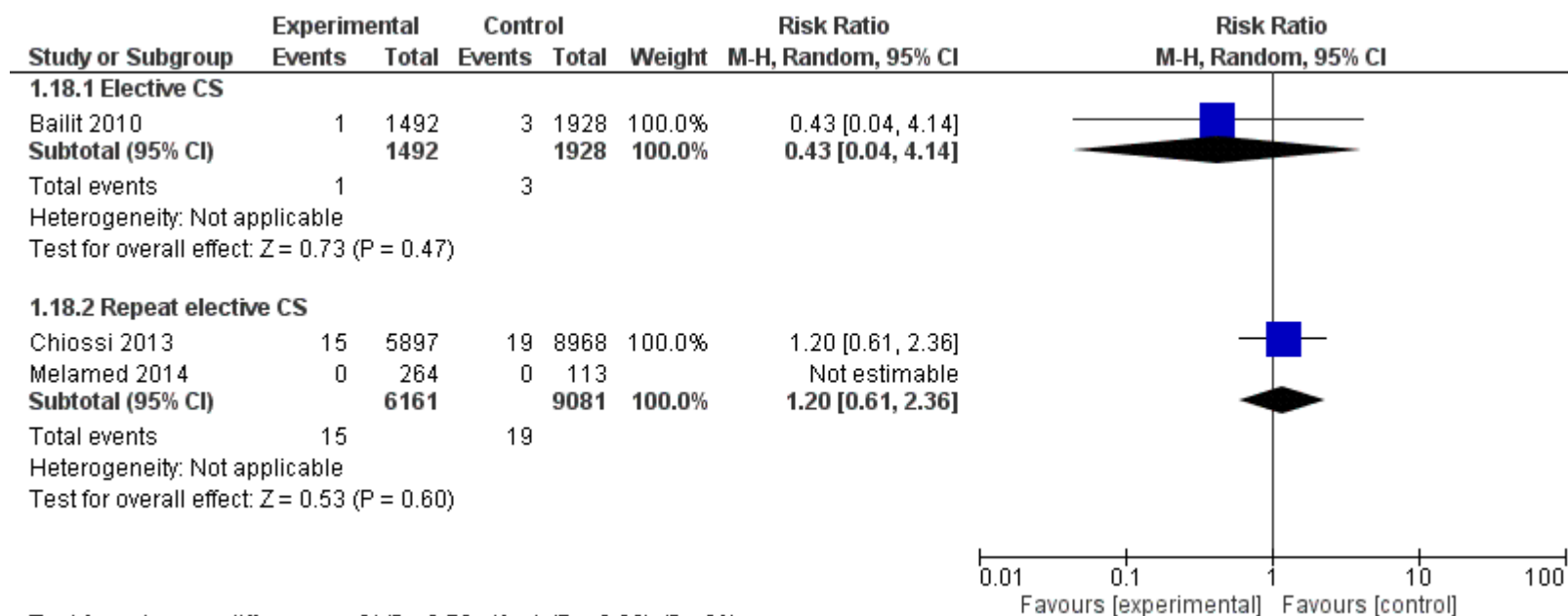


Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.17 Maternal bleeding (needing transfusion/treatment).



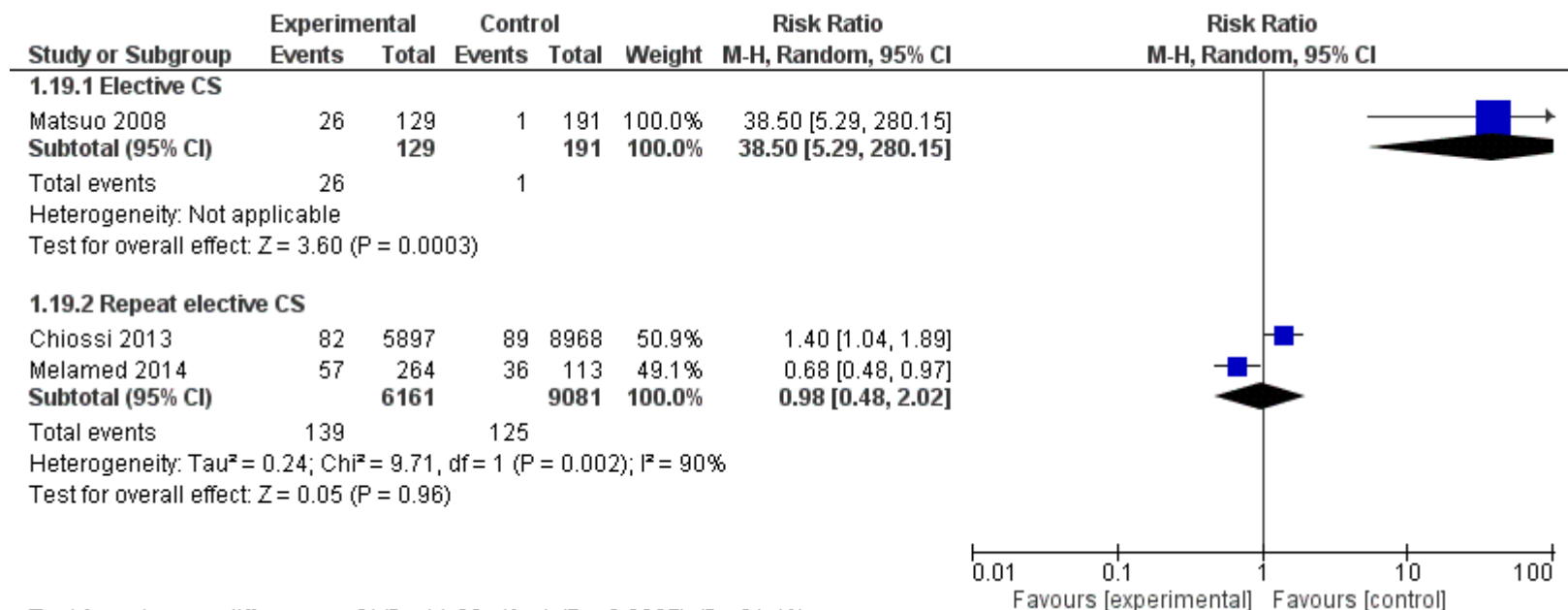
Test for subgroup differences: Not applicable

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.18 Maternal hysterectomy.



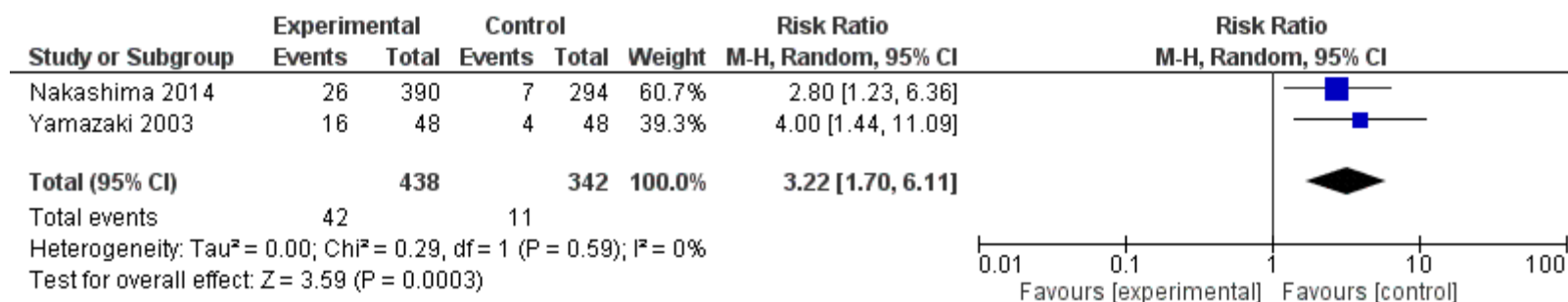
Test for subgroup differences: Chi² = 0.72, df = 1 (P = 0.39), I² = 0%

Forest plot of comparison: 1 Cohort studies: Elective CS in 37-38 weeks vs ≥ 39 weeks, outcome: 1.19 Maternal composite adverse events.

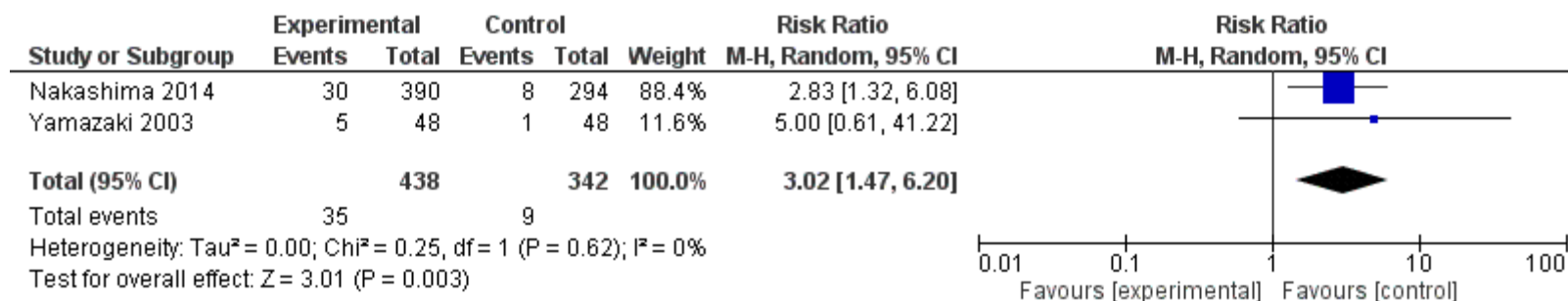


Test for subgroup differences: Chi² = 11.60, df = 1 (P = 0.0007), I² = 91.4%

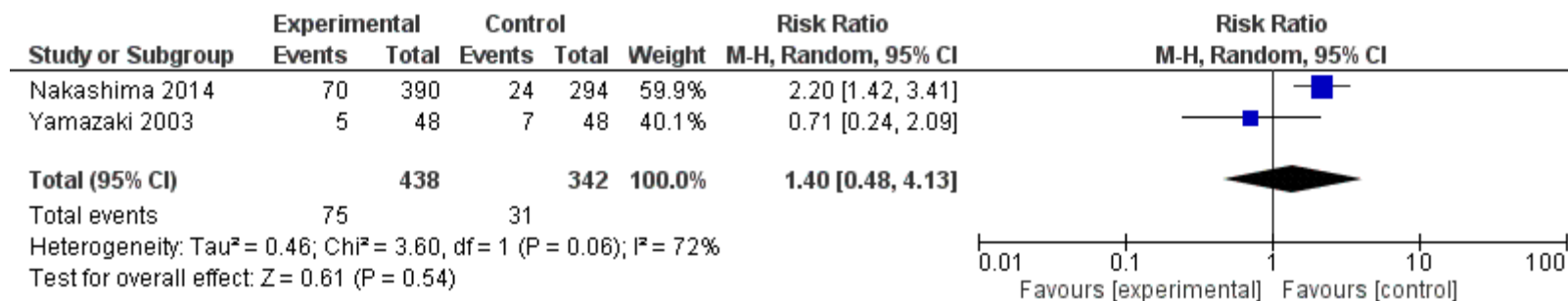
Forest plot of comparison: 3 Elective CS 37 week vs 38 weeks, outcome: 3.2 Neonatal respiratory morbidity.



Forest plot of comparison: 3 Elective CS 37 week vs 38 weeks, outcome: 3.5 Neonatal hypoglycaemia.



Forest plot of comparison: 3 Elective CS 37 week vs 38 weeks, outcome: 3.7 Neonatal birth weight ≤2500g.



Appendix F: Liste der ausgeschlossenen Volltexte

Primärstudien

Aksoy, H., et al., Blood loss in elective cesarean section: is there a difference related to the type of anesthesia? A randomized prospective study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2015. 16(3): p. 158-63.

Amorim, M.M., et al., Elective caesarean section at 38 versus 39 weeks of gestation: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial Are we trivialising neonatal intensive care unit admissions? *Bjog*, 2013. 120(13): p. 1702.

Ashton, D.M., Elective delivery at less than 39 weeks. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2010. 22(6): p. 506-10.

Bailey, B.A., J.G. McCook, and C. Chaires, Burden of elective early-term births in rural Appalachia. *South Med J*, 2014. 107(10): p. 624-9.

Caughey, A.B., Elective induction of labour is associated with decreased perinatal mortality and lower odds of caesarean section at 40 and 41 weeks. *Evid Based Med*, 2013. 18(3): p. 117-8.

Caughey, A.B., Elective induction of labour is associated with decreased perinatal mortality and lower odds of caesarean section at 40 and 41 weeks. *Evid Based Med*, 2014. 19(6): p. 236.

Caughey, A.B. Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: Neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 2014. 69, 3-5 DOI: 10.1097/01.ogx.0000442812.42484.57.

Caughey, A.B., Systematic review and meta-analysis: Elective induction of labour is associated with decreased perinatal mortality and lower odds of caesarean section at 40 and 41 weeks. *Evidence-Based Medicine*, 2014. 19(6): p. 236.

Cho, Y., et al., Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial. *Bjog*, 2014. 121(13): p. 1748.

Dietz, H.P., The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2014. 54(6): p. 602.

Dietz, H.P., The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation...he timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2014. 54(6): p. 602-602 1p.

Doan, E., K. Gibbons, and D. Tudehope, Re: the timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2014. 54(6): p. 602-3.

Doan, E., K. Gibbons, and D. Tudehope, Re: The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation...Re: The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2014. 54(6): p. 602-603 2p.

Dodd, J.M., et al., Timing of birth for women with a twin pregnancy at term: a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010. 10: p. 68.

Dodd, J.M., et al., Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for women with an uncomplicated twin pregnancy at term: The Twins Timing of Birth Randomised Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2012. 119(8): p. 964-973.

- Dodd, J.M. and C.A. Crowther, Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. Cd003582.
- Edge, N. and B.W.J. Mol Timing of elective caesarean section: A decision analysis. *Journal of paediatrics and child health*, 2015. 51, 116 DOI: 10.1111/jpc.12884-7.
- Ehrenthal, D.B., et al., Neonatal outcomes after implementation of guidelines limiting elective delivery before 39 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*, 2011. 118(5): p. 1047-55.
- Ertugrul, S., et al., Evaluation of neonatal outcomes in elective repeat cesarean delivery at term according to weeks of gestation. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013. 39(1): p. 105-12.
- Ganchimeg, T., et al., Optimal Timing of Delivery among Low-Risk Women with Prior Caesarean Section: A Secondary Analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS One*, 2016. 11(2): p. e0149091.
- Glavind, J., Author's reply: elective caesarean section at 38 versus 39 weeks of gestation: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial. *Bjog*, 2013. 120(13): p. 1703-4.
- Glavind, J., et al., Authors' reply: Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial. *Bjog*, 2014. 121(13): p. 1748-9.
- Glavind, J., et al. Do pregnant women prefer timing of elective cesarean section prior to versus after 39 weeks of gestation? Secondary analyses from a randomized controlled trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 2014. 27, 1782-6 DOI: 10.3109/14767058.2013.879707.
- Glavind, J., et al. Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: A randomized controlled trial. *International journal of gynaecology and obstetrics*, 2012. 119, S358 DOI: 10.1016/S0020-7292%2812%2960707-3.
- Glavind, J., et al., Authors' reply: elective caesarean section at 38 versus 39 weeks of gestation: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial Are we trivialising neonatal intensive care unit admissions? *Bjog*, 2013. 120(13): p. 1702-3.
- Glavind, J., et al., Authors' reply: Elective caesarean section at 38 versus 39 weeks of gestation: balance between the perceived benefits and potential drawbacks. *Bjog*, 2014. 121(7): p. 907-8.
- Gouyon, J.B., et al., Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2008. 22(1): p. 22-30.
- Graziosi, G.C., et al., [Elective cesarean section is preferred after the completion of a minimum of 38 weeks of pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1998. 142(42): p. 2300-3.
- Hankins, G.D., S.M. Clark, and M.B. Munn, Cesarean section on request at 39 weeks: impact on shoulder dystocia, fetal trauma, neonatal encephalopathy, and intrauterine fetal demise. *Semin Perinatol*, 2006. 30(5): p. 276-87.
- Hansen, A.K., et al., Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007. 86(4): p. 389-94.
- Hoffmire, C.A., et al., Elective delivery before 39 weeks: the risk of infant admission to the neonatal intensive care unit. *Matern Child Health J*, 2012. 16(5): p. 1053-62.
- Hourani, M., F. Ziade, and M. Rajab, Timing of planned caesarean section and the morbidities of the newborn. *N Am J Med Sci*, 2011. 3(10): p. 465-8.

Howell, E.A., et al., Association between hospital-level obstetric quality indicators and maternal and neonatal morbidity. *Jama*, 2014. 312(15): p. 1531-41.

Hutcheon, J.A., et al., Maternal, care provider, and institutional-level risk factors for early term elective repeat cesarean delivery: a population-based cohort study. *Matern Child Health J*, 2014. 18(1): p. 22-8.

Lavery, S. and D. Harvey, Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. 102(10): p. 843.

Lavoue, V., et al., Caesarean section at term: the relationship between neonatal respiratory morbidity and microviscosity in amniotic fluid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013. 169(2): p. 239-43.

Le Guennec, J.C., et al., Elective delivery and the neonatal respiratory distress syndrome. *Can Med Assoc J*, 1980. 122(3): p. 307-9.

Little, S.E., et al., The effect of obstetric practice change to reduce early term delivery on perinatal outcome. *J Perinatol*, 2014. 34(3): p. 176-80.

Mally, P.V., N.T. Agathis, and S.M. Bailey, Early term infants are at increased risk of requiring neonatal intensive care. *World J Pediatr*, 2016. 12(1): p. 76-81.

Martinez-Nadal, S., et al., [Neonatal morbidity in early-term newborns]. *An Pediatr (Barc)*, 2014. 81(1): p. 39-44.

Matsuo, K., K. Shimoya, and T. Kimura, Elective cesarean delivery at 38 weeks' gestation: is the timing too early?...Tita TNA, Landon MB, Spong CY, Lai Y, Leveno KJ, Varner MW et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal fetal medicine units network. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med* 2009;360:111-20. *Journal of Perinatal Medicine*, 2009. 37(5): p. 569-569 1p.

Melhado, L., Even at term, timing of cesarean is linked to adverse outcomes. *Perspectives on Sexual and Reproductive Health*, 2009. 41(2): p. 130-131.

Mohammed, A.B., A.I. Bayo, and M.F. Abu-Jubara, Timing of elective repeated cesarean delivery in patients with previous two or more cesarean section. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013. 26(1): p. 10-2.

Mostafa Hefny, S., et al., The neonatal respiratory outcome in relation to timing of elective cesarean section at 38 versus 39week gestation: A single center based study. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 2013. 61(2): p. 78-82.

Nicholl, M.C. and M.A. Cattell, Getting evidence into obstetric practice: appropriate timing of elective caesarean section. *Aust Health Rev*, 2010. 34(1): p. 90-2.

Nicoll, A.E., et al., An audit of neonatal respiratory morbidity following elective caesarean section at term. *Scott Med J*, 2004. 49(1): p. 22-5.

Ojidu, J.I., Delaying planned caesarean delivery until 39 completed weeks of gestation: the experience of a district general hospital. *J Obstet Gynaecol*, 1999. 19(2): p. 142-5.

Pallasmaa, N., U. Ekblad, and M. Gissler, Severe maternal morbidity and the mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008. 87(6): p. 662-8.

Phaloprakarn, C., S. Tangjitgamol, and S. Manusirivithaya, Timing of elective cesarean delivery at term and its impact on maternal and neonatal outcomes among Thai and other Southeast Asian pregnant women. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016.

- Riskin, A., et al., Does cesarean section before the scheduled date increase the risk of neonatal morbidity? *Isr Med Assoc J*, 2014. 16(9): p. 559-63.
- Robinson, C.J., et al., Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes: a cost analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 202(6): p. 632.e1-6.
- Roy, P. and R. Jose Respiratory morbidity in term infants delivered by elective lower segment caesarean section-a randomized control trial. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. (var.pagings), 2015. 131, E289.
- Ryan, C.A. and P. Hughes, Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995. 102(10): p. 843-4.
- Salim, R. and E. Shalev, Health implications resulting from the timing of elective cesarean delivery. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010. 8: p. 68.
- Salim, R. and E. Shalev, Timing of elective repeat cesarean delivery at term and maternal perioperative outcomes. *Obstet Gynecol*, 2011. 117(6): p. 1437; author reply 1437-8.
- Salim, R. and E. Shalev, Timing of elective repeat cesarean delivery at term and maternal perioperative outcomes...*Obstet Gynecol*. 2011 Feb;117(2 Pt 1):280-6. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. 117(6): p. 1437-1437 1p.
- Sanu, O., Elective caesarean section at 38 versus 39 weeks of gestation: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial. *Bjog*, 2013. 120(13): p. 1703.
- Sholapurkar, S.L., Elective caesarean section at 38 versus 39 weeks of gestation: balance between the perceived benefits and potential drawbacks. *Bjog*, 2014. 121(7): p. 907.
- Stock, S.J., et al., Outcomes of induction of labour in women with previous caesarean delivery: a retrospective cohort study using a population database. *PLoS One*, 2013. 8(4): p. e60404.
- Tanger, H.L., et al., [Less neonatal morbidity with elective caesarean sections at term: local guideline for elective caesarean section is effective]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2010. 154: p. A1201.
- Tanger, H.L., et al., Less neonatal morbidity after an elective cesarean section following a gestation period of 39 weeks. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2010. 154(26): p. 1224-1228.
- Tuuli, M.G. and A.O. Odibo, Neonatal outcomes in relation to timing of repeat cesarean delivery at term. *Womens Health (Lond Engl)*, 2009. 5(3): p. 239-42.
- Vidic, Z., et al., Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: a population-based study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2015.
- Wax, J.R., et al., Contribution of elective delivery to severe respiratory distress at term. *Am J Perinatol*, 2002. 19(2): p. 81-6.
- Wilmink, F.A., et al., [Timing of elective term caesarean sections; trends in the Netherlands]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2014. 158: p. A6951.
- Yee, W., H. Amin, and S. Wood, Elective cesarean delivery, neonatal intensive care unit admission, and neonatal respiratory distress. *Obstet Gynecol*, 2008. 111(4): p. 823-8.

Reviews

Dodd, J.M., et al., Elective birth at 37 weeks' gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. 2: p. Cd003582.

Glavind, J. and N. Uldbjerg, Elective cesarean delivery at 38 and 39 weeks: neonatal and maternal risks. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2015. 27(2): p. 121-7.

Tzur, T., et al., Timing of elective repeat caesarean section: maternal and neonatal morbidity and mortality. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011. 24(1): p. 58-64.

Referenzen

1. Moher, D., et al., *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000097.
2. WHO. *List of Member States by WHO Region and Mortality Stratum*. 2016 [cited 2016 07.06.2016]; Available from: http://www.who.int/choice/demography/mortality_strata/en/.
3. Fletcher RH, F.S., Wagner EH, Haerting J., *Klinische Epidemiologie : Grundlagen und Anwendung*. Deutschsprachige Ausg. 2. Aufl. . 2007, Hans Huber Verlag GmbH, 2007.
4. Higgins, J., Green, S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. ÄZQ. *Klinische Studie*. 2015 09.06.2016]; Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/klinische-studie>.
6. Valtonen, M., J. Kanto, and P. Rosenberg, *Comparison of propofol and thiopentone for induction of anaesthesia for elective caesarean section*. Anaesthesia, 1989. **44**(9): p. 758-62.
7. Wells, G., Shea, B, O'Connell, D, Peterson, J, Welch, V, Losos, M, Tugwell, P. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
8. Zanardo, V., et al., *Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery*. Acta Paediatr, 2004. **93**(5): p. 643-7.
9. Zanardo, V., et al., *The influence of timing of elective cesarean section on neonatal resuscitation risk*. Pediatr Crit Care Med, 2004. **5**(6): p. 566-70.
10. Chiossi, G., et al., *Timing of delivery and adverse outcomes in term singleton repeat cesarean deliveries*. Obstet Gynecol, 2013. **121**(3): p. 561-9.
11. Vilchez, G., et al., *Maternal race and neonatal outcomes after elective repeat cesarean delivery*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(4): p. 368-71.
12. Vilchez, G., et al., *Risk of neonatal mortality according to gestational age after elective repeat cesarean delivery*. Arch Gynecol Obstet, 2015.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Caesarean section*. 2011 17.05.2016]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>.
14. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). *Birth after Previous Caesarean Birth*. 2015 17.05.2016]; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg45/>.
15. Glavind, J., et al., *Elective caesarean section at 38 weeks versus 39 weeks: neonatal and maternal outcomes in a randomised controlled trial*. Bjog, 2013. **120**(9): p. 1123-32.
16. Melamed, N., et al., *Timing of planned repeat cesarean delivery after two or more previous cesarean sections--risk for unplanned cesarean delivery and pregnancy outcome*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(5): p. 431-8.
17. Nakashima, J., et al., *Elective Cesarean section at 37 weeks is associated with the higher risk of neonatal complications*. Tohoku J Exp Med, 2014. **233**(4): p. 243-8.
18. Yamazaki, H., et al., *Neonatal clinical outcome after elective cesarean section before the onset of labor at the 37th and 38th week of gestation*. Pediatr Int, 2003. **45**(4): p. 379-82.
19. Wilkink, F.A., et al., *Neonatal outcome following elective cesarean section of twin pregnancies beyond 35 weeks of gestation*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(6): p. 480.e1-7.
20. Alderdice, F., et al., *Admission to neonatal intensive care with respiratory morbidity following 'term' elective caesarean section*. Ir Med J, 2005. **98**(6): p. 170-2.
21. Doan, E., K. Gibbons, and D. Tudehope, *The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2014. **54**(4): p. 340-347.
22. Balchin, I., MB ChB, MSc, John C. Whittaker, BSc (Hons), PhD, Ronald F. Lamont, DM, FRCOG, and M. and Philip J. Steer, FRCOG, *Timing of Planned Cesarean Delivery by Racial Group*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2008. **111**: p. 659-66.

23. Finn, D., et al., *Neonatal outcomes following elective caesarean delivery at term: a hospital-based cohort study*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(6): p. 904-10.
24. Gawlik, S., et al., *Timing of elective repeat caesarean does matter: Importance of avoiding early-term delivery especially in diabetic patients*. J Obstet Gynaecol, 2015. **35**(5): p. 455-60.
25. Many, A., et al., *Neonatal respiratory morbidity after elective cesarean section*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2006. **19**(2): p. 75-8.
26. McAlister, B.S., M. Tietze, and S. Northam, *Early term birth: the impact of practice patterns on rates and outcomes*. West J Nurs Res, 2013. **35**(8): p. 1026-42.
27. Morrison, J.J., J.M. Rennie, and P.J. Milton, *Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section*. Br J Obstet Gynaecol, 1995. **102**(2): p. 101-6.
28. Wilmlink, F.A., et al., *Neonatal outcome following elective cesarean section beyond 37 weeks of gestation: a 7-year retrospective analysis of a national registry*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(3): p. 250.e1-8.
29. Zanardo, V., et al., *The influence of timing of elective cesarean section on risk of neonatal pneumothorax*. J Pediatr, 2007. **150**(3): p. 252-5.
30. Matsuo, K., et al., *Is 38 weeks late enough for elective cesarean delivery?* International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2008. **100**(1): p. 90-91.
31. Terada, K., et al., *Timing of elective cesarean singleton delivery and neonatal respiratory outcomes at a Japanese perinatal center*. J Nippon Med Sch, 2014. **81**(4): p. 285-8.
32. Bailit, J.L., et al., *Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(3): p. 245.e1-245.e12.
33. Clark, S.L., et al., *Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(2): p. 156.e1-4.
34. Graziosi, G.C.M., et al., *Elective caesarean section preferably after at least 38 complete weeks of pregnancy*. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde, 1998. **142**(42): p. 2300-2303.
35. Nir, V., E. Nadir, and M. Feldman, *Late better than early elective term Cesarean section*. Acta Paediatr, 2012. **101**(10): p. 1054-7.
36. Parikh, L., et al., *Timing and consequences of early term and late term deliveries*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(11): p. 1158-62.
37. Resende, M.C., L. Santos, and I. Santos Silva, *[Neonatal Morbidity in Term Newborns Born by Elective Cesarean Section]*. Acta Med Port, 2015. **28**(5): p. 601-7.
38. Tracy, S.K., M.B. Tracy, and E. Sullivan, *Admission of term infants to neonatal intensive care: a population-based study*. Birth, 2007. **34**(4): p. 301-7.
39. Vidic, Z., et al., *Timing of elective cesarean section and neonatal morbidity: a population-based study*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(15): p. 2460-2.
40. Hansen, A.K., et al., *Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study*. Bmj, 2008. **336**(7635): p. 85-7.
41. Farchi, S., et al., *Timing of repeat elective caesarean delivery and neonatal respiratory outcomes*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2010. **95**(1): p. F78.
42. Tita, A.T., et al., *Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes*. N Engl J Med, 2009. **360**(2): p. 111-20.
43. Zanardo, V., et al., *Neonatal resuscitation by laryngeal mask airway after elective cesarean section*. Fetal Diagn Ther, 2004. **19**(3): p. 228-31.
44. Bailit, J.L., et al., *Maternal and neonatal outcomes by labor onset type and gestational age*. American journal of obstetrics and gynecology, 2010. **202**(3): p. 245.e1-245.e12.

Prä- versus postpartale antibiotische Infektionsprophylaxe beim Kaiserschnitt

Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse

Autoren

Claudia Bollig

Jörg Meerpohl

Britta Lang

Edith Motschall

Christine Schmucker

30. November 2016



Cochrane Deutschland
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacherstraße 153
79110 Freiburg

Inhaltsverzeichnis

1.	Hintergrund.....	4
2.	Fragestellung.....	6
3.	Methoden.....	7
3.1	Population.....	7
3.2	Intervention und Vergleichsintervention.....	7
3.3	Endpunkte.....	7
3.4	Studientypen.....	8
3.5	Literatursuche.....	8
3.6	Identifizierung relevanter Studien.....	9
3.7	Extraktion der Studiendaten.....	9
3.8	Risiko für Bias (RoB) Bewertung.....	9
3.9	GRADE (Bewertung der Qualität der Evidenz).....	10
3.10	Informationssynthese und –analyse.....	12
3.11	Sensitivitätsanalysen.....	12
3.12	Subgruppenanalysen.....	12
4.	Ergebnisse.....	13
4.1	Informationsbeschaffung und resultierender Studienpool.....	13
4.2	Studiencharakteristika.....	15
4.3	Risiko für Bias (RoB) Bewertung.....	29
4.4	Maternale Endpunkte.....	33
4.4.1	Tabellarische Darstellung.....	33
4.4.2	Quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE).....	40
4.5	Neonatale Endpunkte.....	47
4.5.1	Tabellarische Darstellung.....	47
4.5.2	Quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE).....	51
5.	Diskussion.....	57
6.	Zusammenfassung.....	62
7.	Literatur.....	63
8.	Referenzen der eingeschlossenen Studien.....	67
	Anhang A: Studienregistersuche.....	69
	Anhang B: Suchstrategien.....	71
	Anhang C: Weitere systematische Reviews und Leitlinien.....	75

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Informationsbeschaffung.	13
Tab. 2: Studiencharakteristika.	18
Tab. 3: Patientencharakteristika.	23
Tab. 4: Charakteristika der antibiotischen Prophylaxe.	26
Tab. 5: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien.	27
Tab. 6: Maternale Endpunkte.....	34
Tab. 7: Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE) - maternale Endpunkte.....	45
Tab. 8: Neonatale Endpunkte.....	48
Tab. 9: Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE) - neonatale Endpunkte.	55
Tab. 10: Ergebnisse der Suche in Studienregistern.	69
Tab. 11: Übersicht und Ergebnisse weiterer systematischer Reviews und Leitlinien.....	75

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ergebnis der Literaturrecherche.	14
Abb. 2: RoB Zusammenfassung.	31
Abb. 3: RoB Graph (über alle Studien hinweg).	32
Abb. 4: Maternale Endpunkte.	41
Abb. 5: Neonatale Endpunkte.	52

1. Hintergrund

Seit Beginn der statistischen Erfassung der Kaiserschnittgeburten in Deutschland im Jahr 1991 hat sich ihr prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Geburten mehr als verdoppelt: Waren 1991 noch 15,3% aller Geburten Sectioentbindungen, kam 2015 fast jedes dritte Kind per Kaiserschnitt zur Welt (31,1%).¹ Damit gehört der Kaiserschnitt in Deutschland zu den häufigsten operativen Eingriffen.²

So wie alle operativen Eingriffe birgt auch der Kaiserschnitt ein erhöhtes Infektionsrisiko: Verglichen mit der vaginalen Entbindung ist das Risiko für eine Infektion bei einer Kaiserschnittentbindung fünf bis 20 mal so hoch.^{3 4} Eine Kaiserschnittentbindung stellt den stärksten Risikofaktor für Infektionen nach der Geburt dar.^{5 6 7}

Infektiöse Morbidität tritt unter anderem in Form von Wundinfektion, Endometritis, Phlebitis und Harnwegsinfektion bis zu Beckenabszess und Sepsis auf und geht mit Fieber einher. In verschiedenen Untersuchungen konnten Faktoren identifiziert werden, die das Risiko für Infektionen nach einem Kaiserschnitt weiter erhöhen. Dazu gehören beispielsweise die Operationszeit, maternales Übergewicht, und ein erhöhter Blutverlust während der Geburt.⁸⁻¹⁰

Bei zahlreichen operativen Eingriffen wird die Gabe von Antibiotika zur Infektionsprophylaxe empfohlen. Auch für die Kaiserschnittentbindung liegen verschiedene Leitlinien vor, die eine prophylaktische Gabe empfehlen.¹¹⁻¹³ Ein Cochrane Review aus dem Jahr 2014, der eine prophylaktische Antibiotikungabe beim Kaiserschnitt mit keiner Prophylaxe oder Placebo verglich, kam zu dem Ergebnis, dass eine antibiotische Prophylaxe beim Kaiserschnitt das Risiko für postpartale Wundinfektion, Endometritis und schweren Infektionskomplikationen um 60 bis 70% senkt.¹⁴ Ein weiterer Cochrane Review aus dem Jahr 2014, der verschiedene Klassen von Antibiotika miteinander verglich, konnte zeigen, dass Penicilline und Cephalosporine maternale Infektionen nach Kaiserschnitt gleichermaßen verhindern.¹⁵ Keine dieser systematischen Übersichtsarbeiten identifizierte dabei klinische Studien, die mögliche unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe beim Neugeborenen evaluierten, obwohl in die Übersichtsarbeiten auch Studien eingeschlossen wurden, die das Antibiotikum präpartal verabreichten. Trotz des maternalen Nutzens der prophylaktischen Antibiotikungabe ist nicht abschließend geklärt, welcher Administrationsweg, welches

Dosierungsschema und vor allem welcher Verabreichungszeitpunkt am vorteilhaftesten für Mutter und Kind ist.¹⁶⁻¹⁸ Während sich bei den unterschiedlichsten operativen Eingriffen die antibiotische Infektionsprophylaxe vor Hautschnitt am wirksamsten gezeigt hat¹⁹, wurde bei Kaiserschnittgeburten lange Zeit die Gabe nach Abnabelung des Kindes praktiziert, um einen Übergang auf das Neugeborene zu vermeiden. Dahinter stand die Überlegung, Risiken der Antibiotikumgabe für das Neugeborene zu minimieren, auch wenn damit nicht gewährleistet ist, dass rechtzeitig ausreichende Blut- und Gewebespiegel zur Infektionsprophylaxe bei der Mutter vorhanden sind. Mögliche Risiken, die in Zusammenhang mit der präpartalen Antibiotikumgabe beim Neugeborenen diskutiert werden, sind unter anderem eine Erhöhung der Antibiotikaresistenz, unerwünschte Wirkungen des Antibiotikums, eine Veränderung der neonatalen Darmflora oder die Maskierung einer neonatalen Sepsis. Diese vorerst hypothetischen Risiken führten 1999 dazu, dass eine Leitlinie des Center for Disease Control and Prevention für Risikokaiserschnittpatientinnen eine prophylaktische Antibiotikumgabe nach Abklemmen der Nabelschnur empfahl.²⁰ Erst eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008, die ein vermindertes Risiko für Endometritis und der gesamten maternalen infektionsassoziierten Morbidität bei prophylaktischer Antibiotikumgabe vor Hautschnitt im Vergleich zur Gabe nach Abnabelung des Kindes zeigen konnte, leitete einen Paradigmenwechsel in der Geburtshilfe ein.²¹

Seit 2008 sind eine Reihe von weiteren systematischen Übersichtsarbeiten und eine Leitlinie des NICE mit quantitativer Auswertung erschienen.^{12 18 22-26} Alle Arbeiten haben gemeinsam, dass für neonatale Endpunkte wie Sepsis, Abklärung einer vermuteten Sepsis (sepsis workup) oder Einweisung auf die Intensivstation keine Unterschiede zu den unterschiedlichen Administrationszeitpunkten aufgetreten sind. Endpunkte wie unerwünschte Wirkungen des Antibiotikums bei Neonaten oder eine Antibiotikaresistenz wurden in der bisherigen Literatur nicht oder noch nicht ausreichend untersucht. Daher ist die vorliegende Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten für oder gegen die Unbedenklichkeit der präoperativen Gabe beim Neugeborenen bis dato nicht ausreichend geklärt und die Fragestellung immer noch hoch aktuell.

2. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die systematische Aufarbeitung der vorhandenen randomisierten Literatur, die die antibiotische Infektionsprophylaxe vor und nach Abnabelung des Kindes bei Kaiserschnittgeburten evaluiert. Die Fragestellung wurde von der Leitliniengruppe der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) vorgegeben. Im Vordergrund stehen dabei maternale und neonatale patientenrelevante Endpunkte (Kapitel 3).

3. Methoden

3.1 Population

Die Zielpopulation der systematischen Übersichtsarbeit stellten Patientinnen mit primärem und/oder sekundärem Kaiserschnitt dar, die eine antibiotische Prophylaxe erhielten. Studien, die ausschließlich Risikopatientinnen (z.B. Frühgeburten, Adipositas) einschließen, wurden nicht berücksichtigt.

3.2 Intervention und Vergleichsintervention

Die Intervention stellte die präpartale prophylaktische Antibiotikumgabe dar. Der Zeitpunkt der Gabe musste dabei vor Nabelschnurdurchtrennung erfolgen. Als Vergleichsintervention kam die postpartale prophylaktische Antibiotikumgabe nach Nabelschnurdurchtrennung zum Einsatz.

3.3 Endpunkte

Für die systematische Übersichtsarbeit wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Maternale Endpunkte, wie zum Beispiel:
 - Infektionsassoziierte Mortalität
 - Infektionsassoziierte Morbidität (zusammengesetzter Endpunkt, definiert als schwere Infektion [z.B. Sepsis, septischer Schock], Endometritis, Endomyometritis, Wundinfektion und infektionsassoziierte Mortalität)
 - Infektionsassoziierte Morbidität (nach jeweiliger Studiendefinition)
 - Sepsis
 - Endometritis und Endomyometritis
 - Harnwegsinfektion, Zystitis, Pyelonephritis
 - Infektionen mit antibiotikaresistenten Erreger
 - Infektionen des Respirationstrakts einschließlich Pneumonie
 - Febrile Morbidität (Fieber)
 - Wundinfektion der Sectionaht
 - Verzögerter Wundverschluss

- Zusätzliche Antibiotikungabe
 - Unerwünschte Wirkung der antibiotischen Prophylaxe
 - Dauer des Krankenhausaufenthalts
- Neonatale Endpunkte, wie zum Beispiel:
 - Infektionsassoziierte Mortalität
 - Infektionsassoziierte Morbidität einschließlich Langzeitmorbidität
 - Sepsis
 - Verdacht auf Sepsis (sepsis workup)
 - Harnwegsinfektion
 - Pneumonie
 - Verlegung auf Intensivstation
 - Antibiotische Behandlung
 - Unerwünschte Wirkung der antibiotischen Prophylaxe

3.4 Studientypen

Es werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die in Volltextform veröffentlicht wurden. Studienergebnisse in Abstractform wurden aufgrund mangelndem Informationsgehalt nicht mitberücksichtigt. Desweiteren wurden Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation 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, Medline Epub Ahead of Print (über Suchoberfläche Ovid)
- Web of Science (Thomas Reuters)
- Embase (über Suchoberfläche Ovid)
- Cochrane Library (www.cochranelibrary.com)

Darüber hinaus wurden die Referenzlisten eingeschlossener Studien und 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 (www.clinicaltrials.gov und <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suchstrategien für die oben genannten bibliographischen Datenbanken und Studienregister finden sich unter *Anhang B (Suchstrategien)*.

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 sicher relevant eingeordnet werden konnten. Studien, die dabei als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden im Volltext gelesen, um dabei über den endgültigen Ein- beziehungsweise Ausschluss einer Studie zu entscheiden (Volltextscreening).

3.7 Extraktion der Studiendaten

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

3.8 Risiko für Bias (RoB) Bewertung

Die RoB Bewertung der RCTs erfolgte nach den Methoden der Cochrane Collaboration.²⁷ Dabei kam ein Komponentensystem zum Einsatz, dessen Kriterien auf theoretischen und empirischen Forschungsergebnissen basieren.²⁸ Das Cochrane RoB Instrument setzt sich aus

sieben Domänen zusammen. Für jede Studie wurde jede einzelne Domäne entweder mit einem ‚geringen RoB‘ (low RoB), ‚hohen RoB‘ (high RoB) oder ‚unklaren RoB‘ (unclear RoB) bewertet. Die Einstufung ‚unklares RoB‘ erfolgt, wenn in einem Studienbericht relevante Einzelheiten zur Einschätzung des RoB nicht ausreichend dargestellt wurden.

Folgende Domänen wurden bewertet:

- Generierung der Randomisierungssequenz
- Geheimhaltung und Unvorhersehbarkeit der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Studienpersonal/-teilnehmern während der Behandlung
- Verblindung bei der Endpunkterhebung/-bewertung
- Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung
- Selektives Berichten von Endpunkten
- Andere Ursachen für Bias

Die Bewertungen der einzelnen Domänen für jede Studie wurde in einer ‚RoB Tabelle‘ dargestellt. Zudem erfolgte eine Darstellung des Biasrisikos über alle Studien hinweg mit Hilfe eines ‚RoB Graph‘.

3.9 GRADE (Bewertung der Qualität der Evidenz)

Die Beurteilungen von GRADE beziehen sich nicht auf einzelne Studien, sondern auf die Gesamtheit der gefundenen Evidenz für einen Endpunkt.²⁹ Bei der Bewertung der Qualität der gesamten Evidenz, wie sie in GRADE erfolgt, wird zunächst das (herkömmliche) Risiko der Studie für Bias (also die interne Validität) beurteilt (siehe oben, RoB Bewertung). Zusätzlich werden weitere Aspekte, wie die unzureichende Präzision (weites Konfidenzintervall), Inkonsistenz (Vorliegen widersprüchlicher Studienergebnisse), Indirektheit (Diskrepanz zwischen interessierender Patientenpopulation oder interessierender Intervention oder interessierenden Endpunkten und der in der Studie untersuchten Population, Intervention oder Endpunkten) und publication bias (das Nicht-Publizieren von Studien, z.B. mit negativen Ergebnissen), beurteilt. Alle diese Faktoren flossen in die Bewertung nach GRADE ein. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte mit dem Programm GRADEpro GDT.³⁰ Eine Bewertung nach GRADE wird in der Regel nur für ausgewählte Endpunkte durchgeführt.³¹ Da von der Leitliniengruppe auf unsere Anfrage vom

3. 11. 2016 diesbezüglich keine Antwort erfolgte, haben wir intern entschieden (CS und CB), folgende patientenrelevante Endpunkte in die GRADE Bewertung mit aufzunehmen:

▪ Maternale Endpunkte:

- Infektionsassoziierte Mortalität
- Infektionsassoziierte Morbidität (nach jeweiliger Studiendefinition)
- Infektionsassoziierte Morbidität (schwere Infektion [z.B. Sepsis, septischer Schock], Endometritis/Endomyometritis, Wundinfektion, infektionsassoziierte Mortalität)
- Sepsis einschließlich septischer Schock
- Endometritis/Endomyometritis
- Harnwegsinfektion/Zystitis/Pyelonephritis
- Infektion verursacht durch MRSA
- Infektion des Respirationstrakts/Pneumonie
- Fieber
- Wundinfektion der Sectionnaht
- Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe
- Dauer des Krankenhausaufenthalts

▪ Neonatale Endpunkte:

- Infektionsassoziierte Mortalität
- Sepsis
- Verdacht auf Sepsis (sepsis workup)
- Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger
- Neonatale Antibiotikagabe
- Fieber
- Verlegung auf Intensivstation
- Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe
- Zeit auf Intensivstation

3.10 Informationssynthese und -analyse

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden für jeden Endpunkt quantitativ in Form einer Fixed Effect Modell Meta-Analyse zusammengefasst. Das Fixed Effect Modell wurde verwendet, da aufgrund der bekannten Studienlage keine oder nur eine geringe klinische Heterogenität im Hinblick auf die Patientenpopulation und Intervention erwartet wurde. Die Datensynthese und die graphische Darstellung der Ergebnissen (Forestplots) erfolgte mit dem Programm Review Manager (RevMan; Version 5.3).³²

3.11 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen wurden für Studien unterschiedlicher methodischer Qualität geplant. Da die methodische Qualität als insgesamt hoch (und somit das Risiko für Bias als gering) eingeschätzt wurde, erwiesen sich solche Analysen als nicht sinnvoll.

3.12 Subgruppenanalysen

Falls es erforderlich gewesen wäre, wären die Ergebnisse hinsichtlich potenzieller klinischer Faktoren (Effektmodifikatoren), die die Effekte beeinflussen, untersucht worden. Diese klinischen Faktoren könnten sowohl Patientencharakteristika oder Spezifika der Behandlung sein (Subgruppenmerkmale). Ziel dabei wäre gewesen, Unterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Folgende klinische Faktoren könnten dabei Berücksichtigung finden:

- Alter
- Indikation für Sectio
- Zeit der antibiotischen Prophylaxe vor Hautschnitt beziehungsweise vor Abnabelung
- Antibiotikaklasse

Da die Ergebnisse der Studien insgesamt als homogenen eingeschätzt wurden, erwiesen sich solche Analysen allerdings als nicht sinnvoll.

4. Ergebnisse

4.1 Informationsbeschaffung und resultierender Studienpool

Die Literaturrecherche wurde im Mai 2016 in insgesamt vier bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Eine genaue Auflistung der Recherchezeitpunkte und Trefferzahlen findet sich in Tabelle 1.

Tab. 1: Informationsbeschaffung.

Literaturdatenbank	Anzahl der Treffer
Medline (einschließlich Medline Daily Update, Medline in Process & other non-indexed citations, Medline Epub Ahead of Print; Suchoberfläche Ovid) Suchdatum: 13.05.2016	3015
Embase (Suchoberfläche Ovid) Suchdatum: 19.05.2016	4380
Web of Science (Thomson Reuters) Suchdatum: 18.05.2016	1888
Cochrane Library Suchdatum: 18.05.2016	1284
Trefferzahl mit Duplikaten	10567
Trefferzahl ohne Duplikate	6899

Die systematische Literatursuche in den vier Datenbanken identifizierte 10.567 Referenzen, nach Abzug der Duplikate blieben 6899 Referenzen, welche anhand von Titel und Abstract beurteilt wurden. Von diesen wurden 6512 als „sicher nicht relevant“ für die Fragestellung eingestuft. Im Volltext wurden insgesamt 387 potenziell relevante Referenzen gesichtet. In Abb. 1 ist die bibliographische Literatursuche, einschließlich des identifizierten Studienpools dargestellt. Insgesamt wurden 17 RCTs identifiziert, davon eine in der Studienregistersuche, die die Einschlusskriterien für die systematische Übersichtsarbeit erfüllen.³³⁻⁴⁹ Desweiteren wurden neun Systematische Reviews^{18 21-25 49-51} und drei Leitlinien¹¹⁻¹³ identifiziert.

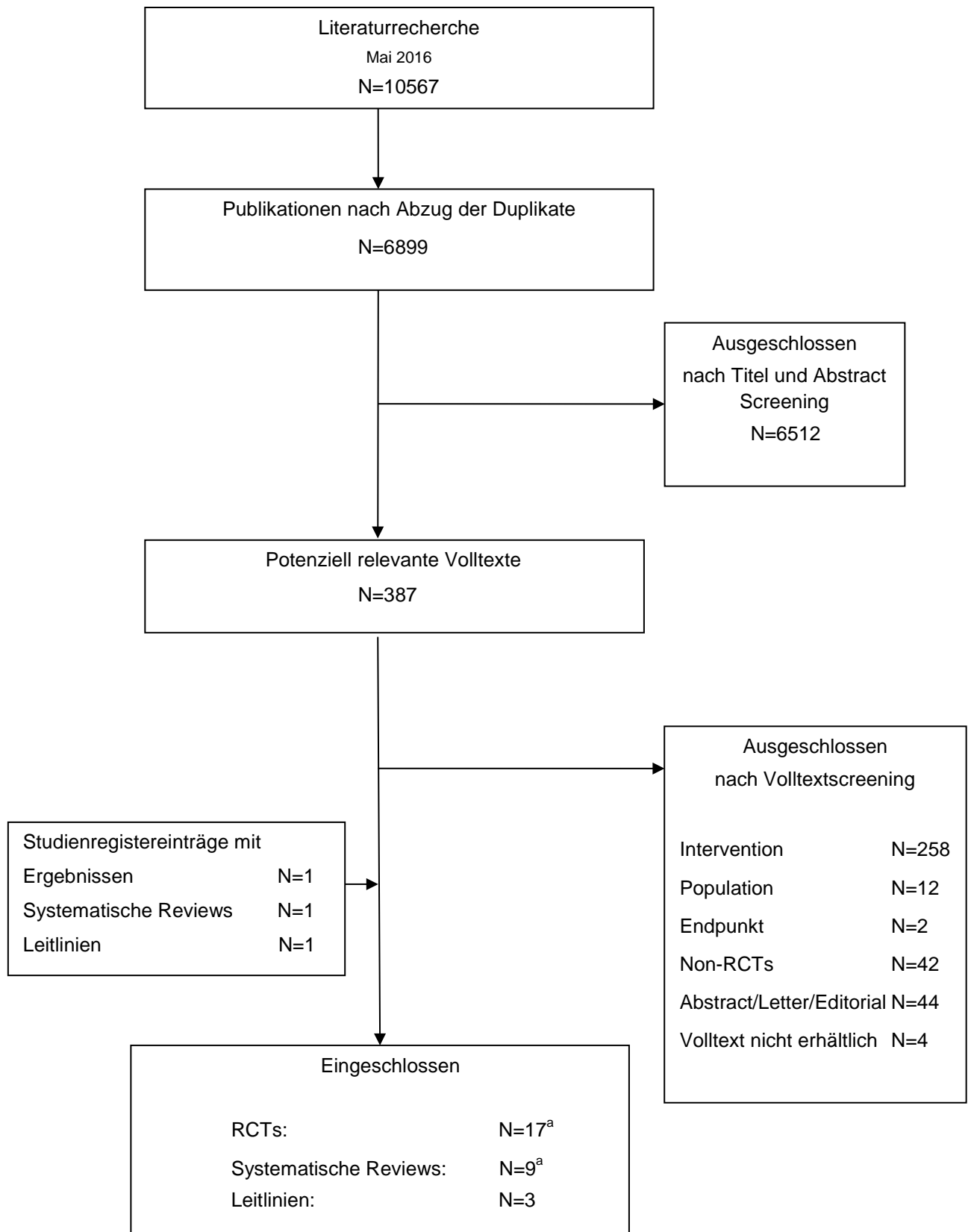


Abb. 1: Ergebnis der Literaturrecherche.

^aEine Referenz beinhaltet sowohl eine RCT als auch eine systematische Übersicht.

4.2 Studiencharakteristika

Die wichtigsten Studiencharakteristika der 17 eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 2-5 zusammengefasst.

Setting

Sieben der 17 Studien wurden in den USA durchgeführt.^{34 35 39 40 43 45 46} Eine weitere in der Türkei⁴⁸, eine in Österreich⁴⁷, zwei in Indien^{33 37}, zwei im Iran^{36 41}, eine in Ägypten³⁸, eine im Sudan⁴², eine in Italien⁴⁴ und eine in China⁴⁹ (Tabelle 2).

Beobachtungszeit

Die maternale und neonatale Beobachtungszeit bezog sich in den meisten Studien auf die Zeit im Krankenhaus und bis zu maximal 6 Wochen nach Entlassung (Tabelle 2). Drei Studien machten keine Angaben zur Beobachtungszeit, es ist jedoch auch bei diesen Studien davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit nicht über sechs Wochen hinausging.^{33 38 44} Langzeitdaten (über sechs Wochen hinaus) wurden in keiner der Studien berichtet.

Charakteristika der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 7436 Studienteilnehmerinnen (Kaiserschnittpatientinnen) randomisiert. Die präpartale Antibiotikumgabe erhielten dabei 3770 und die postpartale Antibiotikumgabe 3666 Patientinnen.

Für die Auswertung der maternalen Endpunkte konnten insgesamt Daten von 6562 Patientinnen berücksichtigt werden. Die Differenz zwischen den randomisierten und ausgewerteten Patientinnen der maternalen Endpunkte ist in erster Linie dadurch zu erklären, dass für drei der insgesamt 17 Studien nur neonatale Endpunkte herangezogen wurden, da die Frauen in der präpartalen Gruppe zusätzlich eine postpartale prophylaktische Antibiotikumgabe erhielten.^{35 41 49} Aus den Ergebnissen der maternalen Endpunkte ist deshalb nicht abzuleiten, ob der Effekt durch die prä- beziehungsweise postpartale Antibiotikumgabe zustande kam.

Die neonatalen Endpunkte beziehen sich auf die Studiendaten von insgesamt 5176 Säuglingen aus 12 Studien. Soweit es den Angaben aus den Studien zu entnehmen war, wurden in eine Studie explizit Frühgeburten eingeschlossen (ab der 24. Woche).⁴³

Indikation

Die Studien schlossen neben Patientinnen mit primärem Kaiserschnitt auch sekundäre Kaiserschnittgeburten ein (Tabelle 3). Dabei ist zu erwähnen, dass international verschiedene Klassifikationssystemen für die Sectioentbindung zum Einsatz kommen, welche die unterschiedlichen Indikationen oft nicht klar voneinander abgrenzen.⁵² Um die Kaiserschnittindikation in dieser Arbeit möglichst konstant zu erfassen, wurden die englischsprachigen Klassifikationen nicht übersetzt.

Drei RCTs schlossen „emergency“ und „elective cesarean sections“ ein.^{33 41 44} In vier Studien wurden Frauen eingeschlossen, bei denen eine „non-emergency cesarean section“ erfolgte.^{34 35 39 43} Sieben Studien schlossen ausschließlich Frauen mit „elective cesarean section“ ein.^{36-38 42 47-49} Drei Studien definierten die Art des Kaiserschnitts nicht näher^{40 45 46}, zwei davon schlossen Frauen ein, bei denen bereits die Wehen eingesetzt haben und die einen Kaiserschnitt erhalten sollten.^{45 46}

Intervention

Bis auf zwei Studien^{35 40} untersuchten die eingeschlossenen RCTs ausschließlich Antibiotika aus der Gruppe der Cephalosporine (Tabelle 4). Dabei handelt es sich um Antibiotika, die den Penicillinen strukturell ähnlich sind. Ihr Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese, was in einer bakteriziden Wirkung resultiert. Cephalosporine der ersten Generation wirken vor allem im grampositiven Bereich. Mit den Weiterentwicklungen in Form höherer Generationen wurde das Wirkspektrum im gramnegativen Bereich erweitert, oft mit verringertem Spektrum im grampositiven Bereich. Die überwiegende Zahl der Studien untersuchte dabei die Gabe eines Cephalosporins der ersten Generation: Cefazolin 1 g, Cefazolin 2 g oder Cefthiamidin 2 g.^{34 36 38 39 41 43 45-49} Ceftriaxon 1 g, Ceftriaxon 2 g, Ceftizoxim 1 g und Ceftazidim 2 g wurden als Cephalosporine der dritten Generation ebenso parenteral verabreicht.^{33 37 42 44} Zwei der Studien gaben an, bei Patienten, die allergisch auf Cefazolin reagierten, Clindamycin 900 mg zu verabreichen, das zu den Lincosamid-Antibiotika gehört. Während eine Studie berichtete, dass über 90% der Frauen Cefazolin erhielten³⁹, machte die zweite Studie keine Angaben zum Anteil der Frauen denen Clindamycin verabreicht wurde³⁴. Die Studie, für die nur ein Eintrag im Studienregister vorlag, setzte als einzige eine Kombinationstherapie ein.⁴⁰ Dabei wurde Cefazolin 1 mg und Azithromycin 500 mg (aus der Makrolid-Antibiotikaklasse) verabreicht.

Penicillin (Wirkstoff: Ampicillin 1 g) kam in insgesamt einer Studie zum Einsatz.³⁵

Die eingesetzte Dosierung des Antibiotikums wurde in allen außer einer Studie³⁶, im Detail beschrieben. In einem Großteil der Studien erfolgte die präpartale Antibiotikagabe mindestens 15 und maximal 60 Minuten vor Hautschnitt. Aus drei Studien konnte das präpartale Zeitfenster nicht genau extrahiert werden.^{36 45 46}

In drei Studien erhielten die Frauen, die in die präpartale Studiengruppe randomisiert wurden, zusätzlich eine postpartale Antibiotikungabe (siehe oben).^{35 41 49}

Tab. 2: Studiencharakteristika.

Studie & Setting	Studiendauer*/ Follow-up	Anzahl eingeschlossen Mütter / Säuglinge	Studienabbrecher (Mütter / Säuglinge)	Anzahl ausgewertet Mütter / Säuglinge	Endpunkte (definiert im Methoden oder Ergebnisteil der jeweiligen Studie)**
Bhattacharjee 2013 Zwei Krankenhäuser in Westbengalen, Indien	Studiendauer: Juli 2010-Dezember 2011 Follow-up: -	Gesamt: 953/953	Gesamt: 39/39	Gesamt: 953/953 ¹	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Wundinfektion, Wunddehiszenz, Endomyometritis, Fieber Dauer des Krankenhausaufenthalts Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Sepsis, perinatale Asphyxie, Fieber, Verlegung auf Intensivstation Dauer des Aufenthalts auf Intensivstation
		I1: 476/476	Mütter: I1: 18/18	I1: 476/476	
		I2: 477/477	Mütter: I2: 21/21	I2: 477/477	
Francis 2013 Ein Krankenhaus in Indianapolis, USA	Studiendauer: September 2006-Januar 2011 Follow-up: 6 Wochen nach der Geburt **Studie berichtet die Endpunkte getrennt für 2 Zeitpunkte: Krankenhausaufenthalt und 6 Wochen Follow-up**	Gesamt: 896/-	Gesamt: 95/-	Gesamt: 801/801	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Wundinfektion, Endometritis, Pneumonie, Harnwegsinfekt Zusätzliche Antibiotikumgabe Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Verlegung auf Intensivstation Wiedereinweisung auf Intensivstation (innerhalb 72 h & 6 Wochen) Zusätzliche Antibiotikumgabe
		I1: 449/-	I1: 39/-	I1: 410/410	
		I2: 447/-	I2: 56/-	I2: 391/391	
Gordon 1979 Zwei Krankenhäuser in Los Angeles, USA	Studiendauer: November 1976 Follow up: "at least 4 weeks [...]"	Gesamt ² : 78/71	Gesamt:-	Gesamt: 78/71	(Maternal:³ <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Wundinfektion, Endometritis, Harnwegsinfekt Dauer des Krankenhausaufenthalts) Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: gesamte Infektionsrate Zusätzliche Antibiotikumgabe Komplikationen
		I1: 38/34	I1: -	I1: 38/34	
		I2: 40/37	I2: -	I2: 40/37	
Javadi 2012 Ein Krankenhaus in Qazvin, Iran	Studiendauer: 2010, Dauer unklar Follow-up: 1 Woche nach Entlassung & bei Entfernung der Nähte	Gesamt: 750/-	Gesamt: 0/-	Gesamt: 750/-	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Wundinfektion, Endomyometritis/Endometritis Neonatal (Endpunkt nicht verwertbar, Anzahl der eingeschlossenen Säuglinge unbekannt): <ul style="list-style-type: none"> Komplikationen
		I1: 375/-	I1: 0/-	I1: 375/-	
		I2: 375/-	I2: 0/-	I2: 375/-	

Studie & Setting	Studiendauer*/ Follow-up	Anzahl eingeschlossen Mütter / Säuglinge	Studienabbrecher (Mütter / Säuglinge)	Anzahl ausgewertet Mütter / Säuglinge	Endpunkte (definiert im Methoden oder Ergebnisteil der jeweiligen Studie)**
Kalaranjini 2013 Ein Krankenhaus in Puducherry, Indien	Studiendauer: Oktober 2010-Juli 2012 Follow-up: bis Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Entlassung war möglich sobald die Patientinnen am 4. Tag auf postoperative Infektionen untersucht worden waren.	Gesamt: 874/886 (10 Zwillinge, 1 Drillinge)	Gesamt: 0/0	Gesamt: 874/886	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: septischer Schock, Wundinfektion, ‚Wound gaping‘, Endometritis/Endomyometritis, Harnwegsinfektion, septische Thrombophlebitis, nekrotisierende Fasziitis, febrile Morbidität, Bakteriämie • Infektionsassoziierte Mortalität • Zusätzliche Antibiotikugabe Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Sepsis, Verlegung auf Intensivstation • Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung • Infektionsassoziierte Mortalität Beide: <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Krankenhausaufenthalts
		I1: 437/442	I1: 0/0	I1: 437/442	
		I2: 437/444	I2: 0/0	I2: 437/444	
Kandil 2014 Ein Krankenhaus in Schibin al-Kaum, Ägypten	Studiendauer: Juni 2011-Dezember 2012 Follow-up: -	Gesamt: 100/100	Gesamt: 0/-	Gesamt: 100/-	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Wundinfektion, Endometritis, Harnwegsinfektion • Neonatal: -
		I1: 50/50	I1: 0/-	I1: 50/-	
		I2: 50/50	I2: 0/-	I2: 50/-	
Macones 2012 Ein Krankenhaus in St. Louis und ein Krankenhaus in Philadelphia, USA	Studiendauer: - Follow-up: während dem Krankenhausaufenthalt	Gesamt: 434/434	Gesamt: -/-	Gesamt: 434/434 ¹	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Wundinfektion, Endometritis/Endomyometritis, Harnwegsinfektion, Fieber Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Sepsis (bewiesen oder vermutet), für bewiesene Sepsis: Antibiotikaresistenz, Verlegung auf Intensivstation • Dauer des Krankenhausaufenthalts
		I1: 217/217	I1: -/-	I1: 217/217	
		I2: 217/217	I2: -/-	I2: 217/217	
Nokiani 2009 Ein Krankenhaus in Kermanshah, Iran	Studiendauer: Februar 2007-März 2008 Follow-up: Mütter: 30 Tage Säuglinge: 7 Tage	Gesamt: 287/287	Gesamt: -/-	Gesamt: 287/287	(Maternal): ³ <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Wunddehizensenz, Endometritis, Fieber (2. Tag, bis zum 40. Tag, gesamt) • Dauer des Krankenhausaufenthalts Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Sepsis, Verlegung auf Intensivstation • Intravenöser Zugang • Dauer des Krankenhausaufenthalts
		I1: 196/196	I1: -/-	I1: 196/196	
		I2: 91/91	I2: -/-	I2: 91/91	

Studie & Setting	Studiendauer*/ Follow-up	Anzahl eingeschlossen Mütter / Säuglinge	Studienabbrecher (Mütter / Säuglinge)	Anzahl ausgewertet Mütter / Säuglinge	Endpunkte (definiert im Methoden oder Ergebnisteil der jeweiligen Studie)**
Osman 2013 Ein Krankenhaus in Khartoum, Sudan	Studiendauer: Mai-August 2011 Follow-up: Entlassung am 4. postop Tag; Untersuchung nach 1, 2 und 6 Wochen	Gesamt: 180/180	Gesamt: -/-	Gesamt: 180/180	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Wundinfektion, Endometritis, Fieber, Ausschlag, (Beckenabszess, Peritonitis) Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: niedriger APGAR score (< 8) bei 1 Min, Ikterus 'nursery' Verlegung/Einweisung Dauer des Aufenthalts auf 'nursery'
		I1: 90/90	I1: -/-	I1: 90/90	
		I2: 90/90	I2: -/-	I2: 90/90	
Sullivan 2007 Ein Krankenhaus in Charleston, South Carolina, USA	Studiendauer: 26 Monate Follow-up: 6 Wochen	Gesamt: 357/379	Gesamt: 8 ⁴ /-	Gesamt: 357/379	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Endomyometritis, Wundinfektion, Pyelonephritis, Pneumonie Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Sepsis, 'Septic workup', Sepsis-Erreger, Antibiotikaresistenz, Metabolische Azidose (pH < 7,1), Verlegung auf Intensivstation, 'intermediate admission' Dauer Krankenhausaufenthalts bzw. Aufenthalt auf Intensivstation
		I1: 175/185	I1: 3/-	I1: 175/185	
		I2: 182/194	I2: 5/-	I2: 182/194	
Tassi 1992 Ein Krankenhaus in Brescia, Italien	Studiendauer: - Follow-up: - -	Gesamt: 200/-	Gesamt: 0/-	Gesamt: 200/-	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als, Fieber, Wundinfektion, Atemwegsinfektion Verlängerter Krankenhausaufenthalt Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung Neonatal: <i>(Endpunkt nicht verwertbar, Anzahl der eingeschlossenen Säuglinge unbekannt):</i> <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Verdacht auf Infektion („generalized infection“) Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung
		I1: 100/-	I1: 0/-	I1: 100/-	
		I2: 100/-	I2: 0/-	I2: 100/-	
Thigpen 2005 Ein Krankenhaus in den USA	Studiendauer: 30 Monate Follow-up: 6 Wochen	Gesamt: 302/302	Gesamt: -/-	Gesamt: 302/302	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Wundinfektion, Endometritis, Pneumonie, Harnwegsinfektion/Pyelonephritis Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Gesamte Infektionsrate, Sepsis, 'Septic workup', Pneumonie, Harnwegsinfektion, Meningitis, 'Viral syndrome', Verlegung auf Intensivstation
		I1: 153/153	I1: -/-	I1: 153/153	
		I2: 149/149	I2: -/-	I2: 149/149	
Wax 1997 Ein Krankenhaus in den USA	Studiendauer: 12 Monate Follow-up:	Gesamt: 90/90	Gesamt: 7/6 (nach 2-Wochen), 14/14 (nach 6-Wochen)	Gesamt: 90/90 ¹	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Wundinfektion, Endometritis, intra-abdomineller Abszess, septische pelvine Thrombophlebitis, Harnwegsinfektion

Studie & Setting	Studiendauer*/ Follow-up	Anzahl eingeschlossen Mütter / Säuglinge	Studienabbrecher (Mütter / Säuglinge)	Anzahl ausgewertet Mütter / Säuglinge	Endpunkte (definiert im Methoden oder Ergebnisteil der jeweiligen Studie)**
	6 Wochen	I1: 49/49 I2: 41/41	I1: -/- I2: -/-	I1: 49/49 I2: 41/41	Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Sepsis (gesichert und vermutet), Pneumonie, Meningitis, febrile Morbidität
Witt 2011 Ein Krankenhaus in Wien, Österreich	Studiendauer: 1. März 2004 – 31. Januar 2010 Follow-up: 30 Tage **Studie berichtet die Endpunkte getrennt für 2 Zeitpunkte: Krankenhausaufenthalt und 3 Wochen Follow-up nach Entlassung**	Gesamt ⁵ : 741/- I1: 370/- I2: 371/-	Gesamt: 19/- I1: 12/- I2: 7/-	Gesamt: 741 ¹ - I1: 370/- I2: 371/-	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Sepsis, Wundinfektion, Endometritis, Harnwegsinfektion - Beckenabszess Zusätzlicher Antibiotikumbedarf Aufenthaltsdauer im Krankenhaus Neonatal (Endpunkt nicht verwertbar, Anzahl der eingeschlossenen Säuglinge unbekannt): <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Sepsis, respiratorisches Atemwegssyndrom, intrakranielle Blutungen, nekrotisierende Enterokolitis Infektionsassoziierte Mortalität Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung
Yildirim 2009 Ein Krankenhaus in Istanbul, Türkei	Studiendauer: Juni 2007-Dezember 2007 Follow-up: 6 Wochen	Gesamt: 389/399 I1: 194/201 I2: 195/198	Gesamt: 0/0 I1: 0/0 I2: 0/0	Gesamt: 389/399 I1: 194/201 I2: 195/198	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Endometritis, Wundinfektion, febrile Morbidität, Harnwegsinfektion, Mastitis, septische pelvine Thrombophlebitis, Atemwegsinfektion schwere unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung Blutverlust bei der Operation Operationszeit Aufenthaltsdauer im Krankenhaus Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Sepsis, 'sepsis workup', Apgar Score bei 5 min, Verlegung auf Intensivstation Aufenthaltsdauer auf Intensivstation
Zhang 2015 Drei Krankenhäuser in Chengdu, Nanchong und Suining, China	Studiendauer: 1. Januar 2012-30. Juni 2013 Follow-up: 6 Wochen	Gesamt: 405/405 I1: 201/201 I2: 204/204	Gesamt: 11/11 I1: 6/6 I2: 5/5	Gesamt: 394/394 I1: 195/195 I2: 199/199	(Maternal): ³ <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Wundinfektion, Endometritis, febrile Morbidität, Harnwegsinfektionen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus Neonatal: <ul style="list-style-type: none"> Morbidität: Sepsis, Sepsis-Erreger, Antibiotikaresistenz, 'sepsis workup' Darmflora: normal-mild abnormal-moderate abnormal-serious abnormal Verlegung auf Intensivstation

Studie & Setting	Studiendauer*/ Follow-up	Anzahl eingeschlossen Mütter / Säuglinge	Studienabbrecher (Mütter / Säuglinge)	Anzahl ausgewertet Mütter / Säuglinge	Endpunkte (definiert im Methoden oder Ergebnisteil der jeweiligen Studie)**
NCT00805545 Status: Completed letzter Studienregister- eintrag: 2012 1 Krankenhaus in Gainesville, USA	Studiendauer: November 2008-November 2009 Follow-up: 6 Wochen	Gesamt: 400/-	Gesamt: 9/-	Gesamt: 391/-	Maternal: <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Infektionsassoziierte Morbidität (gesamt) definiert als Endometritis, Wundinfektion⁶ • Zusätzlicher Antibiotikumbedarf • Dauer der Behandlung • Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Behandlung Neonatal (<i>Endpunkt nicht im Register berichtet</i>): <ul style="list-style-type: none"> • Morbidität: Infektion (bewiesen), ‚sepsis workup‘ • Zusätzlicher Antibiotikumbedarf • Antibiotikaresistenz • Dauer der Behandlung
		I1: 200/-	I1: 6/-	I1:194/-	
		I2: 200/-	I2: 3/-	I2:197/-	

* Studiendauer idealerweise definiert als Zeitraum zwischen Rekrutierungszeitpunkt bis zur letzten Nachbeobachtung.

** Listung aller in den Studien genannten Endpunkte (patientenrelevante und irrelevante Endpunkte). Nicht für alle der hier gelisteten Endpunkte konnten im Ergebnisteil der systematischen Übersichtsarbeit Daten berichtet werden. Der Grund dafür war, dass Daten für manche Endpunkte aus der jeweiligen Studie entweder nicht verwertbar oder gar nicht berichtet wurden.

-: nicht in der Studie berichtet.

I1: Intervention 1 (=Zeitpunkt: präpartal); I2: Vergleichsintervention, Intervention 2 (=Zeitpunkt: postpartal).

¹ Studie wurde nach dem intention-to-treat Prinzip ausgewertet.

² Studie beinhaltet eine dritte Gruppe, die kein Antibiotikum erhielt (n=36), hier aber nicht mit berücksichtigt wird.

³ Da in I1 die antibiotische Prophylaxe sowohl vor als auch nach Durchtrennung der Nabelschnur erfolgte, werden in der Auswertung nur neonatale Endpunkte berücksichtigt.

⁴ Acht Mütter wurden während der Nachbeobachtung nicht erfasst, wurden in der Auswertung aber trotzdem berücksichtigt, da die Daten für den Krankenhausaufenthalt zur Verfügung standen.

⁵ Studie beinhaltet eine dritte Gruppe, die Placebo vor Hautschnitt erhielt (n=371), hier aber nicht mit berücksichtigt wird.

⁶ Es wurde nur der zusammengesetzte Endpunkt berichtet.

Tab. 3: Patientencharakteristika.

Studie	Alter (MW±SA oder Median (Spannweite))	Gestation (Woche)	Indikation (für Sectio)	Dauer der Operation (Minuten)	Bestehende Antibiotika- therapie
Bhattacharjee 2013	I1: 23,1 ± 3,5 I2: 23,2 ± 4,7	I1: 38,60 ± 1,55 I2: 38,44 ± 1,61	“different indications”, “emergency” und “elective CS” I1: Emergency: 107 / Elective: 369 I2: Emergency: 112 / Elective: 365	I1: 39,64 ± 4,09 I2: 40,05 ± 3,96	“Exclusion criteria were [...] any exposure to AB during past 1 week [...]”
Francis 2013	I1: median: 29,0 IQR: 9,0 I2: median: 29,0 IQR: 7,0	I1: median: 38,6; IQR: 1,9 I2: median: 38,5; IQR: 1,8	“non-emergent CS ¹ ” und “scheduled cesarean deliveries” ² I1: Arrest of dilation or descent: 35, Fetal distress: 22, Repeat: 270, Malpresentation: 43, Other: 79 I2: Arrest of dilation or descent: 31, Fetal distress: 29, Repeat: 257, Malpresentation: 47, Other: 83	I1: median: 42,0 IQR: 17,0 I2: median: 43,0 IQR: 17,0	Antibiotika für Gruppe B Streptokokken Prophylaxis I1: 12 ± 2,7 I2: 12 ± 2,7
Gordon 1979	-	-	Die meisten “emergency CS” wurden ausgeschlossen ³ I1: CPD: 12, Breech: 3, Repeat CS: 23, Failed induction: 0, Bleeding: 0, Fetal distress: 0 I2: CPD: 13, Breech: 7, Repeat CS: 15, Failed induction: 3, Bleeding: 2, Fetal distress: 0	-	“[...] and the only exclusions were [...] patients already on AB [...]” “The patients were to receive no routine postop. antipyretics, and no febrile patient was to receive AB in the first 72 hours postop. unless she was considered septic.”
Javadi 2012	I1: 26,2 ± 5,3 I2: 26,8 ± 5,6	-	“[...] undergone elective CS [...]” “[...] pregnancy by CS due to obstetric emergency [...]” ⁴	-	“[...] and those who were treated with AB [...] during the week prior to surgery were excluded from the study.”
Kandil 2014	I1: 27,1 ± 2,4 I2: 25,7 ± 2,9	I1: 38,1 ± 1,2 I2: 38,4 ± 1,7	“We excluded women with [...] Indication for emergency cesarean delivery [...]” I1: Malpresentations: 20, Placenta Previa: 5, IUGR: 4, CPD: 5, Patients’ request: 7, Uterine scar (not Cesarean): 2, Maternal Heart disease: 1, Macrosomia: 4, Asthma: 1, Pregnancy after ART: 1 I2: Malpresentations: 24, Placenta Previa: 7, IUGR: 6, CPD: 4, Patients’ request: 4, Uterine scar (not Cesarean): 1, Maternal Heart disease: 1, Macrosomia: 2, Asthma: 1, Pregnancy after ART: 0	-	“We excluded women with [...] Exposure to any AB agent within 1 week before delivery [...]” ⁵

¹ including patients with ruptured membranes and patients experiencing labor

² “Notably, the majority of patients who were enrolled in the study had scheduled cesarean delivery; only 23.0% of enrolled patients labored before their cesarean delivery.”

³ “The Human subject Protection Committee, however, did not want emergency cesarean sections included in the study because of the problem of informed consent in an urgent situation, so unfortunately, most sections for fetal distress and bleeding had to be excluded.”

⁴ “The reason of CS in the patients in test group (Group A) and control group (Group B) included the lack of progress in delivery, repetitious CS, premature disposal of Meconium, Preeclampsia, infertility, breech demonstration, macrosomia, old age, multipara, and transverse presentation of face and brow, that there was no significant differences in the reason of CS between the two groups.”

⁵ “All participants were tested for vaginal colonization with Group B streptococci at 36 weeks gestation and those found positive had the standard intrapartum treatment with intramuscular ampicillin to safe guard against puerperal and neonatal infections.”

Studie	Alter (MW±SA oder Median (Spannweite))	Gestation (Woche)	Indikation (für Sectio)	Dauer der Operation (Minuten)	Bestehende Antibiotika- therapie
Kalaranjini 2013	I1: 26,3 I2: 26,4	-	Elective CS="[...]CS which is executed before the onset of labour in a woman with intact membranes." ⁶	-	"About 27 (17 in group 1 and 10 in group 2) continued receiving AB after surgery due to various reasons like wound infection, fever, and urinary tract infection."
Macones 2013	I1: 28,9 I2: 28,3	I1: 38,7 I2: 38,9	"Indication for cesarean did not differ between the treatment groups." I1: Nonemergency: -, Scheduled: 160 I2: Nonemergency: -, Scheduled: 155	"There was no difference in overall length of surgery between the two intervention groups."	"Other than the protocol, preoperative or intraoperative AB, no additional AB were prescribed routinely."
Nokiani 2009	I1: 27,3 ± 6,0 I2: 26,3 ± 6,1	"[...] gestation age of at least 37 weeks [...]."	"[...] most of these cases were electively undergone CS (before onset of labor), however, some cases of emergency CS were also exist." ⁷ I1: Elective: 179, Non elective: 17 I2: Elective: 74, Non-elective: 17	-	-
Osman 2013	I1: 30,5 ± 7,4 I2: 32,2 ± 5,2	I1: 38,2 ± 1,1 I2: 38,3 ± 0,9	"Patients who were planned for elective cesarean delivery [...]" I1: Repeated cesarean delivery 55, Breech presentation 10, Hypertensive disorder 2, Bad obstetric events 7, Others 16 I2: Repeated cesarean delivery 61, Breech presentation 8, Hypertensive disorder 1, Bad obstetric events 11, Others 9	-	"Women were excluded if they [...] received AB within two weeks prior to the operation [...]"
Sullivan 2007	I1: 28,3 ± 6,1 I2: 28,3 ± 6,0	I1: 37,5 ± 2,8 I2: 37 ± 3,1	"Exclusion criteria included [...] the need for emergent cesarean delivery." I1: Arrest disorders: 50, Nonreassuring fetal status: 36, Not laboring: 51, Rupture of membranes: 38 I2: Arrest disorders: 54, Nonreassuring fetal status: 39, Not laboring: 44, Rupture of membranes: 45	I1: 45,3 ± 13,6 I2: 48 ± 14,9	"Exclusion criteria included [...] exposure to any AB agent within 1 week of delivery [...]"
Tassi 1992	I1: 29,4 ± 5,1 I2: 29,3 ± 5,3	-	I1: foetal distress: 12, breech presentation: 13, feto pelvic disproportion: 14, previous CS: 16, cervical dystocia: 13, IUGR: 7, preeclampsia/hypertension: 6, abruptio placentae: 2, premature rupture of membranes: 3, twins: 2, high risk pregnancy: 2, other indications: 5 I2: foetal distress: 13, breech presentation: 16, feto pelvic disproportion: 21, previous CS: 18, cervical dystocia: 6, IUGR: 2, preeclampsia/hypertension: 8, abruptio placentae: 2, premature rupture of membranes: 4, twins: 1, high risk pregnancy: 5, other indications: 3	I1: 62,90 ± 11,12 I2: 65,35 ± 12,27	"Exclusion criteria: Antibiotics assumption during 2 weeks before CS."
Thigpen 2005	I1: 23,5 + 5,7 I2: 24,3 + 5,9	I1: 38,0 + 3,0 I2: 38,5 + 2,3	"[...] women were eligible if they were in active labor [...]" I1: Arrest disorder: 86, Fetal distress: 17, Others: 50 I2: Arrest disorder: 91, Fetal distress: 18, Others: 40	I1: 40,1 + 13,2 I2: 41,2 + 16,1	"Group B Strep prophylaxis (aqueous penicillin 5 million units IV then 3 million units q 4 hours) [...]" "[...] but no other AB agents were given unless a postop. infection was diagnosed."

⁶ "There was no significant difference in indications for caesarean sections between two groups. The commonest indication for caesarean section in both the groups was post-caesarean pregnancy, around 50%. Other indications for elective caesarean section were cephalo-pelvic disproportion, previous two caesarean sections, malpresentation, major degree placenta previa, etc."

⁷ "[...] cause of caesarean section did not significantly differ between groups."

Studie	Alter (MW±SA oder Median (Spannweite))	Gestation (Woche)	Indikation (für Sectio)	Dauer der Operation (Minuten)	Bestehende Antibiotika- therapie
Wax 1997	I1: 24,7 ± 4,5 I2: 25,2 ± 4,8	"Gestational ages [...] were similar as well."	"Patients undergoing CS were included if in labor with a single fetus [...]" I1: Arrest of dilatation or descent: 30, Fetal distress: 3, Malpresentation: 4, Repeat in labor: 4, Other: 8 I2: Arrest of dilatation or descent: 20, Fetal distress: 9, Malpresentation: 6 Repeat in labor: 5, Other: 1	I1: 46 ± 14 I2: 44 ± 14	"Subjects were excluded for [...] AB use within 2 weeks of delivery [...]"
Witt 2011	I1: 31,3 ± 6,3 I2: 32,2 ± 5,8	-	"Elective CS"	-	"Exclusion criteria included [...] exposure to any antibiotic agent within 1 week before delivery."
Yildirim 2009	I1: 28,35 ± 4,9 I2: 27,5 ± 5,0	I1: 38,32 ± 0,94 I2: 38,24 ± 0,69	"Elective CS was defined as CS performed before the presence of labor." I1: Previous cesarean delivery: 168, Multiple pregnancy: 5, Fetal macrosomia (> 4,500 g): 8, Breech and malpresentation: 13, Placenta previa: 0 I2: Previous cesarean delivery: 173, Multiple pregnancy: 5, Fetal macrosomia (> 4,500 g): 6, Breech and malpresentation: 10, Placenta previa: 1	I1: 36,63 ± 2,66 I2: 37,12 ± 3,89	"The exclusion criteria were: use of AB during the last 24 h [...]" "No other AB agents were given unless a postop. infection was diagnosed."
Zhang 2015	I1: 30,3 ± 4,5 I2: 29,9 ± 4,5	I1: 38,82 ± 0,90 I2: 39,05 ± 0,92	"Elective CS" I1: Repeated scars: 31, Low-lying placenta: 85, Patient's choice: 89 I2: Repeated scars: 40, Low-lying placenta: 78, Patient's choice: 87	I1: 38,35 ± 11,3 I2: 41,63 ± 11,11	"Exclusion criteria included [...] exposure to any AB agent two weeks before CS [...]"
NCT00805545	I1: 28,4 ± 6,6 I2: 28,9 ± 5,8	-	-	-	-

AB: antibiotic, CPD: Cephalopelvic disproportion, CS: cesarean section, I1: Intervention, I2: Kontrollintervention, IUGR: intrauterine Wachstumsretardierung, IQR: Interquartilsabstand, MW: Mittelwert, postop.: postoperative, SA: Standardabweichung

Tab. 4: Charakteristika der antibiotischen Prophylaxe.

Studie	Antibiotika-klasse	Wirkstoff	Dosierung	Häufigkeit der Antibiotikumgabe pro Studienarm	Applikation (oral, iv, im)	Zeitpunkt
Bhattacharjee 2013	Cephalosporin	Ceftriaxon	2 g	einmalig	iv	30-60 Min vor Hautschnitt Bei Durchtrennung der Nabelschnur
Francis 2013	Cephalosporin (bei Allergie Lincosamid)	Cefazolin (bei Allergie Clindamycin)	2 g (bzw. Clindamycin 900 mg)	einmalig	iv	30-60 Min vor Hautschnitt Nach Durchtrennung der Nabelschnur
Gordon 1979	Penicillin	Ampicillin	1 g	dreimalig	iv	15-30 Min vor Anästhesie + 2 und 8 Std postoperativ Unmittelbar bei Durchtrennung der Nabelschnur + 2 und 8 Std postoperativ
Javadi 2012	Cephalosporin	Cefazolin	-	-	iv	Vor Hautschnitt Nach Durchtrennung der Nabelschnur
Kalaranjini 2013	Cephalosporin	Ceftriaxon	1 g ¹	einmalig	iv	15-45 Min vor Hautschnitt Nach Durchtrennung der Nabelschnur
Kandil 2014	Cephalosporin	Cefazolin	2 g	einmalig	iv	30 Min vor Hautschnitt Unmittelbar nach Durchtrennung der Nabelschnur
Macones 2013	Cephalosporin (bei Allergie Lincosamid)	Cefazolin (bei Allergie Clindamycin) ²	1 g (bzw. Clindamycin 900 mg)	einmalig	-	< 30 Min vor Hautschnitt Bei Durchtrennung der Nabelschnur
Nokiani 2009	Cephalosporin	Cefazolin	2 g	zweimalig	-	30-60 Min vor Hautschnitt + 6 Std postoperativ Bei Durchtrennung der Nabelschnur + 6 Std postoperativ
Osman 2013	Cephalosporin	Ceftizoxim	1 g	einmalig	iv	Maximal 40 Min vor Hautschnitt Nach Durchtrennung der Nabelschnur
Sullivan 2007	Cephalosporin	Cefazolin	1 g	einmalig	iv	Mindestens 15 Minuten vor Hautschnitt aber nicht mehr als 60 Minuten vorher Nach Nabelschnurdurchtrennung
Tassi 1992	Cephalosporin	Ceftazidim	2 g	einmalig	im	60 Minuten vor Beginn des Kaiserschnitts Unmittelbar nach Durchtrennung der Nabelschnur
Thigpen 2005	Cephalosporin	Cefazolin	2 g	einmalig	iv	Vor Hautschnitt Kurz nach Durchtrennung der Nabelschnur
Wax 1997	Cephalosporin	Cefazolin	1 g	einmalig	iv	'Administered over approximately 5 Min upon deciding to proceed with sectio' Nach Durchtrennung der Nabelschnur
Witt 2011	Cephalosporin	Cefazolin	2 g	einmalig	iv	20-30 Min vor Hautschnitt Direkt nach Durchtrennung der Nabelschnur
Yildirim 2009	Cephalosporin	Cefazolin	1 g	einmalig	iv	Maximal 45 Min vor Hautschnitt Nach Durchtrennung der Nabelschnur
Zhang 2015	Cephalosporin	Cefathiamidin	2 g	zweimalig	iv	0,5 bis 2 Std vor Hautschnitt + 6 Std postoperativ Nach Durchtrennung der Nabelschnur + 6 Std postoperativ
NCT00805545	Cephalosporin + Makrolid	Cefazolin + Azithromycin	1 mg + 500 mg	-	iv	30-60 Minuten vor Hautschnitt Unmittelbar nach Durchtrennung der Nabelschnur

Im: intramuskulär; iv: intravenös; Min: Minuten; Std: Stunden; -: nicht berichtet.

¹27 Frauen (I1: 17, I2: 10) erhielten nach der Operation weitere Antibiotika aus verschiedenen Gründen wie Wundinfektion, Fieber und Harnwegsinfektionen.

²Über 90% der Frauen erhielten Cefazolin.

Tab. 5: Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien.

Studie	Ein bzw. Ausschlusskriterien
Bhattacharjee 2013	<p>Einschlusskriterien: „[...] who had more than 34 weeks of gestation, requiring cesarean sections for different indications.”</p> <p>Ausschlusskriterien: ”(i) patients with obstetric complications (such as pre-eclampsia and antepartum hemorrhage); (ii) patients with renal disease, heart disease, diabetes mellitus, etc; (iii) patients who are febrile during or prior to screening; (iv) patients who presented with ruptured membranes with or without antibiotic prophylaxis; (v) any exposure to antibiotic during past 1 week; (vi) obstetrical indication for emergency cesarean delivery during labor (e.g. obstructed labor, deep transverse arrest and severe fetal distress); and (vii) penicillin or cephalosporin allergy (all assessed women who did not give any history of penicillin allergy received a test dose of ceftriaxone before final enrolment).” “As premature delivery at or below 34 weeks is an independent risk factor for adverse perinatal outcome, women who underwent cesarean delivery at this stage were not considered for inclusion.”</p>
Francis 2013	<p>Einschlusskriterien: “All patients undergoing non-emergent cesarean section were offered enrollment, including patients with ruptured membranes and patients experiencing labour, as well as those who underwent scheduled cesarean deliveries.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “(1) fever greater than 38°C, (2) age younger than 18 years, (3) diagnosis of chorioamnionitis before delivery, (4) allergy to both cefazolin and clindamycin and (5) exposure to any antibiotic within 1 week before delivery. Patients receiving penicillin for Group B streptococcus prophylaxis, however, were eligible for study inclusion.”</p>
Gordon 1979	<p>Ein- Ausschlusskriterien: “[...] and the only exclusions were to be patients allergic to penicillin, patients with a temperature of greater than 38 C prior to cesarean section, patients already on antibiotics, and patients who declined to participate in the study. The Human Subject Protection Committee, however, did not want emergency cesarean sections included in the study because of the problem of informed consent in an urgent situation, so unfortunately, most sections for fetal distress and bleeding had to be excluded.”</p>
Javadi 2012	<p>Einschlusskriterien: “750 pregnant women candidate for termination of pregnancy by CS due to obstetric emergency [...]” “750 patients, undergone elective cesarean section [...]”</p> <p>Ausschlusskriterien: “Individuals with a history of allergy to Cefazolin, PROM for more than 6 hours, and also diabetic and obese patients, and those who were treated with antibiotics and corticosteroids for any reason during the week prior to surgery were excluded from the study.”</p>
Kandil 2014	<p>Einschlusskriterien: “One hundred primigravid pregnant women with singleton pregnancy at term were recruited [...]”</p> <p>Ausschlusskriterien: “(1) Age younger than 20 years and over 30; (2) Body mass index less than 19 or equal to or greater than 25; (3) Exposure to any antibiotic agent within 1 week before delivery; (4) Premature rupture of membranes; (5) Indication for emergency cesarean delivery; (6) Hypersensitivity to Cephalosporins as determined by skin allergy test; (7) Fever greater than 37.8°C.”</p>
Kalaranjini 2013	<p>Ein-/Ausschlusskriterien: “Women with history of diabetes mellitus, women with severe anaemia, obese women (BMI ≥ 25), women with ruptured membranes, retro positive patients, patients on immune-suppressant drugs and women with history of allergy to ceftriaxone were excluded from the study.”</p>
Macones 2013	<p>Einschlusskriterien: “[...] undergoing nonemergency cesarean at 36' weeks' gestation or greater.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “[...] known fetal anomaly, exposure to antibiotics within 7 days of admission (including intrapartum Group B Streptococcus prophylaxis), need for emergency cesarean delivery (i.e., for category III electronic fetal monitoring, maternal distress, obstetric hemorrhage), rupture of membranes greater than 18 hours, and overt maternal intrapartum infection requiring antibiotics.”</p>
Nokiani 2009	<p>Ein-/Ausschlusskriterien: “[...] singleton pregnancy scheduled to have cesarean delivery [...]” “For all of the subjects, it was the first cesarean section and all were normal healthy women without any confirmed systemic disease like diabetes mellitus, hypertension, immune compromised diseases, coagulation disorders, and heart or renal failure. All were afebrile and amniotic membrane was intact or ruptured not more than 18 hours.”</p>

Studie	Ein bzw. Ausschlusskriterien
Osman 2013	<p>Einschlusskriterien: “Patients who were planned for elective cesarean delivery for various reasons e.g. repeated scars, breech and low lying placenta [...]”</p> <p>Ausschlusskriterien: “Women were excluded from the study if they had severe anaemia, twins, diabetes mellitus, impaired glucose test, received antibiotics within two weeks prior to the operation; if they had any visible infection at any site or elevated temperature at the time of the operation; if they were allergic to drug used; or if they were not wish to participate in the study.”</p>
Sullivan 2007	<p>Einschlusskriterien: “Subjects were eligible for the trial if they were older than 24 weeks estimated gestational age and required cesarean delivery.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “[...]cephalosporin allergy, age less than 18 weeks, exposure to any antibiotic agent within 1 week of delivery, or the need for emergent cesarean delivery.”</p>
Tassi 1992	<p>Einschlusskriterien: “Age between 18 and 45 undergoing CS in 1989 at the clinic; informed consent.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “Fever; infection carriers; allergic reactions to the antibiotic; antibiotics assumption during 2 weeks before the CS.”</p>
Thigpen 2005	<p>Einschlusskriterien: “[...] women were eligible if they were in active labor and subsequently required a cesarean section.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “Patients were excluded if they had acute chorioamnionitis, allergy to penicillin or cephalosporins, cesarean section without labor, or the administration of systemic antibiotics within the past 2 weeks. Group B Strep prophylaxis (aqueous penicillin 5 million units IV then 3 million units q 4 hours) was allowed and all patients, if indicated, received the same regimen.”</p>
Wax 1997	<p>Einschluss-/Ausschlusskriterien: “[...] were included if in labour with a single fetus at ≥ 37 weeks gestation. Subjects were excluded for penicillin or cephalosporin allergy, antibiotic use within 2 weeks of delivery, temperature ≥ 37.8 °C in labor, administration of group B streptococcal or subacute bacterial endocarditis prophylaxis during labor, insulin-dependent diabetes mellitus, human immunodeficiency virus infection, chronic glucocorticoid use, or multiple gestation.”</p>
Witt 2011	<p>Einschlusskriterien: “[...] gestational age of at least 37 weeks and reassuring fetal heart traces. Rupture of membranes and labor contractions were allowed.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “[...] fever greater than 38°C, cephalosporin allergy, age younger than 18 years, and exposure to any antibiotic agent within 1 week before delivery.”</p>
Yildirim 2009	<p>Einschlusskriterien: “Elective cesarean section.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “[...] use of antibiotics during the last 24 h, pathology that should be treated with antibiotics, pre-existing maternal diseases (such as diabetes, collagen vascular disease, immune system problems), chorioamnionitis, fever on admission, need of transfusion before or during the cesarean section, ruptured membranes, emergency cesarean section, and preterm cesarean section.”</p>
Zhang 2015	<p>Einschlusskriterien: “Subjects were eligible and were included in the elective CD group before labor if their gestational weeks were more than 37 weeks.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “Exclusion criteria included cephalosporin allergy, exposure to any antibiotic agent two weeks before CD, the temperature above 37.5°C before CD, concomitant premature rupture of membrane, pernicious placenta praevia or the need for emergent cesarean delivery.”</p>
NCT00805545	<p>Ein-/Ausschlusskriterien: “All patients undergoing cesarean delivery will be eligible except for the patients with the diagnosis of chorioamnionitis.”</p> <p>Ausschlusskriterien: “Patients that require emergency cesarean delivery.” “Patients were excluded from the study if they were allergic to either of the study drugs or if they had evidence of infection prior to surgery.”</p>

4.3 Risiko für Bias (RoB) Bewertung

Die Bewertung der einzelnen Biasdomänen für jede Studie ist in Abb. 2 dargestellt. Abb. 3 zeigt das gesamte Biaspotential über alle Studien hinweg.

Insgesamt ist das Biasrisiko auf **Studienebene** als eher gering einzustufen. In einem Großteil der Studien ist von einer adäquaten Randomisierung auszugehen. Aus sechs Studien war jedoch nicht zu entnehmen, ob die Gruppeneinteilung auch verdeckt erfolgte (allocation concealment).^{35 36 39-41 44} In diesen Studien wurde diese Domäne deshalb mit ‚unklar‘ bewertet. Nokiani et al. 2009 schloss insgesamt 287 Patientinnen ein. Eine präpartale Antibiotikungabe erhielten dabei 196 Patientinnen und eine postpartale Antibiotikungabe kam bei nur 91 Patientinnen zum Einsatz. Wie die Randomisierungssequenz erzeugt wurde beziehungsweise wie es zu einer solchen Ungleichverteilung der Patientenzahl kam, nannte die Studie, die als ‚randomisiert‘ beschrieben wurde, nicht.⁴¹

Auf **Endpunktebene** können vor allem eine fehlende Verblindung (sowohl während der Behandlung als auch bei der Endpunkterhebung), fehlende Patienten bei der Endpunktauswertung und eine selektive Berichterstattung die Ergebnisse verzerren. In insgesamt elf der 17 Studien wurde eine adäquate Verblindung während der Behandlung und/oder bei der Erhebung der Endpunkte beschrieben.^{33-35 39 41-43 45-47 49} Die Studie, die nur als Registereintrag vorlag, wurde explizit als nicht-verblindet deklariert.⁴⁰ Fünf Studien war nicht zu entnehmen, ob oder inwieweit eine Verblindung erfolgte.^{36-38 44 48} Da die Patientinnen der beiden Behandlungsgruppen die antibiotische Prophylaxe erhielten und sich nur der Zeitpunkt der Verabreichung unterschied, ist davon auszugehen, dass eine mögliche nicht-Verblindung die maternalen Endpunkte nicht gravierend verzerrt. Verwertbare neonatale Endpunkte wurden in zwei Studien berichtet, bei denen keine Angaben zur Verblindung in der Publikation erfolgte.^{37 48} Ein Potential für Attritionbias (fehlende Daten bei der Endpunkterhebung) konnte in allen bis auf einer Studie⁴⁶ ausgeschlossen werden. Nur aus der Studie von Wax et al. 1997 gingen die Gründe für fehlenden Endpunktdaten nicht klar hervor.⁴⁶ In dieser Studie lag die Rate für fehlende Daten nach zwei Wochen bei insgesamt 7,8% und nach 6 Wochen bei insgesamt 15,6%. Reporting Bias konnte in den meisten Studien nicht abschließend evaluiert werden, da entweder kein Studienprotokoll vorhanden war, oder berichtete Endpunkte nicht

ausreichend vordefiniert waren. Einzig in der Studie von Sullivan et al. 2007 kann eine selektive Berichterstattung sicher ausgeschlossen werden.⁴³ Andere Biasformen wurden im eingeschlossenen Studienpool nicht identifiziert. Zusammenfassend ist auch auf Endpunktebene von einem eher geringen Biaspotential auszugehen.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bhattacharjee 2013	+	+	+	+	+	?	+
Francis 2013	+	+	+	+	+	?	+
Gordon 1979	?	?	-	+	+	?	+
Javadi 2012	?	?	?	?	+	?	+
Kalaranjini 2013	+	+	?	?	+	?	+
Kandil 2014	+	+	?	?	+	?	+
Macones 2012	+	?	+	+	+	?	+
NCT00805545	+	?	-	-	+	?	+
Nokiani 2009	?	?	+	+	+	?	+
Osman 2013	+	+	+	+	+	?	+
Sullivan 2007	+	+	+	+	+	+	+
Tassi 1992	?	?	?	?	+	?	+
Thigpen 2005	?	+	+	?	+	?	+
Wax 1997	+	+	+	+	?	?	+
Witt 2011	+	+	+	+	+	?	+
Yildirim 2009	+	+	?	?	+	?	+
Zhang 2015	+	+	-	+	+	+	+

Abb. 2: RoB Zusammenfassung. ⊕geringes RoB; ⊖hohes RoB; ?unklares RoB

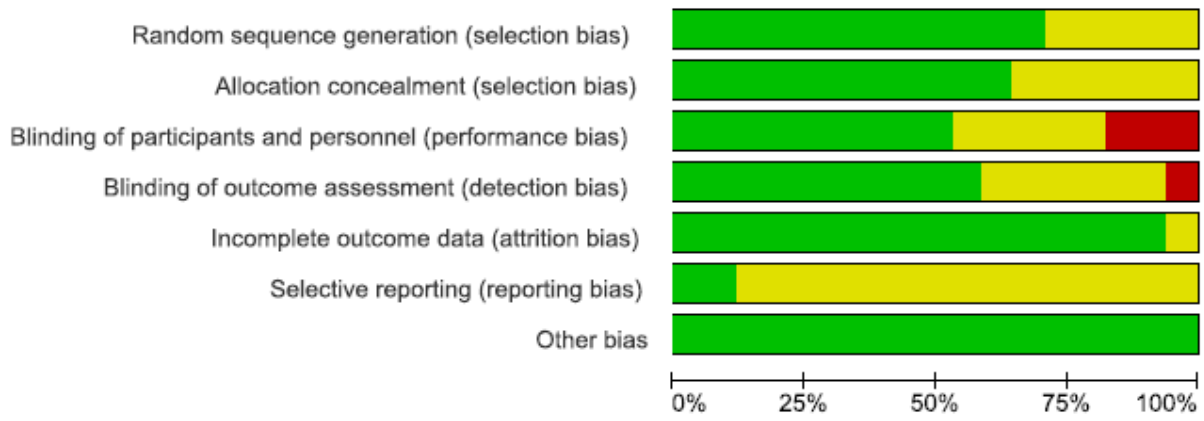


Abb. 3: RoB Graph (über alle Studien hinweg). ⊕geringes RoB; ⊖hohes RoB; ⊕unklares RoB

4.4 Maternale Endpunkte

4.4.1 Tabellarische Darstellung

Maternale Endpunkte konnten aus insgesamt 14 Studien abgeleitet werden. Die maternale *infektiöse Morbidität* wurde als zusammengesetzter Endpunkt berichtet und in den Studien häufig unterschiedlich definiert (Tabelle 2). In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit wird deshalb neben der Gesamteinfektionsrate nach Studiendefinition auch die Gesamteinfektionsrate als zusammengesetzter Endpunkt definiert als schwere Infektion, Endomyritis, Endomyometritis, Wundinfektion und infektionsassoziierte Mortalität, ausgewertet. Neben *infektiöser Morbidität* wurde unter anderem auch die *infektionsassoziierte Mortalität*, *Sepsis (einschließlich septischer Schock)*, *Endometritis* und *Endomyometritis*, *septische pelvine Thrombophlebitis*, *Harnwegsinfektion*, *Infektionen verursacht durch Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA)*, *Infektionen des Respirationstrakts*, *nekrotisierende Faszitis*, *Fieber*, *Wundinfektion der Sectionaht*, *verzögerter Wundverschluss*, *zusätzliche Antibiotikumgabe aufgrund einer Infektion*, *Bakteriämie*, *Abszess*, *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe*, *Mastitis* und die *Dauer des Krankenhausaufenthalts* erfasst (Tabelle 6.1 bis Tabelle 6.19)

Die tabellarische Darstellung der Endpunkte, einschließlich der jeweiligen Endpunktdefinition, gilt als Grundlage für die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Kapitel 4.4.2).

Die maximale Beobachtungszeit für die maternalen Endpunkte lag bei sechs Wochen.

Tab. 6: Maternale Endpunkte.

Tab. 6.1: Infektionsassoziierte Mortalität.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Kalaranjini 2013	"There were no [...] death attributed to infection in any women of either group."	bis Entlassung	0	437	0	437

Tab. 6.2: Infektionsassoziierte Morbidität (nach jeweiliger Studiendefinition, siehe Tabelle 2).

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Francis 2013	"wound infection, endometritis, pneumonia, UTI"	bis 6 Wochen pp	30	410	37	391
		Krankenhausaufenthalt	9		12	
Javadi 2012	"wound infection and endometritis"	1 Woche nach Entlassung + bei Nahtentfernung	19	375	34	375
Macones 2012	"postoperative fever, wound infection, endomyometritis, UTI"	bis Entlassung (keine näheren Angaben)	11	217	13	217
Sullivan 2007	"wound infection, endomyometritis, pneumonia, pyelonephritis"	bis 6 Wochen pp	8	175	21	182
Tassi 1992	"undifferentiated fever, infected wound, pulmonary complications"	-	3	100	5	100
Witt 2011	"endometritis, wound infection, UTI"	bis 3 Wochen pp	18	370	14	371
		Krankenhausaufenthalt	13		13	
Yildirim 2009	"endometritis, wound infection, febrile morbidity, UTI"	bis 6 Wochen pp	17	194	23	195
NCT00805545	Endometritis & Wundinfektion	bis 6 Wochen pp	6	194	4	197

Tab. 6.3: Infektionsassoziierte Morbidität (schwere Infektion, Endometritis/Endomyometritis, Wundinfektion, infektionsassoziierte Mortalität).

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Bhattacharjee 2013	s. o.	-	17	476	42	477
Francis 2013	s. o.	bis 6 Wochen pp	20	410	29	391
Javadi 2012	s. o.	1 Woche nach Entlassung + bei Entfernung der Nähte	19	375	34	375
Kalaranjini 2013	s. o.	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	3	437	6	437
Kandil 2014	s. o.	-	3	50	4	50
Macones 2012	s. o.	bis Entlassung (keine näheren Angaben)	7	217	9	217
Osman 2013	s. o.	bis 6 Wochen pp	8	90	3	90
Sullivan 2007	s. o.	bis 6 Wochen pp	7	175	20	182
Tassi 1992	s. o.	-	0	100	2	100
Thigpen 2005	s. o.	bis 6 Wochen pp	18	153	30	149
Wax 1997	s. o.	bis 6 Wochen pp	1	49	3	41
Witt 2011	s. o.	bis 3 Wochen pp	10	370	10	371
Yildirim 2009	s. o.	bis 6 Wochen pp	11	194	15	195
NCT00805545	s. o.	bis 6 Wochen pp	6	194	4	197

Tab. 6.4: Sepsis einschließlich septischer Schock.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Kalaranjini 2013	Septischer Schock	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	0	437	0	437
Witt 2011	Sepsis	bis 30 Tage pp	0	370	0	371

Tab. 6.5: Endometritis/Endomyometritis.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Bhattacharjee 2013	Endomyometritis: "Maternal fever > 38°C on two separate occasions along with uterine fundal tenderness, tachycardia, or leukocytosis."	-	7	476	17	477
Kalaranjini 2013	Maternal fever > 100,4°F on two separate occasions along with uterine tenderness, foul smelling lochia, tachycardia or leukocytosis	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	0	437	0	437
Macones 2012	"[...] fundal tenderness and fever."	bis Entlassung (keine näheren Angaben)	6	217	6	217
Francis 2013	Uterine tenderness, foul smelling lochia, fever	bis 6 Wochen pp	4	410	6	391
		Krankenhausaufenthalt	1	410	1	391
		6 Wochen pp	3	410	5	391
Javadi 2012	-	1 Woche nach Entlassung + bei Entfernung der Nähte	5	375	10	375
Kandil 2014	"[...] having fever of 38°C for at least 48 h measured orally, accompanied with uterine tenderness and foul discharge"	-	0	50	0	50
Osman 2013	"[...] fever, uterine tenderness and abnormal lochia."	bis 6 Wochen pp	0	90	0	90
Thigpen 2005	"[...] maternal temperature ≥ 100,4°F on 2 separate occasions 6 hours apart exclusive of the first 12 hours following surgery, accompanied by uterine tenderness and/or purulent or foul smelling lochia."	bis 6 Wochen pp	12	153	22	149
Wax 1997	"[...] fever to 100,4°F on 2 occasions at least 6 h apart or a single fever ≥ 101°F outside the first 24 h following delivery associated with uterine or parametrial tenderness, malodorous or purulent lochia, or leukocytosis)"	bis 6 Wochen pp	1	49	1	41
Witt 2011	"[...] fever, defined as an axillary temperature of at least 38°C for at least 48 hours, along with uterine tenderness and malodorous lochia."	bis 3 Wochen pp	1	370	1	371
		Krankenhaus-aufenthalt	0		1	
		3 Wochen pp	1		0	
Yildirim 2009	"Endometritis was defined here as body temperature greater than 38.5°C with concomitant foul-smelling discharge or abnormally tender uterus on bimanual examination."	bis 6 Wochen pp	5	194	7	195
Sullivan 2007	"Endomyometritis was diagnosed if maternal fever greater than 100.4°F on 2 separate occasions along with uterine fundal tenderness, tachycardia, or leukocytosis."	bis 6 Wochen pp	2	175	10	182

Tab. 6.6: Septische (pelvine) Thrombophlebitis.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Wax 1997	septische pelvine Thrombophlebitis	bis 6 Wochen pp	0	49	0	41
Yildirim 2009	septische pelvine Thrombophlebitis	bis 6 Wochen pp	0	194	0	195
Kalaranjini 2013	septische Thrombophlebitis	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	0	437	0	437

Tab. 6.7: Harnwegsinfektion/Zystitis/Pyelonephritis.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Francis 2013	"UTI was defined as an abnormal urinalysis, positive urine culture and fever"	bis 6 Wochen pp	8	410	8	391
		Krankenhausaufenthalt	4	410	1	391
		6 Wochen pp	4	410	7	391
Kandil 2014	"[...] clinical symptoms in the presence of pus cells in a clean midstream urine sample."	-	7	50	9	50
Kalaranjini 2013	"diagnosed by maternal temperature, flank pain, uterine culture showing more than 1 lakh colonies of gramnegative uropathogens."	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	9	437	7	437
Macones 2012	"[...] fever, positive urine culture."	bis Entlassung (keine näheren Angaben)	2	217	2	217
Thigpen 2005	"diagnosed with the same temperature criteria, but with a positive urine culture, abnormal urinalysis, and flank pain."	bis 6 Wochen pp	0	153	0	149
Wax 1997	"[...] symptomatic urinary tract infection."	bis 6 Wochen pp	0	49	0	41
Witt 2011	"[...] clinical symptoms (ie, polyuria, dysuria) and a positive urine dipstick nitrite test result."	bis 3 Wochen pp	8	370	4	371
		Krankenhausaufenthalt	5		4	
		3 Wochen pp	3		0	
Yildirim 2009	"A diagnosis was only considered when urinary symptoms associated with significant bacteriuria (> 1,000,000 organisms/ml) on culture of mid-stream specimen of urine."	bis 6 Wochen pp	3	194	5	195
Sullivan 2007	"[...] maternal temperature, flank pain, and urine culture showing more than 100,000 colonies of a gram negative uropathogen."	bis 6 Wochen pp	0	175	1	182

Tab.6.8: Infektion verursacht durch Methicillin-resistent Staphylococcus aureus (MRSA).

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Witt 2011	"MRSA infection was not noted."	bis 3 Wochen pp	0	370	0	371

Tab. 6.9: Infektionen des Respirationstrakts/Pneumonie.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Francis 2013	"Pneumonia was diagnosed by symptoms (productive cough, chest pain with inspiration), fever and chest x-ray findings"	bis 6 Wochen pp	2	410	1	391
		Krankenhausaufenthalt	0	410	1	391
		6 Wochen pp	2	410	0	391
Sullivan 2007	-	bis 6 Wochen pp	1	175	0	182
Tassi 1992	Respiratory tract infection	-	0	100	1	100
Thigpen 2005	"Likewise, pneumonia diagnosed by hyperpyrexia, x-ray and physical examination findings consistent with lung consolidation."	bis 6 Wochen pp	0	153	0	149
Yildirim 2009	Infektionen des Respirationstrakts	bis 6 Wochen pp	0	194	0	195

Tab.6.10: Nekrotisierende Fasiitis.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Kalaranjini 2013	-	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	0	437	0	437

Tab. 6.11: Fieber.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Bhattacharjee 2013	"Fever"	ab 2ten Tag pp	26	476	33	477
Kalaranjini 2013	-	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	9	437	5	437
Macones 2013	"[...] oral temperature > 38° C on two separate occasions more than 6 hours apart, after the initial 24-hour postoperative period."	bis Entlassung (keine näheren Angaben)	5	217	8	217
Osman 2013	"[...] oral temperature of ≥ 38.0°C on two occasions at least four hours apart, excluding the first 24 hours."	bis 6 Wochen pp	1	90	0	90
Tassi 1992	"Fever≥38°C, with a continuous or remitting course, till day 2 after CS, without signs of infections"	-	3	100	2	100
Yildirim 2009	"persistent fever of >38°C for >24 h after surgery not associated with lower abdominal or pelvic tenderness, no signs of infection elsewhere."	bis 6 Wochen pp	9	194	7	195

Tab. 6.12: Wundinfektion der Sectionaht.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Bhattacharjee 2013	Wound infection was diagnosed if there was purulent discharge, erythema, and indurations of the incision site. Hematomas, seromas, or wound breakdowns in the absence of previously discussed signs were not considered wound infections.	-	10	476	25	477
Francis 2013	Wound separation and purulent discharge, with or without associated fever (defined as oral temperature > 38°C on two separate occasions more than 6 h apart, after the initial 24-h postop period	bis 6 Wochen pp	16	410	23	391
		Krankenhausaufenthalt	4		9	
		6 Wochen pp	12		14	
Javadi 2012	-	bis 1 Woche nach Entlassung	14	375	24	375
Kandil 2014	"[...] purulent discharge or erythema (>1cm in diameter) together with induration of the incision site [...]"	bis 1 Woche pp	3	50	4	50
Kalaranjini 2013	Presence of purulent discharge, erythema and induration of the incision site	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	3	437	6	437
Macones 2012	"[...] purulent discharge from the incision."	bis Entlassung	1	217	3	217
Osman 2013	"[...] fever, cellulitis and exudates [...]" "Superficial wound infection"	bis 6 Wochen pp	8	90	3	90
Sullivan 2007	"[...] purulent discharge, erythema and induration of the incision site. Hematomas, seromas, or wound breakdowns in the absence of previously discussed signs were not considered (N=7)."	bis 6 Wochen pp	5	175	10	182
Tassi 1992	-	-	0	100	2	100
Thigpen 2005	"[...] with or without an elevated maternal temperature, accompanied by tenderness with wound dehiscence, breakdown of the surgical edges, and/or purulent drainage."	bis 6 Wochen pp	6	153	8	149
Wax 1997	"[...] incisional erythema, tenderness, warmth, with or without purulent drainage."	6 Wochen pp	1	49	2	41
Witt 2011	"[...] purulent discharge or erythema (> 1 cm in diameter) and induration of the incision site."	bis 3 Wochen pp	9	370	9	371
		Krankenhausaufenthalt	6		8	
		3 Wochen pp	3		1	
Yildirim 2009	"Partial or total dehiscence or presence of purulent or serous wound discharge with induration, warmth, and tenderness."	bis 6 Wochen pp	6	194	8	195

Tab.6.13: Verzögerter Wundverschluss.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Bhattacharjee 2013	"Wound dehiscence"	-	2	476	5	477
Kalaranjini 2013	"[...] and they all needed secondary suturing which prolonged their hospital stay"	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	2	437	3	437

Tab.6.14: Zusätzliche Antibiotikungabe (aufgrund einer Infektion).

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Francis 2013	-	bis 6 Wochen pp	38	410	46	391
Kalaranjini 2013	"[...] continued receiving antibiotics after surgery due to various reasons like wound infection, fever and urinary tract infection."	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	17	437	10	437

Tab.6.15: Bakteriämie.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Kalaranjini 2013	-	bis Entlassung (frühestens am 4ten Tag pp)	0	437	0	437

Tab. 6.16: Abszess.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Witt 2011	Beckenabszess	bis 30 Tage pp	1	370	1	371
Wax 1997	intraabdomineller Abszess	bis 6 Wochen pp	0	49	0	41

Tab.6.17: Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Osman 2013	"Skin rash"	bis 6 Wochen pp	0	90	1	90
Sullivan 2007	"no cases of maternal anaphylaxis or other adverse events related to cefazolin use."	bis 6 Wochen pp	0	175	0	182
Tassi 1992	"During the course of the study, no events attributable to Ceftazidime were detected"	-	0	100	0	100
Yildirim 2009	"There were no serious side effects related to the use of cefazolin."	bis 6 Woche pp	0	194	0	195
NCT00805545	-	bis 6 Wochen pp	0	194	0	197

Tab.6.18: Mastitis.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total	N Frauen mit Ereignis	N Frauen Total
Yildirim 2009	-	bis 6 Woche pp	0	194	0	195

Tab.6.19: Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage).

Studie	Kommentar	I1: prä		I2: post	
		Mean ± SD	N Frauen Total	Mean ± SD	N Frauen Total
Bhattacharjee 2013	-	4,36 ± 1,2	476	4,57 ± 1,3	477
Kalaranjini 2013	“Reasons behind more number of days of hospital stay were either full length wound gaping which needed daily cleaning or dressing followed by secondary suturing or baby was in NICU receiving antibiotics for prolonged period.”	5,6 SD nicht berechenbar	437	5,6 SD nicht berechenbar	437
Witt 2011	-	5,5 ± 1,6	370	5,5 ± 1,9	371
Yildirim 2009	-	2,3 ± 1,1	194	2,4 ± 1,2	195

Pp: postpartum; SD: Standardabweichung.

4.4.2 Quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE) – maternale Endpunkte

In Abb. 4.1 bis 4.12 wurden die Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität, infektionsassoziierte Morbidität, Sepsis, Endometritis und/oder Endomyometritis, Harnwegsinfektion, Zystitis und/oder Pyelonephritis, Infektionen verursacht durch MRSA, Infektionen des Respirationstrakts, Fieber, Wundinfektion der Sectionaht, unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* und die *Dauer des Krankenhausaufenthalts* quantitativ zusammengefasst. Die Ergebnisse der jeweiligen metaanalytischen Zusammenfassung fließen in die Bewertung der Qualität der Evidenz ein (Tabelle 7).

Statistisch signifikant ist der gemeinsame Effektschätzer der Endpunkte *infektionsassoziierte Morbidität (nach jeweiliger Studiendefinition)* (RR: 0,74; 95%-CI 0,58; 0,93, hohe Qualität), *infektionsassoziierte Morbidität (schwere Infektion, Endometritis/Endomyometritis, Wundinfektion, infektionsassoziierte Mortalität)* (RR: 0,61; 95%-CI 0,50; 0,76, hohe Qualität), *Endometritis/Endomyometritis* (RR: 0,53; 95%-CI 0,37; 0,76, hohe Qualität), *Wundinfektion der Sectionaht* (RR: 0,64; 95%-CI 0,49; 0,84, hohe Qualität) und *Dauer des Krankenhausaufenthalts* (MD in Tagen: - 0,14; 95%-CI -0,25; -0,02, hohe Qualität).

Der gemeinsame Effektschätzer war nicht signifikant für die Endpunkte *Harnwegsinfektion/Cystitis/Pyelonephritis* (moderate Qualität), *Infektion des Respirationstrakts/Pneumonie* (niedrige Qualität), *Fieber* (moderate Qualität) und *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* (niedrige Qualität).

Da es in keiner der beiden Gruppen Ereignisse gab, konnte kein gemeinsamer Effektschätzer für die Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität* (niedrige Qualität), *Sepsis einschließlich septischer Schock* (niedrige Qualität) und *Infektion verursacht durch MRSA* (niedrige Qualität) berechnet werden (Abb. 4.1, Abb. 4.4 und Abb. 4.7).

Für die Endpunkte *septische pelvine Thrombophlebitis, nekrotisierende Fasziiitis, verzögerter Wundverschluss, zusätzliche Antibiotikumgabe (aufgrund einer Infektion), Bakteriämie, Abszess* und *Mastitis* wurde auf eine qualitative Darstellung und Bewertung der Evidenz nach GRADE (Kapitel 3.9) verzichtet.

Da die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien insgesamt als homogenen eingeschätzt wurden ($I^2 < 10$), wurde auf die Analyse von Subgruppen verzichtet.

Abb. 4: Maternale Endpunkte.

Abb. 4.1: Infektionsassoziierte Mortalität.

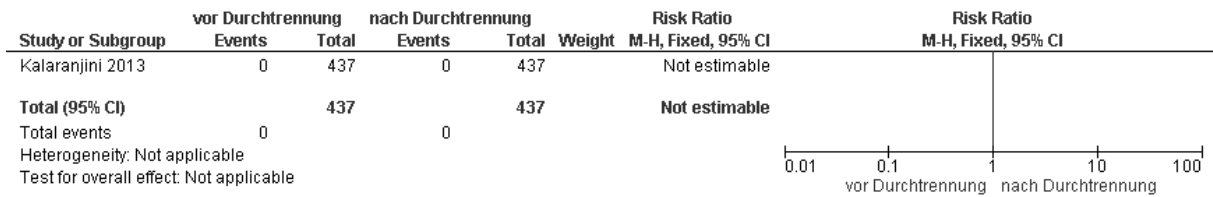


Abb. 4.2: Infektionsassoziierte Morbidität (nach jeweiliger Studiendefinition, siehe Tabelle 2).

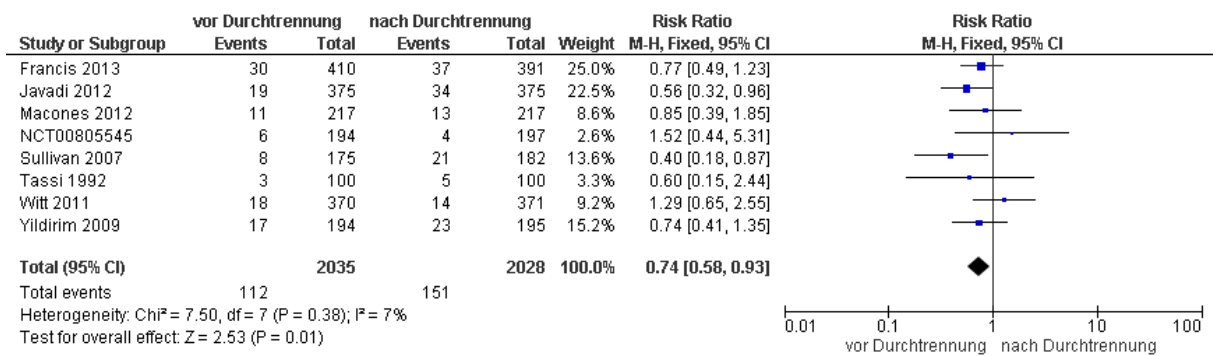


Abb. 4.3: Infektionsassoziierte Morbidität (schwere Infektion, Endometritis/Endomyometritis, Wundinfektion, infektionsassoziierte Mortalität).

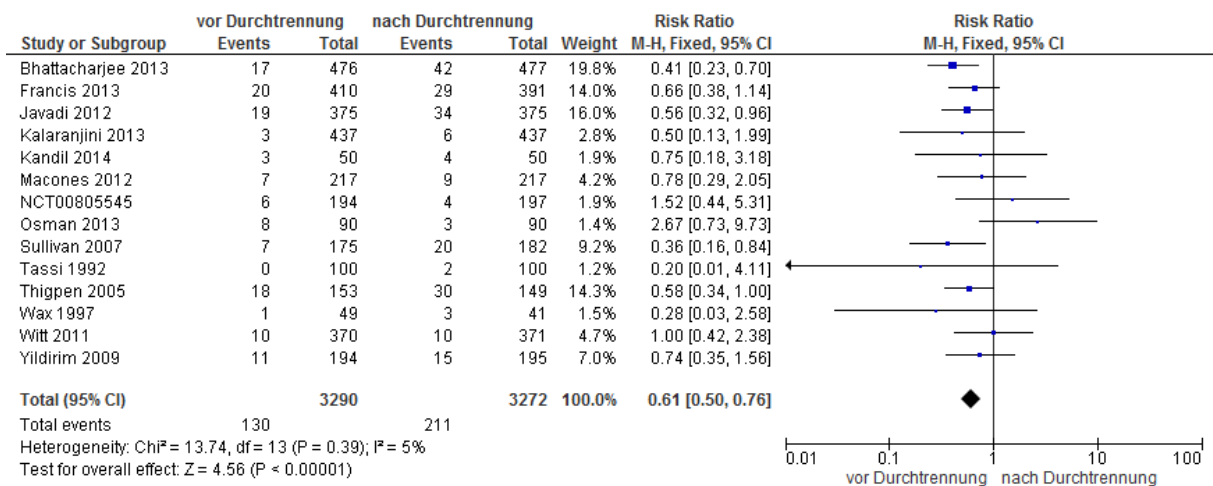


Abb. 4.4: Sepsis einschließlich septischer Schock.

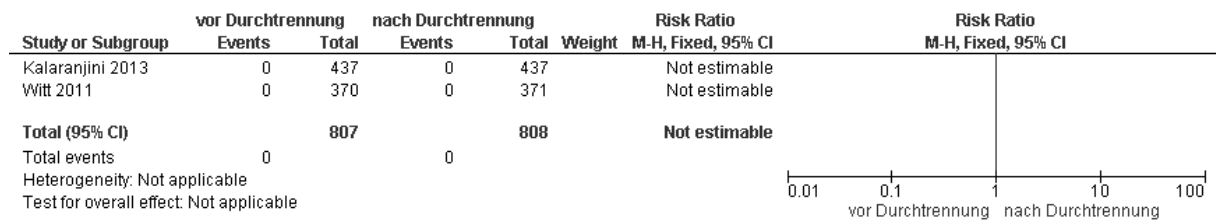


Abb. 4.5: Endometritis/Endomyometritis.

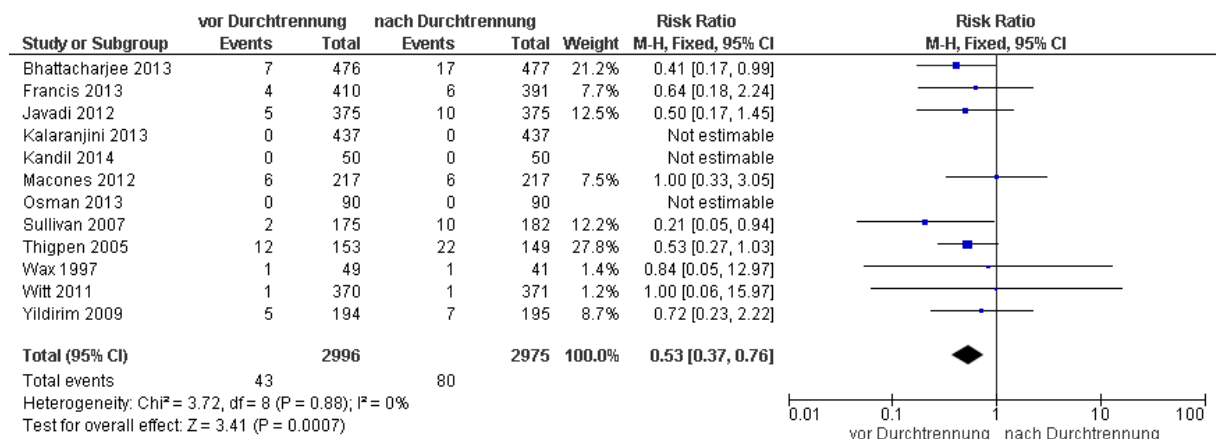


Abb. 4.6: Harnwegsinfektion/Zystitis/Pyelonophritis.

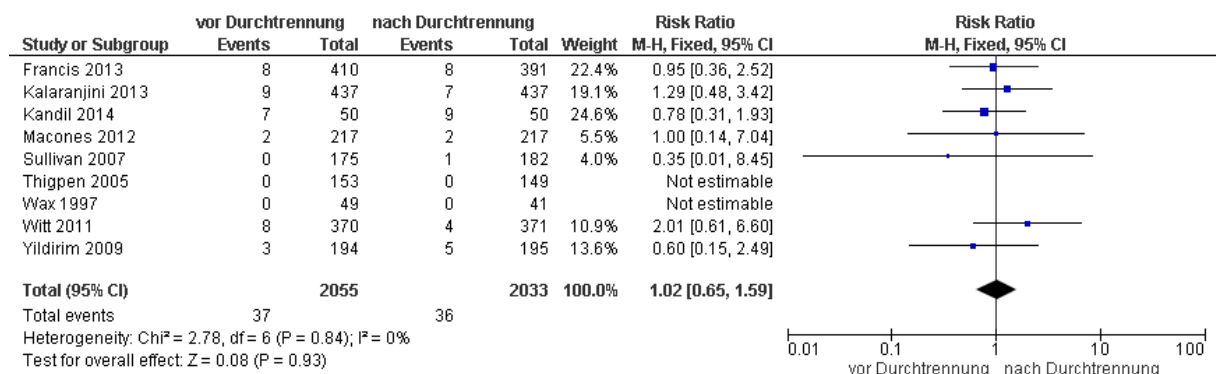


Abb. 4.7: Infektion verursacht durch MRSA.

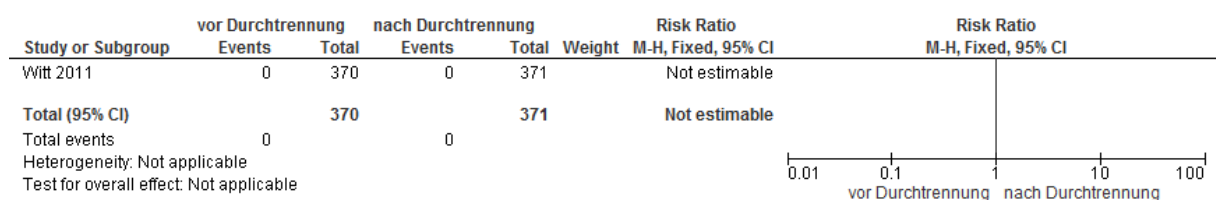


Abb. 4.8: Infektion des Respirationstrakts/Pneumonie.

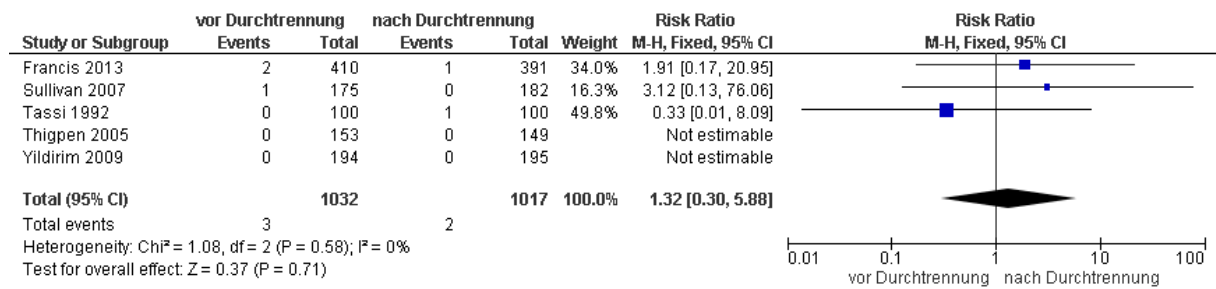


Abb. 4.9: Fieber.

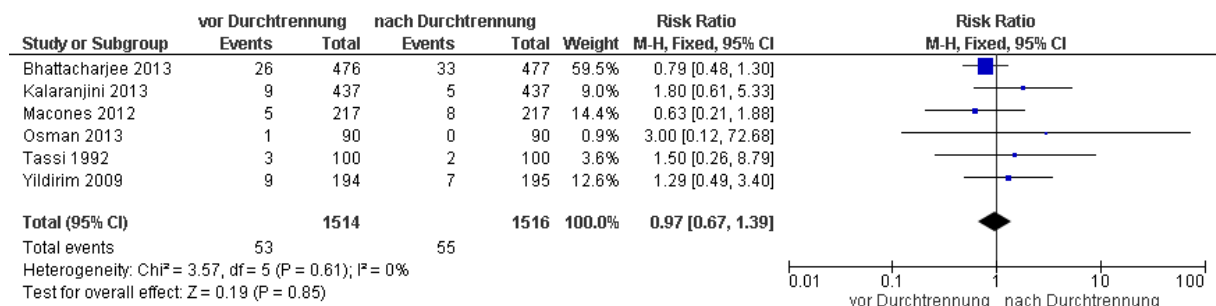


Abb. 4.10: Wundinfektion der Sectionaht.

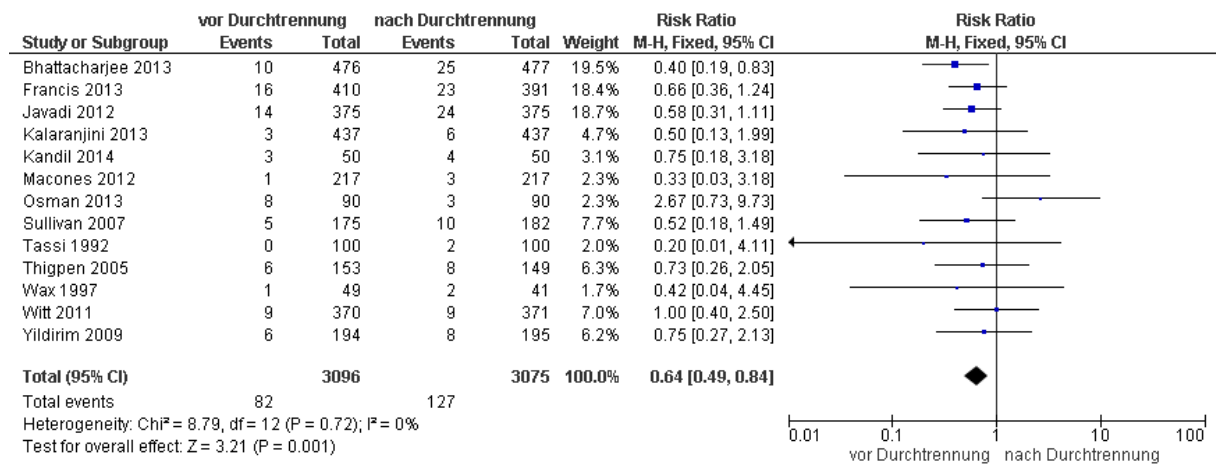


Abb. 4.11: Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe.

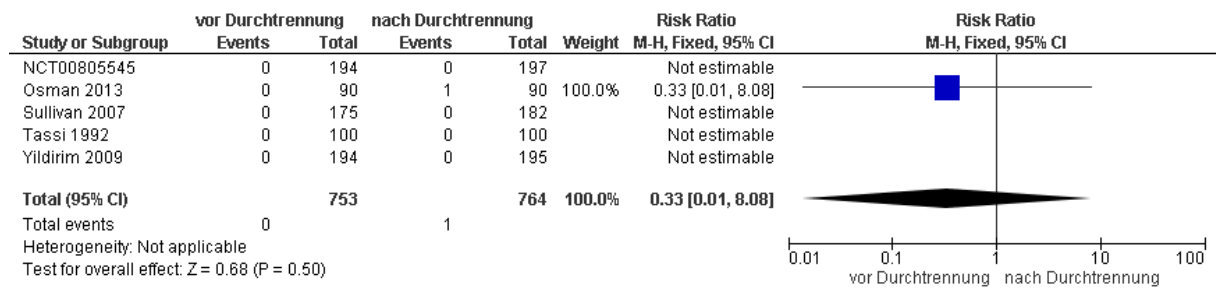
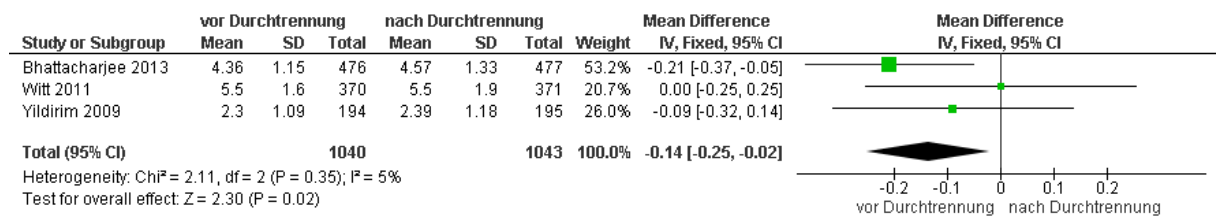


Abb. 4.12: Dauer des Krankenhausaufenthalts (Tage).



Tab. 7: Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE) - maternale Endpunkte.

Setting: Krankenhäuser in Ägypten (1 Studie), Indien (2 Studien), Italien (1 Studie), Iran (1 Studie), Österreich (1 Studie), Sudan (1 Studie), Türkei (1 Studie), USA (6 Studien)

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Antibiotikprophylaxe vor Durchtrennung der Nabelschnur	Antibiotikprophylaxe nach Durchtrennung der Nabelschnur	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		
Infektionsassoziierte Mortalität												
1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^b	keine	0/437 (0.0%)	0/437 (0.0%)	nicht bestimmbar		⊕⊕○○ NIEDRIG	
Infektionsassoziierte Morbidität (nach jeweiliger Studiendefinition)												
8	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	112/2035 (5.5%)	151/2028 (7.4%)	RR 0.74 (0.58 bis 0.93)	19 weniger pro 1.000 (von 5 weniger bis 31 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	
Infektionsassoziierte Morbidität (schwere Infektion, Endometritis/Endomyometritis, Wundinfektion, infektionsassoziierte Mortalität)												
14	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	130/3290 (4.0%)	211/3272 (6.4%)	RR 0.61 (0.50 bis 0.76)	25 weniger pro 1.000 (von 15 weniger bis 32 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	
Sepsis einschließlich septischer Schock												
2 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^b	keine	0/807 (0.0%)	0/808 (0.0%)	nicht bestimmbar		⊕⊕○○ NIEDRIG	
Endometritis/Endomyometritis												
12	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	43/2996 (1.4%)	80/2975 (2.7%)	RR 0.53 (0.37 bis 0.76)	13 weniger pro 1.000 (von 6 weniger bis 17 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	
Harnwegsinfektion/Zystitis/Pyelonephritis												
9	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	37/2055 (1.8%)	36/2033 (1.8%)	RR 1.02 (0.65 bis 1.59)	0 weniger pro 1.000 (von 6 weniger bis 10 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT	
Infektion verursacht durch MRSA												
1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^b	keine	0/370 (0.0%)	0/371 (0.0%)	nicht bestimmbar		⊕⊕○○ NIEDRIG	

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
№ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Antibiotikumprophylaxe vor Durchtrennung der Nabelschnur	Antibiotikumprophylaxe nach Durchtrennung der Nabelschnur	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		
Infektion des Respirationstrakts/Pneumonie												
5	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^d	keine	3/1032 (0.3%)	2/1017 (0.2%)	RR 1.32 (0.30 bis 5.88)	1 mehr pro 1.000 (von 1 weniger bis 10 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG	
Fieber												
6	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	53/1514 (3.5%)	55/1516 (3.6%)	RR 0.97 (0.67 bis 1.39)	1 weniger pro 1.000 (von 12 weniger bis 14 mehr)	⊕⊕⊕○ MODERAT	
Wundinfektion der Sectionnaht												
13	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	82/3096 (2.6%)	127/3075 (4.1%)	RR 0.64 (0.49 bis 0.84)	15 weniger pro 1.000 (von 7 weniger bis 21 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	
Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe												
5	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^d	keine	0/753 (0.0%)	1/764 (0.1%)	RR 0.33 (0.01 bis 8.08)	1 weniger pro 1.000 (von 1 weniger bis 9 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG	
Dauer des Krankenhausaufenthalts												
3 ^f	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend ^e	keine	1040	1043	-	MD 0.14 weniger (0.25 weniger bis 0.02 weniger)	⊕⊕⊕⊕ HOCH	

CI: Konfidenzintervall; **RR:** Relatives Risiko; **MD:** Mittelwertsdifferenz.

a. Wegen 0 Ereignissen in beiden Gruppen ist ein gemeinsamer Effektschätzer nicht kalkulierbar.

b. Keine Ereignisse in beiden Gruppen, geringe Fallzahl.

c. Weites Konfidenzintervall.

d. Sehr weites Konfidenzintervall.

e. Klinische Relevanz fraglich.

f. Eine weitere Studie (Kalaranjini 2013) berichtet die Dauer des Krankenhausaufenthalts. In beiden Gruppen unterschied sich die Dauer des maternalen Aufenthalts im Krankenhaus dabei nicht (5,6 Tage). Da aus dieser Studie die Standardabweichung nicht berechenbar war, konnte sie nicht in der metaanalytischen Zusammenfassung berücksichtigt werden.

4.5 Neonatale Endpunkte

4.5.1 Tabellarische Darstellung

In 12 Studien wurden neben maternalen auch neonatale Endpunkte untersucht. Neben der *infektionsassoziierten Mortalität* wurde die *Sepsis, Verdacht auf Sepsis (sepsis workup), Infektion, Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger, Harnwegsinfektion, Pneumonie, Fieber, eine zusätzliche erforderliche Antibiotikungabe* und *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* erfasst. Weitere neonatale Endpunkte waren auch die *Verlegung* und die *Aufenthaltsdauer auf eine Intensivstation* (Tabelle 8.1 bis Tabelle 8.12).

Die tabellarische Darstellung der Endpunkte, einschließlich der jeweiligen Endpunktdefinition, gilt als Grundlage für die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse (Kapitel 4.5.2).

Die maximale Beobachtungszeit für die neonatalen Endpunkte lag bei sechs Wochen.

Tab. 8: Neonatale Endpunkte.

Tab. 8.1: Infektionsassoziierte Mortalität.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Kalaranjini 2013	-	-	0	442	0	444

Tab. 8.2: Sepsis.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Bhattacharjee 2013	"Diagnosed by clinical examination, blood picture, C-reactive protein estimation and positive blood culture as appropriate."	-	15	476	19	477
Kalaranjini 2013	"[...] diagnosed by positive blood culture."	-	4	442	8	444
Nokiani 2009	-	bis 1 Woche pp	4	196	1	91
Sullivan 2007	"[...] diagnosed by a positive blood culture."	bis 6 Wochen pp	6	185	7	194
Thigpen 2005	"Neonatal sepsis was suspected if tachycardia and/or tachypnea, as well as an increased white count with bands, was present and was confirmed by positive blood cultures."	bis 6 Wochen pp	7	153	7	149
Wax 1997	"confirmed sepsis"	bis 6 Wochen pp	0	49	0	41
Yildirim 2009	"Neonatal sepsis was suspected if tachycardia and/or tachypnea, as well as an increased white count with bands, was present and was confirmed by positive blood cultures."	bis 6 Wochen pp	9	201	13	198
Zhang 2015	"[...] diagnosed by a positive blood culture."	bis 6 Wochen pp	1	195	3	199

Tab. 8.3: Verdacht auf Sepsis (sepsis workup).

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Gordon 1979	"suspected sepsis"	bis 10 Tage pp	0	34	1	37
Macones 2012	"suspected"	-	19	217	19	217
Sullivan 2007	"Decision to undertake a sepsis workup were determined by the staff neonatologists who were also blinded to group assignment."	bis 6 Wochen pp	35	185	36	194
Thigpen 2005	"Neonatal sepsis was suspected if tachycardia and/or tachypnea, as well as an increased white count with bands, was present and was confirmed by positive blood cultures."	bis 6 Wochen pp	11	153	14	149
Wax 1997	"evaluated for suspected sepsis"	bis 6 Wochen pp	6	49	2	41
Yildirim 2009	"[...] decision to undertake a sepsis workup determined by the neonatologists."	bis 6 Wochen pp	23	201	30	198
Zhang 2015	"Sepsis workup [...] were determined by the neonatologists who were blinded to group assignment."	bis 6 Wochen pp	2	195	5	199

Tab. 8.4: Infektion.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Gordon 1979	"ruptured membranes and a positive gastric aspirate"	bis 10 Tage pp	0	34	1	37
Thigpen 2005	"Suspected sepsis, sepsis, pneumonia urinary tract infection, meningitis, viral syndrome."	bis 6 Wochen pp	20	153	21	149

Tab. 8.5: Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Macones 2012	"There were no cases of antibiotic resistance in the neonates."	-	0	217	0	217
Sullivan 2007	"Neonatal sepsis was diagnosed by a positive blood culture. Organism, ,antibiotic resistances, and clinical course data were recorded."	bis 6 Wochen pp	2	185	3	194

Tab. 8.6: Harnwegsinfektion.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Thigpen 2005	-	bis 6 Wochen pp	0	153	0	149

Tab. 8.7: Pneumonie.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Gordon 1979	Bronchopneumonia	bis 10 Tage pp	0	34	1	37
Thigpen 2005	-	bis 6 Wochen pp	1	153	0	149
Wax 1997	"[...] based on clinical and radiographic findings [...]"	bis 6 Wochen pp	2	49	0	41

Tab. 8.8: Neonatale Antibiotikungabe.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Francis 2013	-	-	27	410	30	391
Gordon 1979	-	bis 10 Tage pp	0	34	3	37

Tab. 8.9: Fieber.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Bhattacharjee 2013	-	-	8	476	12	477

Tab. 8.10: Verlegung auf Intensivstation.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Bhattacharjee 2013	-	-	39	476	42	477
Francis 2013	-	-	55	410	59	391
Kalaranjini 2013	“reasons for NICU admission: respiratory distress (7 in group 1, 4 in group 2), prematurity (2 in group 1, 5 in group 2), and 2 with congenital diaphragmatic hernia (1 in each group)”	-	10	442	10	444
Macones 2012	-	-	8	217	9	217
Osman 2013	“Admission to the nursery.”	bis 6 Wochen pp	15	90	15	90
Nokiani 2009	“including need for intravenous line”	bis 1 Woche pp	5	196	1	91
Sullivan 2007	-	bis 6 Wochen pp	25	185	33	194
Thigpen 2005	-	bis 6 Wochen pp	14	153	8	149
Yildirim 2009	-	bis 6 Wochen pp	4	201	7	198
Zhang 2015	-	bis 6 Wochen pp	5	195	7	199

Tab. 8.11: Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe.

Studie	Definition Endpunkt	Zeitfenster	I1: prä		I2: post	
			N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total	N Säuglinge mit Ereignis	N Säuglinge Total
Witt 2011	“We did not observe cases of oral thrush or other potential adverse outcomes associated with infant exposure to antibiotics during the study period.”	„nursery“Aufenthalt	0	-	0	-
Kalaranjini 2013	“There were no immediate AE of antibiotics like rashes and unsettled diarrhea .”	-	0	442	0	444

Tab. 8.12: Zeit auf Intensivstation (Tage).

Studie	Kommentar	I1 : prä		I2: post	
		Mean ± SD	N Säuglinge Total	Mean ± SD	N Säuglinge Total
Bhattacharjee 2013	-	5,7 ± 3,7	476	5,8 ± 3,9	477
Sullivan 2007	-	14,2 ± 15,8	185	19,7 ± 24,9	194
Yildirim 2007	-	8,3 ± 37,14*	201	5,7 ± 36,30*	198

-: nicht in der Studie berichtet.

AE: adverse events; pp: postpartum.

* In Studienbericht wurde nur der Standardfehler berichtet, deshalb wurde hier die SD berechnet.

4.5.2 Quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse und Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE) – neonatale Endpunkte

In Abb. 5.1 bis 5.9 wurden die patientenrelevanten Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität, Sepsis, Verdacht auf Sepsis (sepsis workup), Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger, neonatale Antibiotikungabe, Fieber, Verlegung auf Intensivstation, unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* und die *Zeit auf Intensivstation* quantitativ zusammengefasst. Die Ergebnisse der jeweiligen metaanalytischen Zusammenfassung fließen in die Bewertung der Evidenz nach GRADE ein (Tabelle 9).

Für keinen der neonatalen Endpunkte trat ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen auf.

Da in keiner der beiden Gruppen Ereignisse auftraten, wurde kein gemeinsamer Effektschätzer für die Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität* und *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* berechnet (Abb. 5.1 und Abb. 5.8).

Für die Endpunkte *Sepsis, Verdacht auf Sepsis (sepsis workup), neonatale Antibiotikungabe* und *Verlegung auf Intensivstation* war die Qualität der Evidenz moderat. Für die *infektionsassoziierte Mortalität, Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger, Fieber, unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* und *Zeit auf Intensivstation* wurde die Qualität der Evidenz als niedrig eingestuft (Tabelle 9).

Für die Endpunkte *Infektion (nicht weiter definiert), Harnwegsinfektion* und *Pneumonie* wurde auf eine qualitative Darstellung und Bewertung der Evidenz nach GRADE (Kapitel 3.9) verzichtet.

Da die metaanalytisch zusammengefassten Ergebnisse der Studien, bis auf den kontinuierlichen Endpunkt *Zeit auf Intensivstation* als homogenen eingeschätzt wurden ($I^2 < 25$), wurde auf die Analyse von Subgruppen verzichtet. Die hohe Heterogenität für den Endpunkt *Zeit auf Intensivstation*, kann dadurch erklärt werden, dass die Studie von Sullivan et al. 2007⁴³, im Gegensatz zu den beiden anderen Studien, auch Frühgeburten mit in die Patientenpopulation aufnahm. Der Endpunkt *Zeit auf Intensivstation* der Säuglinge ist in einer solchen Patientenpopulation aufgrund verschiedener Indikationen, die in Zusammenhang mit der Frühgeburt stehen, eher kritisch zu betrachten.

Abb. 5: Neonatale Endpunkte.

Abb. 5.1: Infektionsassoziierte Mortalität.

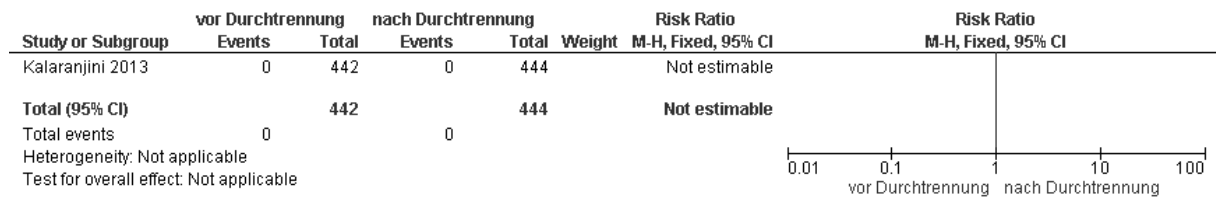


Abb. 5.2: Sepsis.

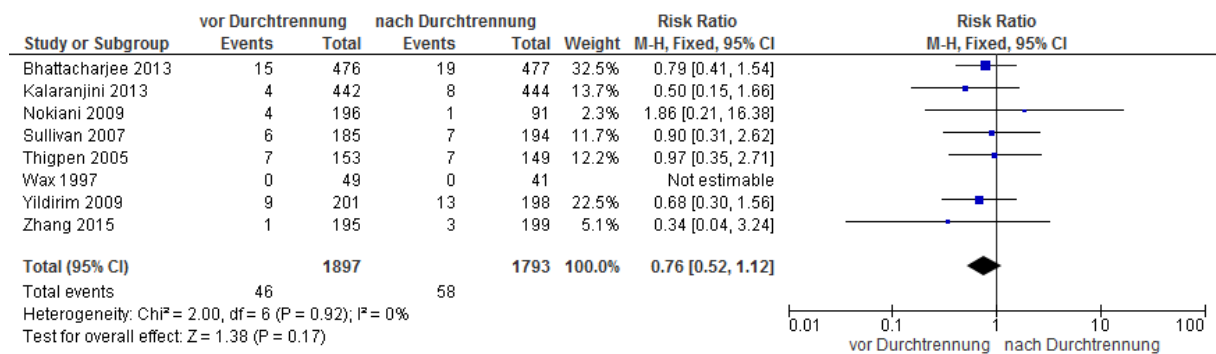


Abb. 5.3: Verdacht auf Sepsis (sepsis workup).

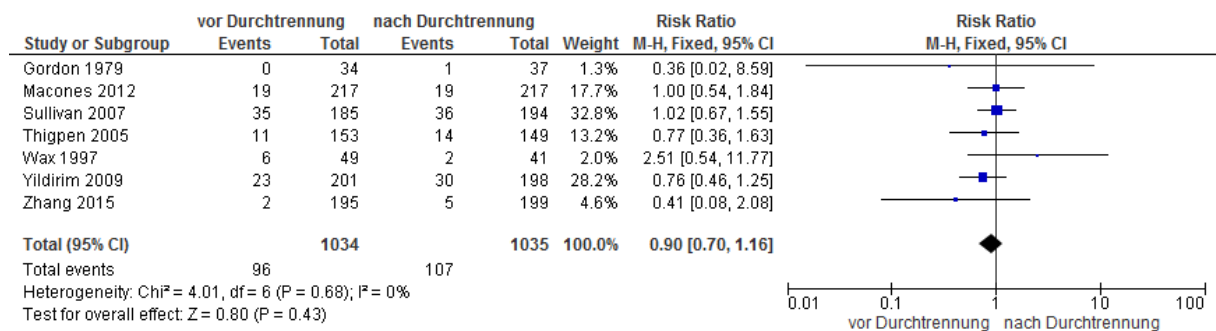


Abb. 5.4: Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger.

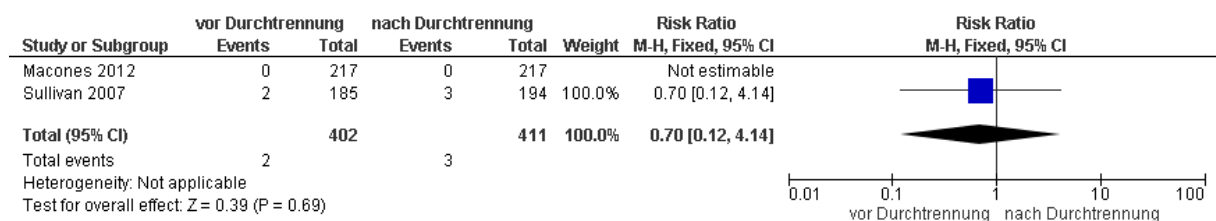


Abb. 5.5: Neonatale Antibiotikumgabe.

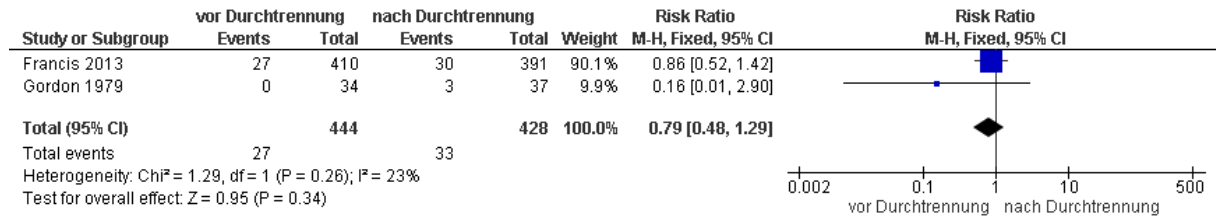


Abb. 5.6: Fieber.

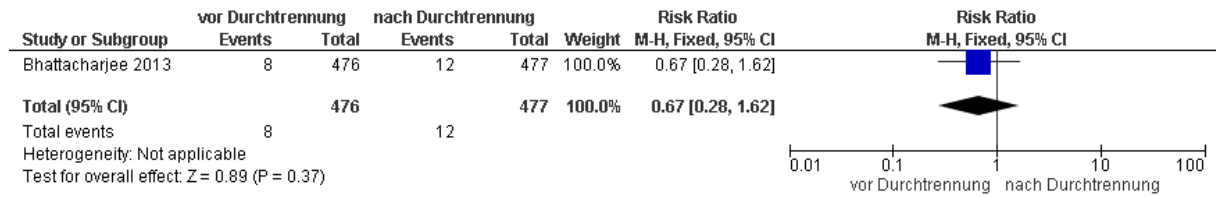


Abb. 5.7: Verlegung auf Intensivstation.

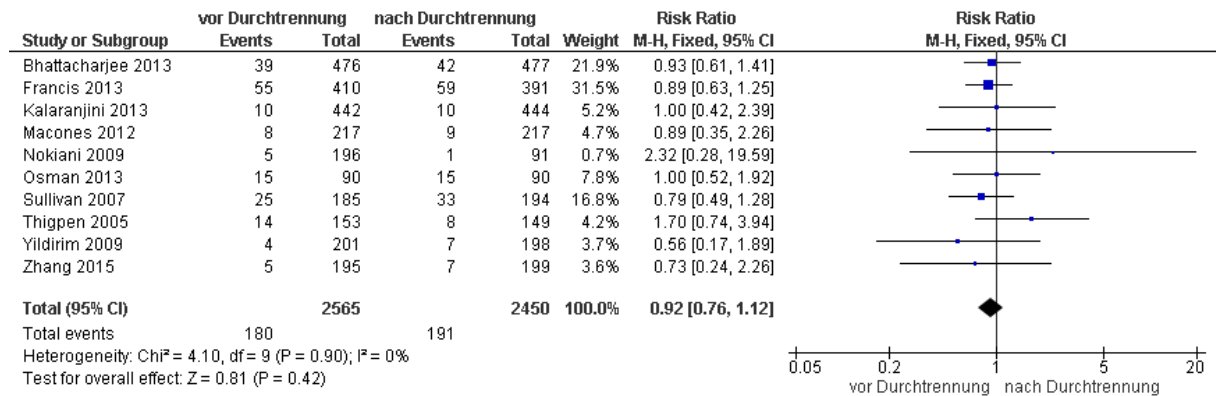


Abb. 5.8: Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe.

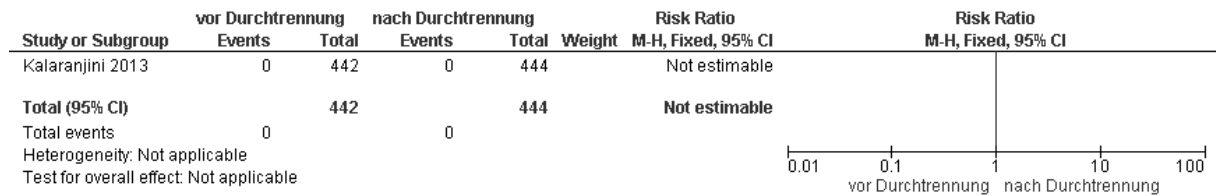
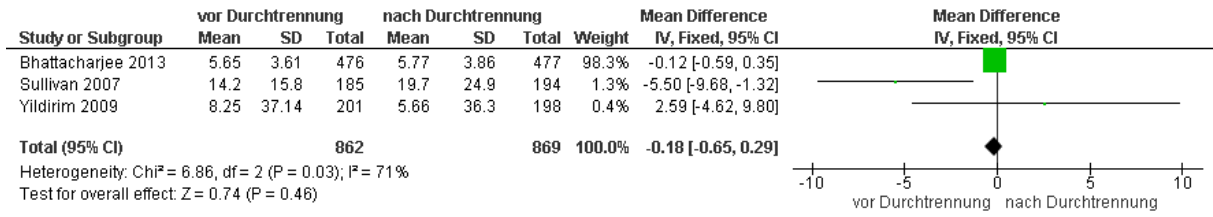


Abb. 5.9: Zeit auf Intensivstation (Tage).



Tab. 9: Bewertung der Qualität der Evidenz (GRADE) - neonatale Endpunkte.

Setting: Krankenhäuser in China (1 Studie), Indien (2 Studien), Iran (1 Studie), Sudan (1 Studie), Türkei (1 Studie), USA (6 Studien)

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
№ der Studie n	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Antibiotikumprophylaxe vor Durchtrennung der Nabelschnur	Antibiotikumprophylaxe nach Durchtrennung der Nabelschnur	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		
Infektionsassoziierte Mortalität												
1 ^a	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^b	keine	0/442 (0.0%)	0/444 (0.0%)	nicht bestimmbar		⊕⊕○○ NIEDRIG	
Sepsis												
8	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	46/1897 (2.4%)	58/1793 (3.2%)	RR 0.76 (0.52 bis 1.12)	8 weniger pro 1.000 (von 4 mehr bis 16 weniger) ^h	⊕⊕⊕○ MODERAT	
Verdacht auf Sepsis (sepsis workup)												
7	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	96/1034 (9.3%)	107/1035 (10.3%)	RR 0.90 (0.70 bis 1.16)	10 weniger pro 1.000 (von 17 mehr bis 31 weniger)	⊕⊕⊕○ MODERAT	
Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger												
2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^d	keine	2/402 (0.5%)	3/411 (0.7%)	RR 0.70 (0.12 bis 4.14)	2 weniger pro 1.000 (von 6 weniger bis 23 mehr)	⊕⊕○○ NIEDRIG	
Neonatale Antibiotikagabe												
2	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	27/444 (6.1%)	33/428 (7.7%)	RR 0.79 (0.48 bis 1.29)	16 weniger pro 1.000 (von 22 mehr bis 40 weniger)	⊕⊕⊕○ MODERAT	
Fieber												
1	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^e	keine	8/476 (1.7%)	12/477 (2.5%)	RR 0.67 (0.28 bis 1.62)	8 weniger pro 1.000 (von 16 mehr bis 18 weniger)	⊕⊕○○ NIEDRIG	
Verlegung auf Intensivstation												
10	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	schwerwiegend ^c	keine	180/2565 (7.0%)	191/2450 (7.8%)	RR 0.92 (0.76 bis 1.12)	6 weniger pro 1.000 (von 9 mehr bis 19 weniger)	⊕⊕⊕○ MODERAT	

Qualitätsbeurteilung							№ der Patienten		Wirkung		Qualität	Wichtigkeit
№ der Studie n	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Antibiotikumprophylaxe vor Durchtrennung der Nabelschnur	Antibiotikumprophylaxe nach Durchtrennung der Nabelschnur	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		
Unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe												
1 ^{a,f}	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^b	keine	0/442 (0.0%)	0/444 (0.0%)	nicht bestimmbar		⊕⊕○○ NIEDRIG	
Zeit auf Intensivstation (Tage)												
3	randomisierte klinische Studien	nicht schwerwiegend	sehr schwerwiegend ^g	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	862	869	-	MD 0.18 weniger (0.65 weniger bis 0.29 höher)	⊕⊕○○ NIEDRIG	

CI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; MD: Mittelwertsdifferenz.

a. Wegen 0 Ereignissen in beiden Gruppen ist ein Effektschätzer nicht kalkulierbar.

b. Keine Ereignisse in beiden Gruppen, geringe Fallzahl.

c. Weites Konfidenzintervall.

d. Sehr weites Konfidenzintervall.

e. Wenig Ereignisse und weites Konfidenzintervall.

f. Eine weitere Studie (Witt 2011) berichtet, dass keine Fälle von Mundsoor oder andere potentielle, durch die antibiotische Prophylaxe verursachte unerwünschte Wirkungen während dem Zeitraum der Studie aufgetreten sind. Anzahl der eingeschlossenen Neugeborenen ist nicht angegeben.

g. Starke Heterogenität vorhanden ($I^2=71\%$).

5. Diskussion

Zusammenfassung der Evidenz

Diese systematische Übersichtsarbeit basiert auf Evidenz aus 17 RCTs, die insgesamt 7436 Frauen evaluierten, bei denen eine Kaiserschnittgeburt erfolgte und denen eine antibiotische Prophylaxe entweder prä- oder postpartal verabreicht wurde. Einem Großteil der Studien war zu entnehmen, dass die präpartale Prophylaxe zwischen mindestens 15 und maximal 60 Minuten vor Hautschnitt verabreicht wurde. Maternale Endpunkte waren dabei aus 14 und neonatale Endpunkte aus 12 randomisierten Studien ableitbar.

Die präpartale Verabreichung eines Antibiotikums im Vergleich zur postpartalen Gabe senkt die **maternale infektionsassoziierte Morbidität** um 26% beziehungsweise 39% (zusammengesetzter Endpunkt, je nach Definition, siehe Tabelle 7). Die Wahrscheinlichkeit einer *Endometritis und/oder Endomyometritis* kann um 47% und das Risiko einer Wundinfektion um 36% gesenkt werden. Obwohl auch eine signifikant kürzere *Aufenthaltsdauer im Krankenhaus* bei Frauen mit prä- im Vergleich zur postpartalen antibiotischen Prophylaxe beobachtet wurde, ist der Unterschied von 0,14 Tagen als eher nicht klinisch relevant einzustufen. Für andere maternale Endpunkte lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen vor, wie zum Beispiel für das Risiko einer *infektionsassoziierten Mortalität, Sepsis, Harnwegsinfektion einschließlich Cystitis und Pyelonephritis, Infektion des Respirationstrakts, Infektionen verursacht durch MRSA, nekrotisierenden Faszitis, von Fieber oder eines pelvinen Abszess*. Dabei ist anzumerken, dass Endpunkte wie die *infektionsassoziierte Mortalität, Sepsis, eine Infektionen verursacht durch MRSA oder eine nekrotisierende Faszitis* nur in einzelnen Studien (mit Null Ereignissen) berichtet wurden.

Betrachtet man die **neonatalen** Endpunkte, wie zum Beispiel die *infektionsassoziierte Mortalität, Sepsis, Verdacht auf Sepsis, Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger, neonatale Antibiotikumgabe, Fieber, Verlegung auf Intensivstation, unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* oder die *Zeit auf Intensivstation*, so macht es anscheinend keinen Unterschied, ob die Mutter die antibiotische Prophylaxe prä- oder postpartal erhalten hat. Mögliche Risiken, die in Zusammenhang mit der präpartalen

Antibiotikumgabe beim Neugeborenen bisher diskutiert wurden, wie zum Beispiel eine Erhöhung der Antibiotikaresistenz oder die Maskierung einer neonatalen Sepsis, konnte aus den vorhandenen RCTs nicht abgeleitet werden. Auch ergaben sich keine Hinweise, dass die präpartale Antibiotikumgabe einen negativen Einfluss auf die Darmflora des Neugeborenen ausübt.⁴⁹ Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass, bis auf die Endpunkte *Sepsis*, *Verdacht auf Sepsis* und *Verlegung auf Intensivstation*, eine eher begrenzte Datenlage für neonatale Endpunkte vorlag. Langzeitergebnisse, d.h., über sechs Wochen nach der Geburt, wurden nicht berichtet.

Qualität der Evidenz

Die Qualität der Evidenz nach GRADE wurde für die **maternalen** Endpunkte, die einen signifikanten Effekt zugunsten der präpartalen Antibiotikagabe zeigten, als hoch eingestuft. Für die Endpunkte, bei denen sich kein Unterschied zwischen der prä- und postpartalen Antibiotikumgabe zeigte, wurde die Qualität der Evidenz als moderat (*Harnwegsinfektion* und *Fieber*) beziehungsweise niedrig (*Infektion der Respirationstrakts* und *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe*) eingestuft. Die Herabstufung auf moderat für die Endpunkte *Harnwegsinfektion* und *Fieber* kann durch das verhältnismäßig weite Konfidenzintervall, dass die Null-Effekt-Linie schneidet, begründet werden (95%-CI: 0,30; 5,88 beziehungsweise 95%-CI 0,01; 8,08]). Die niedrige Qualität der Evidenz für die Endpunkte *Infektion des Respirationstrakts* und *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* basiert auf einem sehr weiten Konfidenzintervall, dass die Null-Effekt-Linie schneidet, auf sehr wenigen Ereignissen und vergleichsweise geringen Fallzahlen. Ein gemeinsamer Effektschätzer für die Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität* (niedrige Qualität), *Sepsis einschließlich septischer Schock* (niedrige Qualität) und *Infektion verursacht durch MRSA* (niedrige Qualität) konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Gruppen nicht berechnet werden.

Für die **neonatalen** Endpunkte lagen weder signifikante Gruppenunterschiede vor noch konnte die Qualität der Evidenz nach GRADE für einen der Endpunkte als hoch eingestuft werden. Für die Endpunkte *Sepsis*, *Verdacht auf Sepsis*, *neonatale Antibiotikumgabe* und *Verlegung auf Intensivstation*, wurde die Qualität der Evidenz als moderat und für die Endpunkte *Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger*, *Fieber* und *Zeit auf Intensivstation*

als *niedrig* eingestuft. Die Herabstufung auf *moderat* kann bei den genannten Endpunkten durch die verhältnismäßig weiten Konfidenzintervalle, die die Null-Effekt-Linie schneiden, begründet werden. Die Einstufung *niedrige* Qualität der Evidenz basiert auf einem sehr weiten Konfidenzintervalle, dass die Null-Effekt-Linie schneidet (95%-KI 0,12; 4,14 [*Infektion mit antibiotikaresistentem Erreger*]), auf wenige Ereignissen und einem weiten Konfidenzintervall (95%-KI 0,28; 1,62 [*Fieber*]) oder auf einer starke Heterogenität ($I^2=71%$ [*Zeit auf Intensivstation*]). Ein gemeinsamer Effektschätzer für die Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität* und *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe* (*niedrige* Qualität) konnte aufgrund fehlender Ereignisse in beiden Gruppen nicht berechnet werden.

Anwendbarkeit der Ergebnisse

Die Evidenz basiert auf Studien, die zwischen 1979 und 2013 in neun verschiedenen Ländern durchgeführt wurden. Zwei Studien (941 Patientinnen) wurden dabei in Europa (Italien und Österreich) und sieben Studien (2557 Patientinnen) in den USA durchgeführt. Die anderen Ergebnisse basieren auf Studien aus dem Nahen Osten, Indien und China. Trotz des potentiellen unterschiedlichen Hygienestandards und Keimspektren in den verschiedenen Ländern, zeigten die Studien weitgehend homogene Ergebnisse.

Andere systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Wir identifizierten neun weitere systematische Übersichtsarbeiten^{18 21-25 49-51}, unter anderem einen Cochrane Review¹⁸ und drei Leitlinien¹¹⁻¹³, die die präoperative mit der postoperativen antibiotischen Prophylaxe bei Kaiserschnittpatientinnen verglichen (Anhang C). Bis auf fünf Übersichten basierten die Arbeiten ausschließlich auf RCTs. Eine systematische Übersichtarbeit⁵⁰ und eine Leitlinie¹³ schlossen neben RCTs auch weitere systematische Übersichtsarbeiten ein, eine andere systematische Übersichtsarbeit⁵¹ und eine Leitlinie¹¹ zusätzlich noch Beobachtungsstudien. Eine systematische Übersichtsarbeit präsentierte neben einer Meta-Analyse aus RCTs auch die Ergebnisse von Beobachtungsstudien.²¹ Desweiteren evaluierte eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2013 nur doppelblinde Studien.²⁴ Eine Begründung für die Doppelverblindung als Voraussetzung für

den Einschluss gab die Übersichtsarbeit nicht an. Diese Forschungsarbeit identifizierte unseres Erachtens jedoch nicht alle doppelt verblindeten Studien, die bis dato publiziert gewesen sein mussten. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit schloss nur Studien ein, die Cefazolin verabreichten²⁵ und in eine Übersicht wurden nur RCTs mit Frauen, bei denen ein Kaiserschnitt vorab geplant war, eingeschlossen.⁴⁹ Einige der anderen systematischen Übersichtsarbeiten evaluierten nur englischsprachige Studien^{21 49} oder Studien die ausschließlich in Englisch, Deutsch oder Französisch publiziert wurden.²⁴ Die Anzahl der eingeschlossenen RCTs in den genannten Arbeiten lag zwischen drei²¹ und maximal zehn¹⁸ Publikationen und fiel somit im Vergleich zur vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit mit insgesamt 17 RCTs deutlicher geringer aus.

Trotz der zum Teil unterschiedlichen Einschlusskriterien sind die Ergebnisse der bereits publizierten Arbeiten, die eine eigene quantitative Analyse durchgeführt haben, mit der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeiten vergleichbar: In vier systematischen Übersichtsarbeiten und einer Leitlinie zeigte sich für den zusammengesetzten maternalen Endpunkt *infektionsassoziierte Morbidität* ebenfalls eine signifikante Reduktionsrate zugunsten der präpartalen Antibiotikagabe, die zwischen 29%²² und 50%²¹ angegeben wurde.^{12 18 21-23} In zwei systematischen Übersichtsarbeiten wurde jedoch für die *infektionsassoziierte Morbidität* kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen verzeichnet.^{24 49} Eine systematische Übersichtsarbeit wertete diesen Endpunkt nicht quantitativ aus.²⁵ Für den Endpunkt *Endometritis/Endomyometritis* zeigte sich in sieben systematischen Reviews und in einer Leitlinie ebenfalls ein signifikanter Nutzen zugunsten der präpartalen Gabe.^{12 18 21-25} Ein systematischer Review, der nur Frauen mit geplantem Kaiserschnitt und englischsprachigen RCTs einschloss, zeigte, wie bereits für die infektionsassoziierte Morbidität, auch für diesen Endpunkt keinen Unterschied beim Gruppenvergleich.⁴⁹ Betrachtet man den Endpunkt *Wundinfektion*, so berichtete nur der Cochrane Review aus dem Jahr 2014, identisch zur vorliegenden Arbeit, eine geringere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer solchen Komplikation zugunsten der präpartalen Verabreichung.¹⁸ Andere Übersichtsarbeiten, die diesen Endpunkt ebenfalls evaluierten, zeigten zwar einen Trend, jedoch keine signifikante Überlegenheit der präpartalen Prophylaxe.^{12 21-25 49} Die *Dauer des Krankenhausaufenthalts* der Mutter, welche auch nur der Cochrane Review als Endpunkt untersuchte, zeigte auch in dieser Arbeit eine signifikante Verkürzung für Patientinnen, die das Antibiotikum präpartal erhielten.¹⁸ Allerdings ist auch

die in dieser Arbeit berichtete klinische Relevanz von 0,17 Tagen eher als gering einzustufen. Forschungsarbeiten, die *Fieber*^{12 18 22}, *Harnwegsinfektion*^{12 18 22 24 25 49} oder *Atemwegsinfektionen/Pneumonie*^{12 18 22} quantitativ ausgewertet haben, identifizierten, ebenso wie wir, keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Betrachtet man die **neonatalen** Endpunkte, so zeigt sich auch in den anderen systematischen Übersichtsarbeiten beziehungsweise Leitlinien kein Nachteil für Säuglinge, deren Mütter bereits präpartal eine antibiotische Prophylaxe erhielten.^{12 18 21-25 49}

Die in der vorliegenden Übersichtsarbeit zusammengefassten neonatalen Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität*, *unerwünschte Wirkungen der antibiotischen Prophylaxe*, *Harnwegsinfektion* und *Pneumonie* wurden bisher in keiner systematischen Übersichtsarbeit beziehungsweise Leitlinie quantitativ berichtet. Dasselbe gilt für die maternalen Endpunkte *infektionsassoziierte Mortalität*, *Sepsis*, *Infektion verursacht durch MRSA* und *unerwünschte Wirkungen* der antibiotischen Prophylaxe.

6. Zusammenfassung

Insgesamt basiert die Evidenz der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit auf RCTs, die zwischen 1979 und 2013 in neun verschiedenen Ländern, zwei davon in Europa, durchgeführt wurden.

Im Vergleich zur postpartalen antibiotischen Prophylaxe verringert die präpartale Verabreichung die maternale *infektionsassoziierte Morbidität* bei Patientinnen mit Kaiserschnittgeburt signifikant. Insbesondere sinkt das Risiko für eine *Endometritis und/oder Endomyometritis* (RRR=47%) und *Wundinfektion* (RRR=36%). Auch die *Dauer des Krankenhausaufenthalts* war für die Mutter signifikant verkürzt. Die klinische Relevanz dieser Verkürzung von 0,14 Tagen bleibt offen.

Die Qualität der Evidenz (nach GRADE) für diese signifikanten Endpunkte ist dabei als hoch einzustufen. Für andere patientenrelevante maternale Endpunkte (wie zum Beispiel das Auftreten einer *Sepsis, Harnwegsinfektion, Infektion des Respirationstrakts, Infektion verursacht durch MRSA, nekrotisierenden Fasziiitis, eines pelvinen Abszesses, von Fieber* oder von *unerwünschten Wirkungen* der antibiotischen Prophylaxe) unterschied sich das Risiko zwischen den Vergleichsgruppen nicht; die Qualität der Evidenz ist dabei als moderat bis niedrig einzustufen.

Für die neonatalen Endpunkte lagen weder signifikante Gruppenunterschiede vor, noch konnte die Qualität der Evidenz für einen der Endpunkte als hoch eingestuft werden. Bis auf die Endpunkte *Sepsis, Verdacht auf Sepsis* und *Verlegung auf Intensivstation* ist die Datenlage für neonatale Endpunkte eher als gering zu betrachten. Langzeitergebnisse, d.h., über sechs Wochen nach der Geburt hinaus, wurden nicht berichtet.

Danksagung

Wir danken Anette Blümle, Katharina Kunzweiler und Laura Rehner von Cochrane Deutschland für die Suchen in den Studienregistern.

Wir bedanken uns bei Sara Balduzzi von Cochrane Italy für die Datenextraktion einer Studie in italienischer Sprache (Tassi 1992) und bei Ming-Ming Zhang von Cochrane China für die Übersetzung zweier ausgeschlossener Studien in chinesischer Sprache.

7. Literatur

1. Bundesamt S. Krankenhausentbindungen in Deutschland - Jahre 1991 bis 2015. Available from: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/KrankenhausentbindungenKaiserschnitt.html> accessed 25.11.2016.
2. Bundesamt S. Pressemitteilung Nr. 357 vom 28.09.2015. https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/09/PD15_357_231.html accessed 16.11.2016
3. Leth RA, Moller JK, Thomsen RW, et al. Risk of selected postpartum infections after cesarean section compared with vaginal birth: a five-year cohort study of 32,468 women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2009;88(9):976-83.
4. Gibbs RS. Clinical risk factors for puerperal infection. *Obstetrics and Gynecology* 1980;55(5 Suppl):178s-84s.
5. Chaim W, Bashiri A, Bar-David J, et al. Prevalence and clinical significance of postpartum endometritis and wound infection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2000;8(2):77-82.
6. Declercq E, Barger M, Cabral HJ, et al. Maternal outcomes associated with planned primary cesarean births compared with planned vaginal births. *Obstetrics and Gynecology* 2007;109(3):669-77.
7. Wloch C, Wilson J, Lamagni T, et al. Risk factors for surgical site infection following caesarean section in England: results from a multicentre cohort study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2012;119(11):1324-33.
8. Killian CA, Graffunder EM, Vinciguerra TJ, et al. Risk factors for surgical-site infections following cesarean section. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2001;22(10):613-7.
9. Myles TD, Gooch J, Santolaya J. Obesity as an independent risk factor for infectious morbidity in patients who undergo cesarean delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2002;100(5 Pt 1):959-64.
10. Tran TS, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V, et al. Risk factors for postcesarean surgical site infection. *Obstetrics and Gynecology* 2000;95(3):367-71.
11. ACOG Practice Bulletin No. 120: Use of prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstetrics and Gynecology* 2011;117(6):1472-83.
12. Excellence NifHaC. CG132 Caesarean Section. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132> accessed 25.08.2016.
13. van Schalkwyk J, Van Eyk N. Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada* 2010;32(9):878-92.
14. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD007482.
15. Gyte Gillian ML, Dou L, Vazquez Juan C. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD008726.
16. Liu D, Zhang L, Zhang C, et al. Different regimens of penicillin antibiotics given to women routinely for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;10:CD011362 (Protocol).

17. Nabhan Ashraf F, Allam Nahed E, Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;6:CD011876.
18. Mackeen AD, Packard Roger E, Ota E, et al. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD009516.
19. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *NEJM* 1992;326(5):281-6.
20. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *American Journal of Infection Control* 1999;27(2):97-132.
21. Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2008;199(3):301.e1-6.
22. Baaqeel H, Baaqeel R. Timing of administration of prophylactic antibiotics for caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;120(6):661-9.
23. Boselli E, Bouvet L, Rimmele T, et al. [Antimicrobial prophylaxis for caesarean delivery: before or after cord clamping? A meta-analysis]. *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation* 2009;28(10):855-67.
24. Heesen M, Klohr S, Rossaint R, et al. Concerning the timing of antibiotic administration in women undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(4).
25. Sun J, Ding M, Liu J, et al. Prophylactic administration of cefazolin prior to skin incision versus antibiotics at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2013;75(3):175-8.
26. Zhang C, Zhang L, Liu X, et al. Timing of Antibiotic Prophylaxis in Elective Caesarean Delivery: A Multi-Center Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. *PloS ONE* 2015;10(7):e0129434.
27. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org> accessed 07.03.2016.
28. Hrobjartsson A, Boutron I, Turner L, et al. Assessing risk of bias in randomised clinical trials included in Cochrane Reviews: the why is easy, the how is a challenge. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:ED000058.
29. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen* 2012;106(5):357-68.
30. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [program]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). Available from gradepro.org.

31. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, et al. [GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012;106(5):369-76.
32. Review Manager (RevMan) [program]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
33. Bhattacharjee N, Saha SP, Patra KK, et al. Optimal timing of prophylactic antibiotic for cesarean delivery: a randomized comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(12):1560-8.
34. Francis C, Mumford M, Strand ML, et al. Timing of prophylactic antibiotic at cesarean section: a double-blinded, randomized trial. *J Perinatol* 2013;33(10):759-62.
35. Gordon HR, Phelps D, Blanchard K. Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstetrics & Gynecology* 1979;53(2):151-6.
36. Javadi EHS, Eshfahani M, Mashrabi O. Compression cefazolin at cord clamping & before in section skin incision in decreasing the infectious complication in patients underwent cesarean section. *Life Sci J* 2012;9(4):1255-57.
37. Kalaranjini S, Veena P, Rani R. Comparison of administration of single dose ceftriaxone for elective caesarean section before skin incision and after cord clamping in preventing post-operative infectious morbidity. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1263-8.
38. Kandil M, Sanad Z, Gaber W. Antibiotic prophylaxis at elective cesarean section: a randomized controlled trial in a low resource setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(6):588-91.
39. Macones GA, Cleary KL, Parry S, et al. The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2012;29(4):273-6.
40. NCT00805545. Timing of Antibiotic Prophylaxis for Cesarean Deliveries: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805545> accessed 01.11.2016.
41. Nokiani FA, Akbari H, Rezaei M. Timing of prophylactic antibiotic administration in term cesarean section: a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases* 2009; 4(2).
42. Osman B, Abbas A, Ahmed MA, et al. Prophylactic ceftizoxime for elective cesarean delivery at Soba Hospital, Sudan. *BMC Res Notes* 2013;6:57.
43. Sullivan SA, Smith T, Chang E, et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2007;196(5):455.e1-5.
44. Tassi PG, Quaglia F, Tarantini M, et al. Antibiotic prophylaxis with ceftazidime during cesarean delivery before and after cord clamping. *Giornale Italiano di Ricerche Cliniche e Terapeutiche* 1992;13(2):42-44.
45. Thigpen BD, Hood WA, Chauhan S, et al. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005;192(6):1864-8.
46. Wax JR, Hersey K, Philput C, et al. Single dose cefazolin prophylaxis for postcesarean infections: before vs. after cord clamping. *J Matern Fetal Med* 1997;6(1):61-5.

47. Witt A, Doner M, Petricevic L, et al. Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Surg* 2011;146(12):1404-9.
48. Yildirim G, Gungorduk K, Guven HZ, et al. When should we perform prophylactic antibiotics in elective cesarean cases? *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(1):13-8.
49. Zhang C, Zhang L, Liu X, et al. Timing of Antibiotic Prophylaxis in Elective Caesarean Delivery: A Multi-Center Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(7):e0129434.
50. Dahlke JD, Mendez-Figueroa H, Rouse DJ, et al. Evidence-based surgery for cesarean delivery: an updated systematic review. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2013;209(4):294-306.
51. Tita AT, Rouse DJ, Blackwell S, et al. Emerging concepts in antibiotic prophylaxis for cesarean delivery: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* 2009;113(3):675-82.
52. Torloni MR, Betran AP, Souza JP, et al. Classifications for cesarean section: a systematic review. *PloS ONE* 2011;6(1):e14566.

8. Referenzen der eingeschlossenen Studien

Bhattacharjee N, Saha SP, Patra KK, et al. Optimal timing of prophylactic antibiotic for cesarean delivery: a randomized comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39(12):1560-8.

Francis C, Mumford M, Strand ML, et al. Timing of prophylactic antibiotic at cesarean section: a double-blinded, randomized trial. *J Perinatol* 2013;33(10):759-62.

Gordon HR, Phelps D, Blanchard K. Prophylactic cesarean section antibiotics: maternal and neonatal morbidity before or after cord clamping. *Obstetrics & Gynecology* 1979;53(2):151-6.

Javadi EHS, Eshfahani M, Mashrabi O. Compression cefazolin at cord clamping & before in section skin incision in decreasing the infectious complication in patients underwent cesarean section. *Life Sci J* 2012;9(4):1255-57.

Kalaranjini S, Veena P, Rani R. Comparison of administration of single dose ceftriaxone for elective caesarean section before skin incision and after cord clamping in preventing post-operative infectious morbidity. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(6):1263-8.

Kandil M, Sanad Z, Gaber W. Antibiotic prophylaxis at elective cesarean section: a randomized controlled trial in a low resource setting. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(6):588-91.

Macones GA, Cleary KL, Parry S, et al. The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2012;29(4):273-6.

NCT00805545. Timing of Antibiotic Prophylaxis for Cesarean Deliveries: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00805545>, 2008.

Nokiani FA, Akbari H, Rezaei M. Timing of prophylactic antibiotic administration in term cesarean section: a randomized clinical trial. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases* 2009; 4(2).

Osman B, Abbas A, Ahmed MA, et al. Prophylactic ceftizoxime for elective cesarean delivery at Soba Hospital, Sudan. *BMC Res Notes* 2013;6:57.

Sullivan SA, Smith T, Chang E, et al. Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. [Erratum appears in *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Sep;197(3):333]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2007;196(5):455.e1-5.

Tassi PG, Quaglia F, Tarantini M, et al. Antibiotic prophylaxis with ceftazidime during cesarean delivery before and after cord clamping. *Giornale Italiano di Ricerche Cliniche e Terapeutiche* 1992;13(2):42-44.

Thigpen BD, Hood WA, Chauhan S, et al. Timing of prophylactic antibiotic administration in the uninfected laboring gravida: a randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2005;192(6):1864-8.

Wax JR, Hersey K, Philput C, et al. Single dose cefazolin prophylaxis for postcesarean infections: before vs. after cord clamping. *J Matern Fetal Med* 1997;6(1):61-5.

Witt A, Doner M, Petricevic L, et al. Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Surg* 2011;146(12):1404-9.

Yildirim G, Gungorduk K, Guven HZ, et al. When should we perform prophylactic antibiotics in elective cesarean cases? Arch Gynecol Obstet 2009;280(1):13-8.

Zhang C, Zhang L, Liu X, et al. Timing of Antibiotic Prophylaxis in Elective Caesarean Delivery: A Multi-Center Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. PLoS ONE 2015;10(7):e0129434.

Anhang A: Studienregistersuche

Tab. 10: Ergebnisse der Suche in Studienregistern.

Registrierungsnummer	Studientitel	Status	Journalpublikation
NCT00133029	The Timing of Prophylactic Antibiotics in Cesarean Section and the Risk of Post-operative Febrile Morbidity	completed	Macones GA, Cleary KL, Parry S, <i>et al.</i> The timing of antibiotics at cesarean: a randomized controlled trial. <i>Am J Perinatol</i> 2012;29(4):273-6
NCT00330278	A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Cefazolin Given Either 30 Minutes Prior to Cesarean Section or at Cord Clamping	completed	Sullivan SA, Smith T, Chang E, <i>et al.</i> Administration of cefazolin prior to skin incision is superior to cefazolin at cord clamping in preventing postcesarean infectious morbidity: a randomized, controlled trial. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> 2007;196(5):455.e1-5
NCT00805545	The Timing of Antibiotic Prophylaxis for Cesarean Delivery	completed	Ergebnisse unter clinicaltrials.gov / Keine sonstige Publikation identifiziert
NCT00811603	Optimal Timing for Antibiotic Prophylaxis for Elective Cesarean Delivery in Term Gestations: A Randomized, Controlled Trial Comparing Cefazolin Administration Prior to Skin Incision Versus Following Cord Clamping	completed	Pevzner L, Kenneth C. Optimal timing for antibiotic prophylaxis during elective cesarean: before or after cord clamping. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 201.6 (2009): S225-S226 Abstract
NCT01248078	Antibiotic Prophylaxis Before Surgery Versus After Cord Clamping in Elective Cesarean Delivery - a Double-blind, Prospective, Randomized Placebo-controlled Trial	completed	Witt A, Doner M, Petricevic L, <i>et al.</i> Antibiotic prophylaxis before surgery vs after cord clamping in elective cesarean delivery: a double-blind, prospective, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arch Surg</i> 2011;146(12):1404-9
NCT01347593	Prophylactic Ceftizoxime (Cefizox) for Elective Cesarean Delivery in Soba Hospital Sudan	completed	Osman B, Abbas A, Ahmed MA, <i>et al.</i> Prophylactic ceftizoxime for elective cesarean delivery at Soba Hospital, Sudan. <i>BMC Res Notes</i> 2013;6:57
NCT02009098	Antibiotic Prophylaxis and Intervention for Postpartum Infections Following Caesarean Section	withdrawn prior to enrollment	Keine Publikation vorhanden / Abgebrochene Studie
NCT02072798	Antibiotic Prophylaxis for Postpartum Infections Following Caesarean Section	completed	Zachariassen G, Hyldig N, Joergensen JS, <i>et al.</i> The half-life and exposure of cefuroxime

			varied in newborn infants after a Caesarean section. Acta Paediatr. 2016 Sep;105(9):1074-8. ⇒ Nur pharmakokinetische Daten für die Gruppe beschrieben, die Cefuroxim präoperativ erhalten hat
NCT02177994	Timing of Antibiotic Prophylaxis for Elective Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial	completed	Keine Publikation identifiziert und keine Ergebnisse veröffentlicht
NCT02742948	The Optimal Time for Intravenous Antibiotic Prophylaxis in Elective Cesarean Section: Randomized Comparative Study	not yet open for recruitment	Nein
ChiCTR-TRC-11001853	Timing of perioperative antibiotics for cesarean: a multicenter randomized controlled study	completed	Zhang C, Zhang L, Liu X, <i>et al.</i> Timing of Antibiotic Prophylaxis in Elective Caesarean Delivery: A Multi-Center Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. PLoS ONE 2015;10(7):e0129434
CTRI/2016/03/006710		completed	“Planning on publication of the thesis by mid 2016” => Publikation ist geplant, noch nicht vorhanden. Kuruvilla, K. A., <i>et al.</i> "PS-298 Randomised Controlled Trial To Compare Efficacy Of Different Timing Of Antibiotics At Caesarean Section And Their Effect On Mother And Newborn." Archives of Disease in Childhood 99.Suppl 2 (2014): A219-A219

Suche in ICTRP am 23.09.16: 49 Ergebnisse für 46 Studien; Suche in clinicaltrials.gov am 26.08.16: 59 Studien identifiziert. Insgesamt wurden 12 relevante Studien identifiziert.

Anhang B: Suchstrategien

Datenbank MEDLINE

Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 1 2016,
 Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 12, 2016,
 Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 12, 2016,
 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print May Week 1 2016
 Search Date 2016-05-13

#	Searches	Results
1	exp Cesarean Section/	38107
2	Vaginal Birth after Cesarean/	1311
3	(caesar#an* or cesar#an*).ti,ab,kf.	49898
4	(deliver* adj3 abdom*).ti,ab,kf.	856
5	(c section* or csection*).ti,ab,kf.	838
6	vbac.ti,ab,kf.	529
7	sectio* caesar*.ti,ab,kf.	72
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	61369
9	exp Anti-Bacterial Agents/	605976
10	(antibacterial* or anti bacterial* or antibiotic* or anti biotic* or bacteriocid* or antimycobacterial* or anti mycobacterial* or antimicrobial* or anti microbial*).ti,ab,kf.	391428
11	Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/	2213
12	(co amoxiclav or coamoxiclav or augment#n).ti,ab,kf.	1029
13	(ampicillin* or penbritin or magnapen or rimacillin).ti,ab,kf.	19928
14	(amox#cillin* or amix or amoram or amoxident or galenamox or rimoxallin or amoxil).ti,ab,kf.	14414
15	Metronidazole/	11426
16	(metronidazole or vaginyl or norzol or flagyl or metrolyl or metrogel or metrotop or rosiced or rozex or zidoval or zyomet).ti,ab,kf.	13244
17	(sulbactam or combactam or betamaze).ti,ab,kf.	2697
18	(cephalospor* or cefalospor*).ti,ab,kf.	19390
19	(cephalexin or cefalexin or ceporex or keflex).ti,ab,kf.	2517
20	(cephradine or cefradine or nicef or velosef).ti,ab,kf.	688
21	(cephadroxil or cefadroxil or baxan).ti,ab,kf.	631
22	(cephaclor or cefaclor or keftid or distaclor*).ti,ab,kf.	1607
23	(cephuroxime or cefuroxime or zinacef or zinnat).ti,ab,kf.	3820
24	(clindamycin or dalacin* or duac).ti,ab,kf.	8777
25	exp anti-infective agents, local/	200524
26	exp anti-infective agents, urinary/	31093
27	exp Bacterial Infections/pc [Prevention & Control]	83408
28	Antibiotic Prophylaxis/	11242
29	((prophyla* or prevent* or precaution* or anticipat* or pre medicat* or premedicat*) and (infect* or bacter*)).ti,ab,kf.	200119
30	or/9-29	1195138
31	8 and 30	3171
32	exp animals/ not humans/	4241415
33	31 not 32	3051
34	remove duplicates from 33	3015
35	(retracted publication or "retraction of publication").pt.	8876
36	34 not 35	3015

Datenbank EMBASE

Database(s): Embase 1974 to 2016 May 18

Search Date: 2016 May 19

#	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	exp antibiotic agent/	1104969
8	(antibacterial* or anti bacterial* or antibiotic* or anti biotic* or bacteriocid* or antimycobacterial* or anti mycobacterial* or antimicrobial* or anti microbial*).ti,ab,kw,hw.	748636
9	amoxicillin plus clavulanic acid/	29520
10	(co amoxiclav or coamoxiclav or augment#n).ti,ab,kw,hw.	1669
11	(ampicillin* or penbritin or magnapen or rimacillin).ti,ab,kw,hw.	81541
12	(amox#cillin* or amix or amoram or amoxident or galenamox or rimoxallin or amoxil).ti,ab,kw,hw.	74541
13	metronidazole/	55803
14	(metronidazole or vaginyl or norzol or flagyl or metrolyl or metrogel or metrotop or rosiced or rozex or zidoval or zyomet).ti,ab,kw,hw.	57681
15	(sulbactam or combactam or betamaze).ti,ab,kw,hw.	7480
16	(cephalospor* or cefalospor*).ti,ab,kw,hw.	56320
17	(cephalexin or cefalexin or ceporex or keflex).ti,ab,kw,hw.	15080
18	(cephradine or cefradine or nicef or velosef).ti,ab,kw,hw.	3770
19	(cephadroxil or cefadroxil or baxan).ti,ab,kw,hw.	3214
20	(cephaclor or cefaclor or keftid or distaclor*).ti,ab,kw,hw.	7700
21	(cephuroxime or cefuroxime or zinacef or zinnat).ti,ab,kw,hw.	22692
22	(clindamycin or dalacin* or duac).ti,ab,kw,hw.	43885
23	exp topical antiinfective agent/	295390
24	exp urinary tract antiinfective agent/	143506
25	exp bacterial infection/pc [Prevention]	78185
26	antibiotic prophylaxis/	24179
27	((prophyla* or prevent* or precaution* or anticipat* or pre medicat* or premedicat*) and (infect* or bacter*)).ti,ab,kw,hw.	363078
28	or/1-6	89744
29	or/7-27	1968444
30	28 and 29	7399
31	exp animals/ not humans/	9678157
32	30 not 31	4409
33	remove duplicates from 32	4380

Legende:

/ = MeSH term

Exp = explode Mesh term

* = Trunkierung

= exakt 1 Zeichen

.ti,ab,kw,hw. = title, abstract, keyword, heading word

Adjn = Suchbegriffe innerhalb von n WörternDatabase(s):

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

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 cefalospor*
#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 keftid 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

Anhang C: Weitere systematische Reviews und Leitlinien

Tab. 11: Übersicht und Ergebnisse weiterer systematischer Reviews und Leitlinien.

Systematischer Review/Leitlinie	Anzahl RCTs/SRs(Teilnehmer)	Wirkstoff/ Dosierung	Ergebnisse
Constantine 2008 ²¹ <i>Systematischer Review</i>	3 RCTs (n=749)	Cefazolin 1g einmalig (2 RCTs) Cefazolin 2 g einmalig (1 RCT)	<u>Maternal:</u> - Infektionsassoziierte Morbidität* RR: 0,50 [95%CI: 0,33; 0,78] (3 RCTs) - Endometritis* RR: 0,47 [95%CI: 0,26; 0,85] (3 RCTs) - Wundinfektion RR: 0,60 [95%CI: 0,30; 1,21] (3 RCTs) <u>Neonatal:</u> - Sepsis RR: 0,93 [95%CI: 0,45; 1,96] (3 RCTs) - Sepsis Workup RR: 1,00 [95% CI: 0,70; 1,42] (3 RCTs) - Verlegung auf Intensivstation RR: 1,07 [95%CI: 0,51; 2,24] (2 RCTs)
Boselli 2009 ²³ <i>Systematischer Review</i>	5 RCT (n=1108)	Cefazolin 1g einmalig (2 RCT) Cefazolin 2g einmalig (1 RCT) Ampicillin 1g dreimalig (1 RCT) Cefotaxim 4 g einmalig präoperativ vs. Ampicillin 6g mit Gentamicin 240 mg oder Metronidazol 2 g 3-5 Tage postoperativ	<u>Maternal:</u> - Infektionsassoziierte Morbidität* OR: 0,51 [95%CI: 0,32; 0,82] (4 RCTs) - Endomyometritis* OR: 0,59 [95%CI: 0,35; 0,98] (5 RCTs) - Wundinfektion OR: 0,58 [95%CI: 0,29; 1,16] (5 RCTs) <u>Neonatal:</u> - Sepsis OR: 0,93 [95%: 0,43; 2,02] (4 RCTs) - Sepsis Workup OR: 1,02 [95%CI: 0,67; 1,54] (4 RCTs) - Infektion OR: 1,06 [95%CI: 0,57; 1,96] (3 RCTs)

			- Verlegung auf Intensivstation OR: 0,97 [95%CI: 0,61; 1,56] (2 RCTs)
Tita 2009 ⁵¹ <i>Systematischer Review</i>	4 RCTs (n=828) 1 SR (n=749)	Ampicillin 1g dreimalig (1 RCT) Cefazolin 1 g einmalig (2 RCT) Cefazolin 2 g einmalig (1 RCTs)	Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse "The use of either cefazolin alone before surgical incision or an extended-spectrum regimen after cord clamp seems to be associated with a reduction in postcesarean maternal infection. Confirmatory studies focusing additionally on neonatal outcomes and the effect on resistant organisms, as well as studies comparing both strategies, are needed."
SOGC Clinical Practice Guideline ¹³ <i>Leitlinie</i>	1 RCT (n=357) 1 SR (n=749)	Cefazolin 1g einmalig und Cefazolin 2g einmalig (1 SR) Cefazolin 1 g einmalig (1 RCT)	Keine eigene quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse "The timing of prophylactic antibiotics for Cesarean section should be 15 to 60 minutes prior to skin incision. No additional doses are recommended". (Quality of evidence and classification of recommendation: IA)
NICE Guideline 2011 ¹² <i>Leitlinie</i>	6 RCTs (n=1503)	Ampicillin 1g dreimalig (1 RCT) Cefazolin 1g einmalig (3 RCTs) Cefazolin 2g einmalig (1 RCT) Cefazolin 2g zweimalig (1 RCT)	<u>Maternal:</u> - Infektionsassoziierte Morbidität* RR 0,65 [95%CI: 0,47; 0,9] (5 RCTs) <i>High quality</i> - Endometritis/Endomyometritis* RR: 0,57 [95%CI: 0,35; 0,92] (5 RCTs) <i>High quality</i> - Endometritis Keine Ereignisse (1 RCT) <i>Low quality</i> - Wundinfektion RR: 0.63 [95%CI: 0,35; 1,11] (5 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Wunddehiszenz RR: 0,16 [95%CI: 0,01; 3,78] (1 RCT) <i>Low quality</i> - Fieber RR: 1,55 [95%CI: 0,44; 5,49] (1 RCT) <i>Low quality</i> - Harnwegsinfektion RR: 0,55 [95%CI: 0,15; 1,98] (3 RCTs) <i>Moderate quality</i>

			<p>- Atemwegsinfektion/Pneumonie Keine Ereignisse (2 RCTs) <i>Low quality</i> <u>Neonatal:</u> - Sepsis oder Infektion RR: 0,89 [95%CI: 0,58; 1,35] (4 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Sepsis RR: 1,86 [95%CI: 0,21; 16,38] (1 RCT) <i>Low quality</i> - Dauer des Krankenhausaufenthalts (1 RCT) MD: -1,9 [95%CI: -4,54; 0,74] <i>Moderate quality</i> - Dauer des Krankenhausaufenthalts MD: 0,0 [95%CI: -0,02; 0,02] (1 RCT) <i>Low quality</i> - Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation* MD: -5,5 [95%CI: -9,68; -1,32] (1 RCT) <i>Moderate quality</i> - Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation* MD: 2,59 [95%CI: 2,08; 3,10] (1 RCT) <i>Moderate quality</i></p>
ACOG Practice Bulletin No.120 <i>Leitlinie</i>	1 SR (n=749) 1 SR (n=828)	Cefazolin 1g einmalig und Cefazolin 2 g einmalig (1 SR) Ampicillin 1g dreimalig, Cefazolin 1 g einmalig und Cefazolin 2 g einmalig (1 SR)	Keine eigene quantitative Zusammenfassung. „Antimicrobial prophylaxis is recommended for all cesarean deliveries unless the patients is already receiving appropriate antibiotics (eg, for chorioamnionitis) and that prophylaxis should be administered within 60 minutes before the start of the cesarean delivery. (Scientific evidence: Level A).“
Baaqeel 2012 ²² <i>Systematischer Review</i>	6 RCTs (n=2313)	Cefazolin 1g einmalig (4 RCTs) Cefazolin 2g (2 RCTs)	<u>Maternal:</u> - Infektionsassoziierte Morbidität* RR: 0,71 [95%CI: 0,52; 0,98] (6 RCTs) - Endomyometritis* RR: 0,59 [95% CI: 0,37; 0,94] (6 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Wundinfektion

			<p>RR: 0,71 [95%CI: 0,44; 1,14] (6 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Pyelonephritis RR: 1,09 [95%CI: 0,49; 2,43] (4 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Fieber RR: 0,94 [95%CI: 0,46; 1,95] (2 RCTs) - Septische Thrombophlebitis Keine Ereignisse (2 RCTs) - Atemwegserkrankungen/Pneumonie Keine Ereignisse (2 RCTs) <u>Neonatal:</u> - Sepsis RR: 0,81 [95%CI: 0,47; 1,41] (3 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Sepsis workup RR: 0,93 [95%CI: 0,71; 1,21] (5 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Pneumonie RR: 3,36 [95%CI: 0,55; 20,47] (3 RCTs) <i>Moderate quality</i> - Meningitis Keine Ereignisse (2 RCTs) - Virales Syndrom RR: 2,9 [95%CI: 0,1; 71,2] (1 RCT) - Verlegung auf Intensivstation RR: 0,92 [95%CI: 0,65; 1,29] (5 RCTs) <i>Moderate quality</i></p>
Dahlke 2013 ⁵⁰ <i>Systematischer Review</i>	4 neue RCTs 1 SR	Cefazolin 1 g einmalig (2 RCTs) Cefazolin 2 g einmalig (2 RCTs)	Keine quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse „These trials support preoperative prophylactic antibiotic administration before all CDs (recommendation: A; level of certainty: high).“
Heesen 2013 ²⁴ <i>Systematischer Review</i>	5 RCTs (n=1777)	Cefazolin 1g einmalig (2 RCTs) Cefazolin 2g einmalig (2 RCTs) Cefazolin 2g zweimalig (1 RCT)	<u>Maternal:</u> - Infektionsassoziierte Morbidität RR: 0,64 [95%CI: 0,36; 1,15] (4 RCTs) - Endomyometritis*

			RR: 0,48 [95%CI: 0,27; 0,87] (4 RCTs) - Wundinfektion RR: 0,72 [95%CI: 0,41; 1,27] (4 RCTs) - Harnwegsinfektion Präoperativ: 8/370 postoperativ: 4/371 (1 RCT) <u>Neonatal:</u> - Sepsis RR: 1,01 [95%CI: 0,50; 2,03] (3 RCTs) - Infektion RR: 1,65 [95%CI: 0,25; 10,78] (2 RCTs) - Sepsis Workup RR: 1,14 [95%CI: 0,38; 3,42] (2 RCTs) - Verlegung auf Intensivstation RR: 1,12 [95%CI: 0,60; 2,07] (3 RCTs)
Sun 2013 ²⁵ <i>Systematischer Review</i>	6 RCTs (n=2335)	Cefazolin 1g einmalig (4 RCTs) Cefazolin 2 g einmalig (2 RCT)	<u>Maternal</u> - Endomyometritis* RR: 0,57 [95%CI: 0,36; 0,90] (6 RCTs) - Wundinfektion RR: 0,70 [95%CI: 0,43; 1,12] (6 RCTs) - Harnwegsinfektion RR: 1,19 [95%CI: 0,53; 2,63] (3 RCTs) <u>Neonatal</u> - Sepsis RR: 0,82 [95%CI: 0,47; 1,42] - Sepsis Workup RR: 0,94 [95%CI: 0,72; 1,22] - Verlegung auf Intensivstation RR: 0,90 [95%CI: 0,62; 1,28]
Mackeen 2014 ¹⁸ <i>Systematischer Review</i>	10 RCTs (n=5041)	Ceftriaxon 1 g einmalig (1 RCT) Cefazolin 1g einmalig (4 RCTs) Ceftriaxon 2 g einmalig (1 RCT) Cefazolin 2g einmalig (4 RCTs)	<u>Maternal</u> - Infektionsassoziierte Morbidität* RR: 0,57 [95%CI: 0,45; 0,72] (10 RCTs) - Endomyometritis* RR: 0,54 [95%CI: 0,36; 0,79] (10 RCTs)

			<ul style="list-style-type: none"> - Wundinfektion* RR: 0,59 [95%CI: 0,44; 0,81] (10 RCTs) -Harnwegsinfektion/Cystitis/Pyelonephritis RR: 1,02 [95%CI: 0,65; 1,59] (8 RCTs) - Beckenabszess RR: 1,00 [95%CI: 0,06; 15,97] (1 RCT) - Atemwegsinfektion/Pneumonie RR: 2,30 [0,34; 15,45] (4 RCTs) - Länge des Krankenhausaufenthalts (Tage)* MD: -0,17 [-0,30; -0,04] (2 RCTs) - Fieber RR: 0,93 [95%CI: 0,63; 1,35] (4 RCTs) Neonatal: - Sepsis RR: 0,76 [95%CI: 0,51; 1,13] (5 RCTs) - Sepsis Workup RR: 0,92 [95%CI: 0,69; 1,23] (4 RCTs) - Infektion mit resistentem Erreger RR: 0,70 [95%CI: 0,12; 4,14] (1 RCT) - Infektion (andere) RR: 0,93 [95%CI: 0,52; 1,64] (1 RCT) - Verlegung auf Intensivstation RR: 0,91 [95%CI: 0,74; 1,13] (6 RCTs) - Aufenthalt auf Intensivstation (Tage) RR: -0,07 [95%CI: -2,60; 2,46] (3 RCTs) - Antibiotikumgabe RR: 0,84 [95%CI: 0,12; 5,68] (1 RCT) - Fieber RR: 0,67 [95%CI: 0,28; 1,62] (1 RCT)
Zhang 2015 ⁴⁹ <i>Systematischer Review</i>	9 RCTs (n=4200)	<ul style="list-style-type: none"> Cefazolin 1 g einmalig (2 RCTs) Cefazolin 2g einmalig (3 RCTs) Cefazolin 2g zweimalig (1RCT) Ceftizoxim 1g einmalig (1 RCT) Cefathiamidin 2g zweimalig (1 RCT) 	<u>Maternal:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Infektionsassoziierte Morbidität RR: 0,89 [95%CI: 0,70; 1,13] (9 RCTs) - Endometritis RR: 0,73 [95%CI: 0,39; 1,36] (8 RCTs) - Wundinfektion RR: 0,80 [95%CI: 0,55; 1,17] (9 RCTs) - Harnwegsinfektion

		Ceftriaxon 1g einmalig (1 RCT)	Keine Ereignisse <u>Neonatal:</u> - Sepsis RR: 0,65 [95%CI: 0,35; 1,20] (9 RCTs) - Sepsis Workup RR: 0,88 [95%CI: 0,50; 1,54] (2 RCTs) - Verlegung auf Intensivstation RR: 0,91 [95%CI: 0,70; 1,18] (9 RCTs)
--	--	--------------------------------	---

* signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen vorhanden.

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

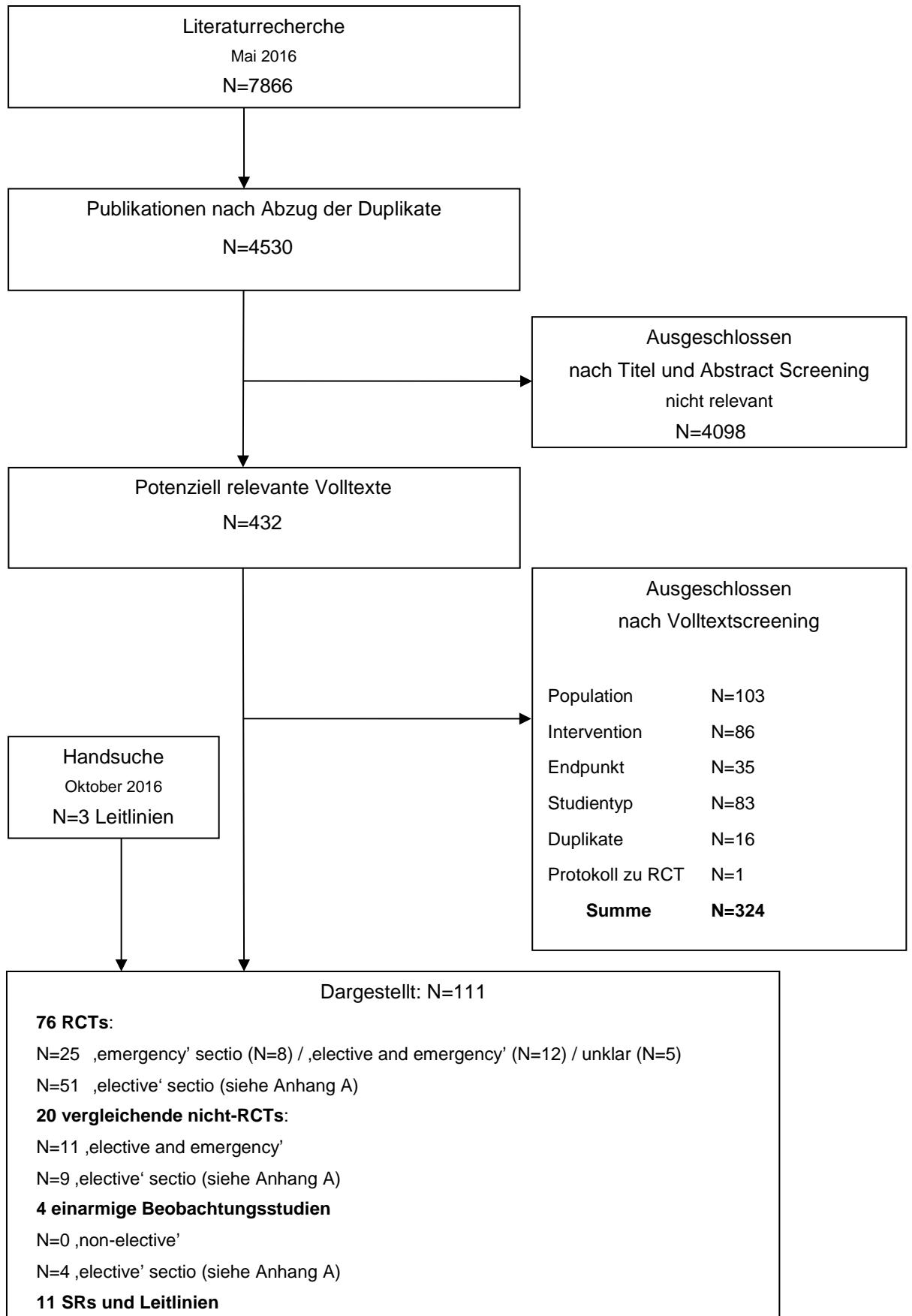


Abbildung 1: Ergebnis der bibliographischen und händischen Literaturrecherche.

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 -unerwünschte Wirkungen -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 -Gebärmuttertonus -intra- und postop Vitalzeichen -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 -unerwünschte Wirkungen -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 style="text-align: center;">-</p>	<p>Maternal:</p> <p>-Blutverlust -Gebärmuttertonus -Bluttransfusion -unerwünschte Wirkungen/ Komplikationen</p>

⁶ Indikation: fetale Notsituation (33), Dystokie (23), Präeklampsie und andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen (20), Steißlage (6), Haltungs- Stellungs- 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-, Stellungs- 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), Zwillingsschwangerschaft (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 Uterotonikagabe 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 im 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:</p> <p><u>Primärer EP:</u></p> <p>-Therapeutische Uterotonika</p> <p><u>Sekundärer EP:</u></p> <p>-Blutverlust</p>
	<p>Ayedi 2011³⁸</p> <p>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>nicht berichtet ob primär oder sekundär</p>	-	<p>Maternal:</p> <p>-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</p> <p>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>Alle P, die KS benötigten und bei welchen Oxytocin nicht kontraindiziert war, wurden eingeschlossen</p> <p>nicht berichtet ob primär oder sekundär</p>	<p>11/12 – 05/13</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primäre EP:</u></p> <p>-Therapeutische Uterotonika</p> <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <p>-PPH -Hämoglobinwert, Hämatokrit -Blutverlust -Bluttransfusion -operativer Eingriff</p>
	<p>Khan 2012⁴¹</p> <p>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>Insgesamt: 200</p>	-	<p>sekundäre sectio</p> <p>“emergency”</p>	<p>24 h</p> <p>Studiendauer: 6 Monate</p>	<p>Maternal:</p> <p>-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</p> <p>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>Insgesamt: 380</p>	-	<p>“emergency and elective”</p>	<p>24 h</p> <p style="text-align: center;">-</p>	<p>Maternal:</p> <p><u>Primärer EP:</u></p> <p>-Gebärmuttertonus</p> <p><u>Sekundäre EP:</u></p> <p>-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 angemessenen Wehentätigkeit aufzeigten wurden von der Studie ausgeschlossen. Eine angemessenen 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

Oxytocin vs andere Uterotonika	Studie	Intervention	Kontrollgruppe	Primärindikation	N der P. mit SSW ≥ 37	N der P. Alter >35 Jahre	Outcome	Zeitpunkt	Maternal:
	Pizzagalli 2015⁶⁵ prospektiv Centre hospitalier universitaire Charles-Nicolle, Rouen, France	I1: Oxytocin 5 IU <i>iv</i> , gefolgt von 10 IU <i>iv</i> während OP, weitere Infusion 10 IU 8 h postop I2: Carbetocin 100 µg <i>iv</i> I3: Oxytocin 5 IU <i>iv</i> , gefolgt von 10 IU <i>iv</i> während OP, weitere Infusion 10 IU 8 h + Sulproston ¹⁸	Während Abklemmen der Nabelschnur "lors du clampage du cordon ombilical"	*Primär „Césarienne avant travail“(n=283)/unklare Indikation (n=519)	I1: n=258 I2: n=239 I3: n=231	I1: n=61 I2: n=59 I3: n=54	I1: 282 I2: 262 I3: 258	I1: 07/10-12/10 I2: 02/11-12/11 I3: 08/11-01/12	Maternal: <u>Primärer EP:</u> -Hämatokritwert -PPH Inzidenz <u>Sekundäre EP:</u> -Hämoglobinwert -therapeutische Maßnahmen (PPH)
	Triopon 2010⁷² retrospektiver (I2)und prospektiver (I1) Studienarm Centre hospitalo-universitaire de Nîmes, France	I1: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i> I2: Oxytocin 5 IU, <i>iv</i>	Nach Abklemmen der Nabelschnur "Dès le clampage du cordon faisant suite à l'extraction foetale"	*Primär "programmée"/ sekundär "encours de travail"	I1: 38,2±3 I2: 37,9±3,2	I1: 30,6±5,3 I2: 30,7±5,4	I1: 155 I2: 155	I1: 04/09-07/09 I2: 03/07-06/07	Maternal: -Aufreten einer Uterusatonie -Notwendigkeit anderer operativer Eingriffe -Hämoglobinwert
	Demetz 2013⁶⁷ retrospektiv Hôpital Jeanne de Flandre, Université Lille, France	I1: Oxytocin 10 IU, <i>iv</i> , einmalig ¹⁹ + 3h nach Entbindung: 10 IU Oxytocin <i>iv</i> für 12h I2: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i> , einmalig + 3h nach Entbindung: 10 IU Oxytocin <i>iv</i> für 12h	"at the delivery of the second child"	*"planned (n=31)/unklare Indikation (n=32)" EK: Nur Mehrlingsgeburten!	I1: 35,5±2,5 I2: 34,3±3,1	I1: 31,6±4,3 I2: 31,1±5,8	I1: 24 I2: 39	I1: 08/09-01/10 I2: 02/10-07/10	Maternal: <u>Zusammengesetzter primäre EP (mind. 1 der Komplikationen):</u> -Blutverlust ≥ 1500 ml -Transfusion -Hämoglobinverlust ≥ 4 g/dl -operative Interventionen <u>Sekundäre EP:</u> -Gesamter Blutverlust -Gabe von Sulproston -Eiseninfusion
	Testa 2013⁷³ Conference Abstract Obstetrics and Gynaecology Division, Cremona, Italy	I1: Oxytocin 10 IU, <i>iv</i> , 2h I2: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i> , einmalig	-	*"Planned or emergency" AK: vorherige Blutungen	-	-	I1: 14 I2: 14	24 h nach Medikamentengabe (Blutuntersuchung) -	Maternal: -PPH -Blutwerte -Thrombinwerte
	Brzowska 2015⁶⁶ retrospektiv Uniwersytetu Medycznego w łodzi, Polska	I1: Oxytocin 10 IU, <i>im</i> I2: Carbetocin 100 µg, <i>iv</i> + prn Uterotonika	unklar ²⁰	unklar	I1:38,26±1,76 I2:38,08±1,94	I1:30,53± 4,58 I2: 31,5± 5,09	I1: 140 I2: 139	- 03/14 - 10/14	Maternal: -Blutverlust -therapeutische Uterotonika

¹⁸ Infusion 500 µg über 1 h, gefolgt von einer Infusion Sulproston 500 µg über 5 h

¹⁹ "In case of postpartum hemorrhage, French national guidelines were applied and sulprostone administered in a maximal delay of 30 min, at an initial dosage of 250 µg during first 20 min, then 250 µg during 40 min, finally 500 µg during each successive 12 h."

²⁰ Volltext auf Polnisch

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, <i>iv</i> , einmalig + kontinuierlich 3 IU Oxytocin in 500 ml Ringer <i>iv</i> , Infusionsrate: 100 ml/h I2: Oxytocin kontinuierlich 3 IU Oxytocin in 500 ml Ringer <i>iv</i> , 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-Tharoux 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. Dosisfindungsstudie, s. auch Balki et al. 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. Dosisfindungsstudie, s. dazu auch Balki et al. 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. <i>(Zeitpunkt unklar)</i>
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. <i>(nur Conference Abstract vorhanden, Zeitpunkt unklar)</i>
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. <i>(Studie auf Polnisch, Indikation geht nicht klar aus Abstract hervor)</i>
7. Sternadel Z, Lysikiewicz A. Effect of Syntometrin in cesarean section. [Polish]. <i>Ginekol Pol</i> 1971;42(7):905-08. <i>(Studie auf Polnisch, Indikation geht nicht klar aus Abstract hervor)</i>

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 amoxidant 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 cefalospor*
#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)

**Führt die Durchführung eines Kaiserschnitts mittels eines
standardisierten Protokolls zu einer Reduzierung von
Komplikationen oder der Operationsdauer?**

Autoren

Ralph Möhler

Britta Lang

Edith Motschall

30. November 2016



Cochrane Deutschland
Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 153
79110 Freiburg

Hintergrund

Die Durchführung von Operationen nach einem standardisierten Protokoll soll die Sicherheit der Patienten erhöhen und vermeidbare Fehler vermeiden helfen. Im Jahre 2008 entwickelte die World Health Organization (WHO) die sogenannte ‚Surgical Safety Checklist‘ mit dem Ziel, unnötige Fehler bei Operationen zu vermeiden und die Patientensicherheit zu erhöhen (Haynes et al. 2009). Auf Basis dieser ersten WHO Fassung wurden in den Folgejahren weitere Checklisten für verschiedene chirurgische Fachgebiete erstellt. Auch für den Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe liegt eine ‚Surgical Safety‘ Checkliste vor (Singh et al. 2013). Andere Verfahren zur Verbesserung der Sicherheit bei Operationen sind Standard Operating Procedures (SOP), die den Ablauf einer Operation standardisiert beschreiben und so vermeidbare Fehler reduzieren sollen.

Fragestellung

Führt die Durchführung eines Kaiserschnitts nach einem standardisierten Protokoll (z.B. ‚Patient Safety‘ Checklisten oder SOPs) zu einer Reduktion von Komplikationen (sowohl bei den Patientinnen als auch den Neugeborenen) oder einer Reduzierung der Operationsdauer.

Methoden

Population

Die Zielpopulation der systematischen Übersichtsarbeit sind Patientinnen mit Kaiserschnitt, es wurden keine weiteren Einschränkungen, z.B. bezüglich Alter, primärer oder sekundärem Kaiserschnitt oder Anzahl der bisherigen Geburten festgelegt.

Intervention und Vergleichsintervention

Die Intervention für diese Fragestellung waren standardisierte Protokolle zur Durchführung eines Kaiserschnitts, z.B. spezifische Checklisten wie die WHO Surgical Safety Checklist oder SOP. Vergleichsintervention ist Standardversorgung.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden einbezogen:

- Post-operative Komplikationen bei den Patientinnen und Neugeborenen,
- Unerwünschte Wirkungen.

Studientypen

Im Rahmen der ersten Recherchen zeigte sich, dass nur wenige Studien zu dieser Fragestellung verfügbar sein würden. Aus diesem Grund sollten sowohl experimentelle (randomisierte und nicht-randomisierte) Studien als auch Beobachtungsstudien mit Kontrollgruppe (Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien) eingeschlossen werden.

Literatursuche

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

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

Darüber hinaus wurde in allen potentiell relevanten Studien und in identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten nach weiteren Primärstudien gesucht, die durch die Datenbankrecherche nicht identifiziert wurden. Die Medline Suchstrategie für diese Fragestellung ist in Anhang 1 dargestellt.

Identifizierung relevanter Studien

Alle durch die Literaturrecherche identifizierten Zitationen wurden für den Ein- und Ausschlussprozess in ein Literaturverwaltungsprogramm (Endnote) importiert und zunächst alle Dubletten entfernt. Anschließend wurden alle verbliebenen Treffer anhand von Titel und Abstrakt durch eine Person (RM) auf Relevanz überprüft. Alle offensichtlich nicht relevanten Titel wurden ausgeschlossen.

In einem zweiten Schritt wurden die verbliebenen Publikationen anhand des Volltextes auf ihre Relevanz hin überprüft. Der zweite Schritt wurde unabhängig von zwei Personen (BL, RM) durchgeführt. Die Ergebnisse wurden überprüft und im Falle von Uneinigkeit wurde eine dritte Person hinzugezogen.

Extraktion der Studiendaten

Die Extraktion der Daten aus publizierten Studien wurde mittels eines standardisierten Dokumentationsbogens von zwei Autoren (BL, RM) unabhängig voneinander vorgenommen. Die extrahierten Daten werden auf Übereinstimmung überprüft und Abweichungen werden diskutiert, um einen Konsens zu finden.

Risiko für Bias Bewertung (RoB)

Die RoB Bewertung der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien sollte nach den Methoden der Cochrane Collaboration erfolgen (Higgins et al. 2011), für die nicht-randomisierten Studien war der Einsatz des ACROBAT-NRSI (Sterne et al. 2012) geplant. Alle Domänen der Instrumente sollten für jede Studie einem geringen, unklaren oder hohen RoB und die Qualität der Gesamtevidenz zur Fragestellung mittels der GRADE Methode bewertet werden (Langer et al. 2012).

Ergebnisse

Literaturrecherche und Studieneinschluss

Die Literaturrecherche wurde im Juni 2016 in insgesamt 5 bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Eine genaue Auflistung der Trefferzahlen für die verschiedenen Datenquellen ist in Anhang 2 dargestellt.

Insgesamt erbrachte die Literaturrecherche 3.320 Treffer, nach Ausschluss der Dubletten verblieben 2.419 Treffer für die Studienausswahl. Nach der Durchsicht der Titel und Abstracts blieben 14 Studien, die als potentiell relevant eingestuft und im Volltext betrachtet wurden. Von diesen 14 Studien wurden alle Studien im Volltextscreening ausgeschlossen. Hauptgründe für den Studienausschluss waren die Fragestellungen der Studie, drei Studien wurden aufgrund des Studiendesigns ausgeschlossen. Eine Übersicht zur Studienausswahl ist in Anhang 3 dargestellt.

Schlussfolgerung

Derzeit liegt keine ausreichende Evidenz dazu vor, ob die Durchführung eines Kaiserschnitts mittels eines standardisierten Protokolls zu einer Reduktion von Komplikationen oder der Operationsdauer führt.

Referenzen

Haynes AB, Weiser TG, Berry WR, Lipsitz SR, Breizat AH, Dellinger EP, Herbosa T, Joseph S, Kibatala PL, Lapitan MC, Merry AF, Moorthy K, Reznick RK, Taylor B, Gawande AA; Safe Surgery Saves Lives Study Group. A surgical safety checklist to reduce morbidity and mortality in a global population. *N Engl J Med* 2009; 360(5):491-9.

Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343:d5928

Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. GRADE-Leitlinien: 1. Einführung – GRADE-Evidenzprofile und Summary-of-Findings-Tabellen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012; 106(5):357-68.

Singh SS, Mehra N, Hopkins L; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Surgical safety checklist in obstetrics and gynaecology. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35(1):82-5.

Sterne J, Reeves B, Shea B, Savovic J, Higgins JPT, Turner L. Introducing the risk of bias tool for non-randomized studies. Abstracts of the 22nd Cochrane Colloquium 2014, 21.-26. September; Hyderabad, India.

Anhänge

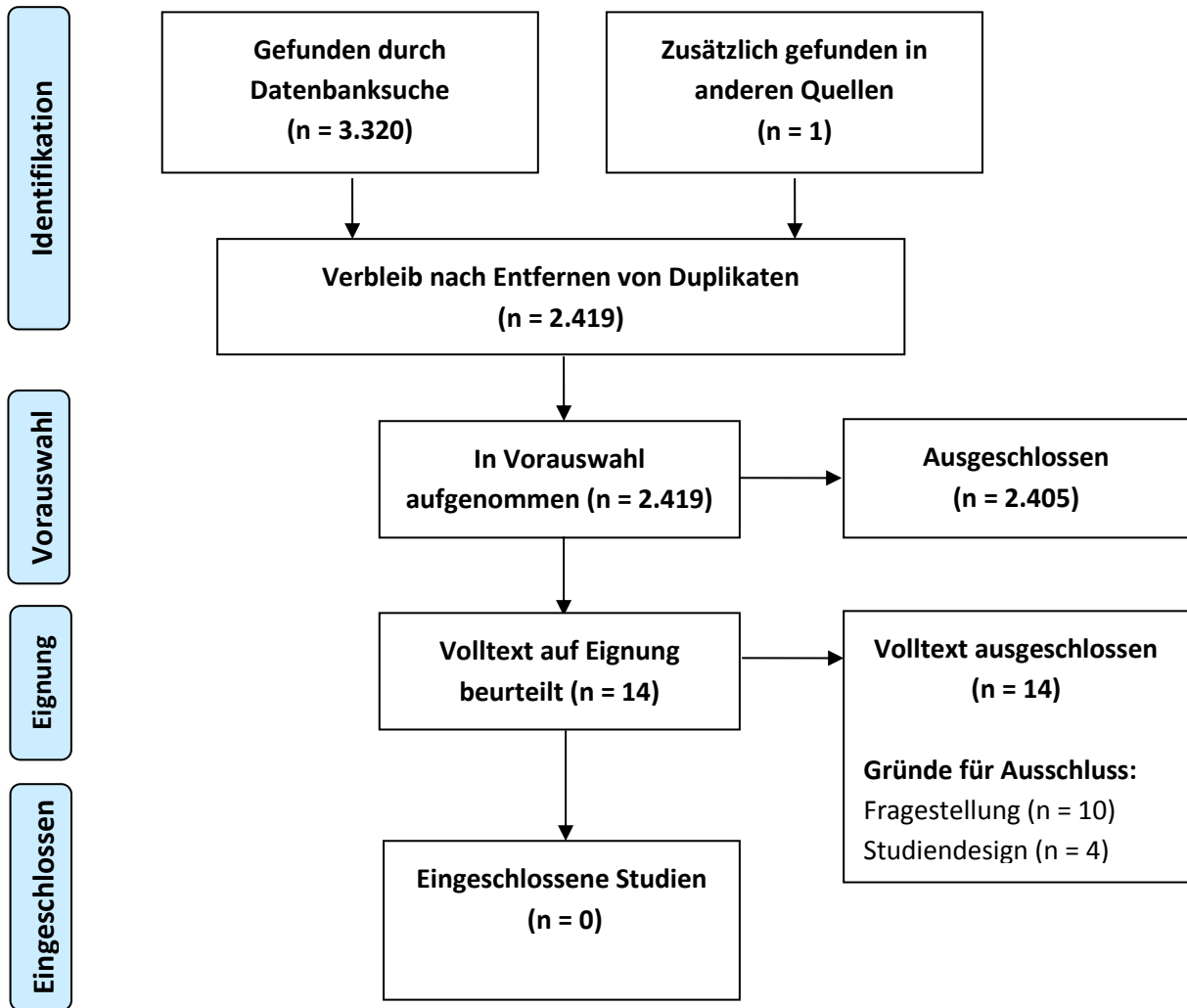
Anhang 1 - Suchstrategie Ovid MEDLINE

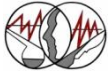
#	Searches	Results	Annotations
1	exp Cesarean Section/	38319	Kaiserschnitt (MeSH, Textwords)
2	Vaginal Birth after Cesarean/	1313	
3	(caesar#an* or cesar#an*).ti,ab,kf.	45127	
4	(deliver* adj3 abdom*).ti,ab,kf.	797	
5	(c section* or csection*).ti,ab,kf.	710	
6	vbac.ti,ab,kf.	474	
7	sectio* caesar*.ti,ab,kf.	65	
8	or/1-7	56550	
9	(Standard Operating Procedure* or SOP or SOPs or checklist* or decision rule*).ti,ab,kf.	25705	Standards (Textwörter)
10	standard*.ti.	69387	
11	9 or 10	94432	
12	8 and 11	187	Kaiserschnitt (MeSH, Textwords) AND Standards (Textwörter)
13	exp Cesarean Section/st [Standards]	287	Kaiserschnitt MeSH mit Subheading Standards
14	Vaginal Birth after Cesarean/st [Standards]	36	
15	12 or 13 or 14	487	(Kaiserschnitt AND Standards) OR Kaiserschnitt MeSH mit Subheading Standards (ohne Doppelte)
16	remove duplicates from 15	485	

Anhang 2 – Übersicht der Treffer nach Datenbank

Literaturdatenbank	Anzahl der Treffer
Medline (Suchoberfläche Ovid)	512
Web of Science (Thomson Reuters)	195
Cochrane Library	133
Embase (Suchoberfläche Ovid)	2.298
CINAHL	181
Andere Quellen (citation tracking)	1
Trefferzahl mit Duplikaten	3.320
Trefferzahl ohne Duplikate	2.419

Anhang 3 – Flussdiagramm zur Studienauswahl





**Endbericht:
„Systematische Auswertung des aktuellen
Forschungsstands zum Kaiserschnitt“
Los 4: Schwangere mit Zustand nach Sectio**

**IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin
(Universität Witten / Herdecke)**

**Barbara Prediger, Tim Mathes, Monika Becker, Stephanie Polus,
Pauline Klaßen, Dawid Pieper**

Datum: 25.11.16

Kontakt:

Dr. Dawid Pieper
IFOM - Institut für Forschung in der Operativen Medizin
Kommissarischer Leiter: Univ.-Prof. Dr. Rolf Lefering
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung
Fakultät für Gesundheit, Department für Humanmedizin
Universität Witten/Herdecke
Ostmerheimer Str. 200, Haus 38
51109 Köln

Tel.: 0221 98957-40

Fax: 0221 98957-30

Inhalt

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.....	5
1. Fragestellung.....	7
2. Methoden	8
2.1. Review-Protokoll.....	8
2.2. Einschlusskriterien	8
2.3. Datenquellen und Suchstrategie.....	12
2.4. Studienselektion	16
2.5. Datenextraktion.....	16
2.6. Risk of bias assessment.....	17
2.7. Datensynthese.....	17
3. Ergebnisse der Literaturrecherche.....	19
4. Studienergebnisse	22
4.1. Frage 1.....	22
4.1.1. Risk of Bias Bewertung mit QUADAS 2.....	22
4.1.2. Diagnostische Maßnahmen	25
4.1.3. Patienten.....	25
4.1.4. Index Test	25
4.1.5. Referenz Test.....	26
4.1.6. Outcomes	26
4.1.7. Datensynthese der Ergebnisse.....	28
4.2. Frage 2.....	33
4.2.1. Risk of Bias Bewertung mit QUIPS.....	34
4.2.2. Patienten.....	36
4.2.3. Intervention	36
4.2.4. Kontrolle	36
4.2.5. Outcome.....	36
4.2.6. Datensynthese der Ergebnisse	38
5. Diskussion.....	51
6. Appendix.....	54
Appendix A: QUADAS 2 Tool	54
Appendix B: QUIPS Tool.....	55

Appendix C: GRADE, Assessing the quality of a body of evidence	57
Appendix D: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien	58
Appendix E: Ergebnisse Frage 2	85
Appendix F: Liste der unveröffentlichten Studien	87
Appendix G: Liste der ausgeschlossenen Volltexte	88

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flow-chart.....	19
Abbildung 2: Risk of Bias Assessment Frage 1.....	22
Abbildung 3: GRADE Bewertung Diagnostische Maßnahme 1 Einzelne Ultraschalluntersuchungen, unabhängig bewertet.....	29
Abbildung 4: GRADE Bewertung diagnostische Maßnahme 2 Ultraschall.....	30
Abbildung 5: GRADE Bewertung Diagnostische Maßnahme 3 MRT.....	31
Abbildung 6: GRADE Bewertung Diagnostische Maßnahme 4 MRT als add-on Test nach unklarem Ultraschall.....	32
Abbildung 7: Forest plot Maternal mortality.....	39
Abbildung 8: Forest plot Cesarean section.....	39
Abbildung 9: Forest Plot Maternal hysterectomy.....	40
Abbildung 10: Forest plot Maternal bleeding needing transfusion.....	40
Abbildung 11: Forest plot Maternal estimated blood loss, liter.....	41
Abbildung 12: Forest plot Maternal admission to the ICU.....	41
Abbildung 13: Forest plot Maternal ICU length of stay, days.....	42
Abbildung 14: Forest plot Maternal length of stay, days.....	42
Abbildung 15: Forest Plot Maternal postnatal infections.....	43
Abbildung 16: Forest plot Maternal uterine artery embolization.....	43
Abbildung 17: Forest plot Maternal operative complications.....	44
Abbildung 18: Forest plot Gestational age at birth, weeks.....	44
Abbildung 19: Forest plot Fetal death.....	45
Abbildung 20: Forest plot Neonatal Apgar Score <7.....	45
Abbildung 21: Forest plot Neonatal NICU admission.....	46
Abbildung 22: Forest plot Neonatal length of stay, days.....	46
Abbildung 23: GRADE Evidence Profile.....	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einschlusskriterien Frage 1	11
Tabelle 2: Einschlusskriterien Frage 2	11
Tabelle 3: Recherchestrategien Primärstudien.....	13
Tabelle 4: Recherchestrategien Systematic Reviews.....	15
Tabelle 5: Recherchestrategien Studienregister.....	16
Tabelle 6: Internationale Leitlinien mit Empfehlungen	20
Tabelle 7: Studiencharakteristika Frage 1	23
Tabelle 8: Diagnostische Maßnahmen.....	25
Tabelle 10: Diagnostische Maßnahme 1 Einzelne Ultraschalluntersuchungen, unabhängig bewertet.....	26
Tabelle 11: Diagnostische Maßnahme 2 Ultraschall.....	26
Tabelle 12: Diagnostische Maßnahme 3: MRT.....	27
Tabelle 13: Diagnostische Maßnahme 4: MRT als add-on Test nach unklarem Ultraschall..	28
Tabelle 14: Studiencharakteristika Frage 2	33
Tabelle 15: Risk of Bias Assessment Frage 2	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AUC	Area under the curve
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CS	Cesarean Section
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
GIN	Guideline International Network
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation
HTA	Health Technology Database
KI	Konfidenzintervall
MD	Mittelwertdifferenz
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
PICOS	Patienten, Interventionen, Kontrollen, Endpunkte, Studientypen
QUADAS 2	Quality assessment of diagnostic accuracy studies 2
QUIPS	Quality in Prognosis Studies
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynecologists
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SoF	Summary of Findings
WHO	World Health Organization

1. Fragestellung

Für Los 4: Schwangere mit Zustand nach Sectio wurden folgende Fragestellungen definiert:

Frage 1: Wie genau lassen sich Plazentationsstörungen mit Sonografie und MRT diagnostizieren?

Frage 2: Hat die präpartale Prognose einer Plazentationsstörung bei Schwangeren mit Zustand nach Sectio / Uterusoperation einen positiven Einfluss auf die mütterliche Gesundheit?

2. Methoden

2.1. Review-Protokoll

Für die Erstellung dieses Systematic Reviews wurde vorab ein Protokoll für jede der beiden Fragestellungen erstellt, das die methodische Vorgehensweise darlegt und mit den Kriterien der PRISMA Gruppe übereinstimmt.[1] Das Protokoll wurde nach Fertigstellung der Koordinierungsstelle „Kaiserschnittforschung“ (ansässig Universitätsklinikum Frankfurt, Prof. Louwen) zur Kommentierung freigegeben.

2.2. Einschlusskriterien

- **Frage 1**

Folgende Einschlusskriterien für Patienten, Indextest, Referenztest, Endpunkt und Studientyp wurden formuliert:

Population:

Mindestens 80 % der eingeschlossen Patientinnen mussten Schwangere mit Zustand nach Kaiserschnitt (bei vorheriger Schwangerschaft/en) oder vorangegangener anderer Uterusoperation sein. Dies war unabhängig davon, wie viele Kaiserschnitte oder Operationen vorangegangen waren. Außerdem bezog sich die Frage nur auf Populationen aus Staaten gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) Stratum-A. Dies sind Staaten mit sehr niedriger Kindersterblichkeit und Gesamtsterblichkeit, vorwiegend Staaten in Westeuropa, Nordamerika und Westpazifik.[2]

Index Test:

Zur Diagnose von Plazentationsstörungen (Plazenta Accreta, Plazenta Increta, Plazenta Percreta) wurden Sonographie und Magnet Resonanz Therapie (MRT) untersucht.

Referenztest:

Nach Entbindung, Schwangerschaftsabbruch oder Fehlgeburt wurde eine klinische und/oder histopathologische Untersuchung durchgeführt.

Outcomes:

Wie gut ist die Vorhersagekraft des Index Test:

Primäres Outcome:

Diagnostische Gütemaße (Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert, positive prädiktiver Wert) oder Vierfeldertafel, anhand der diese diagnostischen Gütemaße berechnet werden können.

Studientyp:

Es wurden Kohortenstudien und Fall-Kontrollstudien eingeschlossen bei denen der Referenztest bei Geburt erfolgte

- **Frage 2**

Folgende Einschlusskriterien für Patienten, Intervention, Kontrollgruppe, Endpunkt und Studientyp (PICOS-Schema) wurden formuliert:

Population:

Mindestens 80 % der eingeschlossen Patientinnen mussten Schwangere mit Zustand nach Kaiserschnitt (bei vorheriger Schwangerschaft/en) oder vorangegangener anderer Uterusoperation sein. Dies war unabhängig davon, wie viele Kaiserschnitte oder Operationen vorangegangen waren. Außerdem bezog sich die Frage nur auf Populationen aus Staaten gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO) Stratum-A. Dies sind Staaten mit sehr niedriger Kindersterblichkeit und Gesamtsterblichkeit, vorwiegend Staaten in Westeuropa, Nordamerika und Westpazifik.[2]

Intervention/frühe Diagnose:

Darüber hinaus wurden interventionelle Studien zur Sonographie, MRT und klinische Symptomatik zur frühzeitigen Diagnose von Plazentationsstörungen (Plazenta Accreta, Plazenta Increta, Plazenta Percreta) eingeschlossen. Es wurde sowohl jegliche einzelne diagnostische Maßnahme als auch jegliche Diagnosekette, (Hintereinanderschaltung mehrere diagnostischer oder differentialdiagnostischer Maßnahmen) die eine der genannten diagnostischen Maßnahmen umfasst, betrachtet (z.B. klinische Symptomatik und anschließende Sonographie). Auch Studien, die ein systematisches Screening untersuchen (z.B. mit Sonographie), wurden eingeschlossen.

Es wurde Studien eingeschlossen, die den Einfluss einer frühen (prenatal) Diagnose (prognostischer Faktor) untersuchen. Hierbei war es nicht notwendig, dass die diagnostischen Maßnahmen die zu eine frühen Diagnose geführt haben standardisiert waren oder genau spezifiziert wurden.

Kontrolle/späte Diagnose:

Keine frühe Diagnosestellung (Diagnose bei Geburt).

Für interventionelle Studien wurde als Kontrollgruppe keine diagnostische Maßnahme/n bzw. Screening oder eine andere der oben genannten diagnostischen Maßnahmen definiert.

Outcomes:

Hatte die Intervention einen Einfluss auf:

Primäre Outcomes:

- Müttersterblichkeit

Sekundäre Outcomes:

- Hysterektomien
- Blutverlust, Bedarf an Bluttransfusion
- Chirurgische Eingriffe
- Chirurgische Komplikationen
- Andere schwerwiegende Komplikationen (z.B. Infektionen)
- Dauer des Krankenhausaufenthalts/Intensivstationaufenthalts
- Kaiserschnitte
- Frühgeburten (Gestationsalter)
- Gesundheit des Kindes (z.B. APGAR score, Intensivverlegung)

Studientyp:

Im Review sollten randomisierte-kontrollierte Studien (RCT), quasi randomisierte-kontrollierte Studien und Kohortenstudien untersucht werden. RCTs sollen Bias durch zufällige und damit gleichmäßige Verteilung von Risiken verringern. Bei Quasi-RCT verfehlt die Art der Randomisierung das Prinzip der Randomisierung, z.B. eine Randomisierung nach dem Tag der Aufnahme im Krankenhaus entspricht nicht dem Zufallsprinzip.[3, 4] Kohortenstudien sind Beobachtungsstudien, die eine Kohorte mit der Intervention mit einer Kontrollgruppe vergleichen, jedoch teilen sich die Personen den Gruppen de facto selbst zu.[5]

Die Einschlusskriterien für die Fragestellungen sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einschlusskriterien Frage 1

	Population	Indextest	Referenztest	Outcome	Studientyp
Diagnostische Güte von bildgebenden Verfahren für Plazentationsstörungen	Schwangere mit vorangegangenem Kaiserschnitt oder anderer Uterusoperation (mind. 80% der Studienpopulation)	Sonographie, MRT	Histopathologie, klinische Untersuchung	<i>Primäres Outcome:</i> Diagnostische Gütemaße (Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver Wert, positive prädiktiver Wert)	<ul style="list-style-type: none"> • Kohortenstudien • Fall-Kontroll-Studien

MRT: Magnet Resonanz Tomographie; RCT: randomized controlled trial

Tabelle 2: Einschlusskriterien Frage 2

	Population	Intervention	Kontrolle	Outcome	Studientyp
Patientenrelevante Endpunkte nach frühzeitiger Diagnose (prenatal) von Plazentationsstörung	Schwangere mit vorangegangenem Kaiserschnitt oder anderer Uterusoperation (mind. 80% der Studienpopulation)	Frühe Diagnose (prenatal) Sonographie, MRT, klinische Symptomatik	Späte Diagnose (bei Geburt) Keine diagnostische Maßnahme	<i>Primäres Outcome:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Müttersterblichkeit <i>Sekundäre Outcomes:</i> <ul style="list-style-type: none"> • Hysterektomien • Blutverlust, Bedarf an Bluttransfusion • Chirurgische Eingriffe • Chirurgische Komplikationen • Andere schwerwiegende Komplikationen (z.B. Infektionen) • Dauer des Krankenhausaufenthalts/ Intensivstation • Frühgeburten (Gestationsalter) • Gesundheit des Kindes (z.B. APGAR score, Intensivverlegung) 	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Quasi-RCT • Kohortenstudien

MRT: Magnet Resonanz Tomographie; RCT: randomized controlled trial

2.3. Datenquellen und Suchstrategie

Es wurde im Juni 2016 eine systematische Recherche in MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Embase), CENTRAL (via Cochrane Library), CINAHL (via Ebsco) und Psycinfo (via Ebsco) durchgeführt. Zur Identifikation von systematischen Reviews wurden über den Zugang der Cochrane Library die Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) und die Health Technology Database (HTA) recherchiert.

Es wurde für beide Fragestellungen eine gemeinsame Suchstrategie entwickelt. Die Suchstrategien wurden zunächst für eine Datenbank entwickelt und dann an jeweils andere Datenbanken und Suchoberflächen angepasst. Eine andere Person überprüfte mit Hilfe der PRESS Checkliste zur Überprüfung von elektronischen Suchstrategien die so entwickelte Recherche und passte sie gegebenenfalls an.[6] Tabelle 2 enthält die Suchstrategien bezüglich der Primärstudien. Tabelle 3 zeigt die Suchstrategie für CDSR, DARE, HTA und CENTRAL.

Zur Identifikation von Leitlinien wurden die Datenbanken der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Guideline International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC) sowie die Homepages der folgenden Fachgesellschaften recherchiert:

- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
- The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
- Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Zur Identifikation weiterer relevanter Literatur wurden die Referenzen der systematischen Reviews, Leitlinien zu verwandten Fragestellungen und der eingeschlossenen Studien geprüft.

Zusätzlich wurden auch die Studienregister ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) (www.drks.de) sowie EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>) recherchiert. Tabelle 4 enthält die Suchstrategie der Studienregister.

Die Recherchen erfolgten ohne zeitliche und sprachliche Einschränkung. Lediglich die Leitlinienrecherche war auf Veröffentlichungen ab Juni 2011 beschränkt.

Tabelle 3: Recherchestrategien Primärstudien

Datenbank (Recherchedatum)	Suchstrategie
MEDLINE (01.06.2016)	<p>((placenta diseases[majr] OR Placenta Accreta[mesh] OR Placenta Previa[mesh] OR Placenta Accreta[tiab] OR Placenta Previa[tiab] OR Placenta Previa[tiab] OR placenta increta[tiab] OR placental attachment[tiab] OR placental invasion[tiab]) AND (Prenatal Diagnosis[mesh] early diagnosis[mesh] OR delayed diagnosis[mesh] OR Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological[Majr] OR Placental Function Tests[mesh] OR Magnetic Resonance Imaging[mesh] OR ((prenatal[tiab] OR antenatal [tiab] OR pregnancy[tiab]) AND (diagnosis[tiab] OR diagnostic[tiab])) OR Magnetic Resonance Imaging[tiab] OR mri[tiab] OR nmr [tiab] OR Proton Spin Tomography[tiab] OR Magnetization Transfer Contrast Imaging[tiab] OR Zeugmatography[tiab] OR screening[tiab] OR Ultrasonography, Prenatal[mesh] OR Ultrasonography[tiab] OR Echography[tiab] OR Ultrasonic[tiab] OR Ultrasound[tiab] OR sonographic[tiab] OR sonography[tiab] OR Echotomography[tiab]) NOT (animals [MeSH Terms] NOT humans [MeSH Terms]))</p>
EMBASE (01.06.2016)	<p>('placenta disorder'/de OR 'placenta accreta'/exp OR 'placenta previa'/exp OR 'placenta accreta':ab,ti OR 'placenta previa':ab,ti OR 'placenta praevia':ab,ti OR 'placenta increta':ab,ti OR 'placental attachment':ab,ti OR 'placental invasion':ab,ti) AND (('prenatal diagnosis'/exp AND ('early diagnosis'/de) OR 'delayed diagnosis'/de OR 'gynecological examination'/de OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/de OR (prenatal:ab,ti OR antenatal:ab,ti OR pregnancy:ab,ti AND (diagnosis:ab,ti OR diagnostic:ab,ti)) OR 'magnetic resonance imaging':ab,ti OR mri:ab,ti OR nmr:ab,ti OR 'proton spin tomography':ab,ti OR 'magnetization transfer contrast imaging':ab,ti OR zeugmatography:ab,ti OR screening:ab,ti OR 'echography'/de OR echography:ab,ti OR ultrasonography:ab,ti OR ultrasonic:ab,ti OR ultrasound:ab,ti OR sonographic:ab,ti OR sonography:ab,ti OR echotomography:ab,ti) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND humans/de AND [embase]/lim</p>
CINAHL (01.06.2016)	<p>S1 ((MH "Placenta Accreta") OR (MH "Placenta Praevia") OR (MH "Placenta Diseases")) OR TI (Placenta Accreta OR Placenta Previa OR Placenta Previa OR placenta increta OR placental attachment OR placental accretion) OR AB (Placenta Accreta</p>

	<p>OR Placenta Previa OR Placenta Previa OR placenta increta OR placental attachment OR placental invasion)</p> <p>S2</p> <p>((MH "Prenatal Diagnosis+") OR (MH "Early Diagnosis") OR (MM "Diagnosis, Delayed") OR (MH "Magnetic Resonance Imaging+") OR (MH "Ultrasonography, Prenatal+") OR TI (((prenatal OR antenatal OR pregnancy) AND (diagnosis OR diagnostic)) OR Magnetic Resonance Imaging OR mri OR nmr OR Proton Spin Tomography OR Magnetization Transfer Contrast Imaging OR Zeugmatography OR screening OR Echography OR Ultrasonic OR Ultrasound OR sonographic OR sonography OR Echotomography)) OR AB (((prenatal OR antenatal OR pregnancy) AND (diagnosis OR diagnostic)) OR Magnetic Resonance Imaging OR mri OR nmr OR Proton Spin Tomography OR Magnetization Transfer Contrast Imaging OR Zeugmatography OR screening OR Echography OR Ultrasonic OR Ultrasound OR sonographic OR sonography OR Echotomography))</p> <p>S1 AND S2</p>
PsycInfo (01.06.2016)	<p>(TI Placenta Accreta OR Placenta Previa OR Placenta Previa OR placenta increta OR placental attachment OR placental accretion) OR (AB Placenta Accreta OR Placenta Previa OR Placenta Previa OR placenta increta OR placental attachment OR placental invasion)</p>
CENTRAL (01.06.2016)	<p>Siehe Recherchestrategien Systematic Reviews CDSR</p>

Tabelle 4: Recherchestrategien Systematic Reviews

Datenbank (Recherchedatum)	Suchstrategie
Frage 1	
CDSR, DARE, HTA, CENTRAL (01.06.2016)	<p>ID Search</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Placenta Diseases] explode all trees</p> <p>#2 MeSH descriptor: [Placenta Accreta] explode all trees</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Placenta Previa] explode all trees</p> <p>#4 (Placenta Accreta or Placenta Previa or Placenta Previa or placenta increta or placental attachment or placental invasion):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#5 MeSH descriptor: [Prenatal Diagnosis] explode all trees</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Early Diagnosis] explode all trees</p> <p>#7 MeSH descriptor: [Delayed Diagnosis] explode all trees</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Diagnostic Techniques, Obstetrical and Gynecological] explode all trees</p> <p>#9 MeSH descriptor: [Placental Function Tests] explode all trees</p> <p>#10 MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Ultrasonography, Prenatal] explode all trees</p> <p>#12 (((prenatal or antenatal or pregnancy) and (diagnosis or diagnostic)) or Magnetic Resonance Imaging or MRI or NMR or Proton Spin Tomography or Magnetization Transfer Contrast Imaging or Zeugmatography or screening or Ultrasonography or Echography or Ultrasonic or Ultrasound or sonographic or sonography or Echotomography):ti,ab,kw (Word variations have been searched)</p> <p>#13 (#1 or #2 or #3 or #4) and (#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12)</p>

Tabelle 5: Recherchestrategien Studienregister

Thema (Recherchedatum)	Suchstrategie
ClinicalTrials (12.09.2016)	Placenta AND (Diagnosis OR Prognosis)
EU Clinical Trials (13.09.2016)	Placenta AND (Diagnosis OR Prognosis)
DRKS (13.09.2016)	Plazenta

2.4. Studienselektion

Die identifizierten Treffer wurden in ein Literaturverwaltungsprogramm (EndNote) überführt und elektronisch auf Duplikate überprüft. Die in den Datenbanken und über die Handrecherche identifizierte Literatur wurde von zwei Gutachtern unabhängig selektiert. Zunächst wurden die Abstracts sämtlicher in den Datenbanken erzielten Treffer auf Erfüllung der a-priori definierten Einschlusskriterien hin geprüft und anschließend, bei potentieller Relevanz, die Volltexte geprüft. Unstimmigkeiten wurden bis zum Konsens diskutiert.

2.5. Datenextraktion

Die gesamte Datenextraktion wurde von einem Gutachter vorgenommen und zur Verifizierung von einem zweiten Gutachter kontrolliert. Jegliche Differenz wurde bis zum Konsens diskutiert. Die nachfolgenden Daten wurden extrahiert:

- Studientyp
- Setting (Ort, Krankenhaus etc.)
- Rekrutierungszeitraum
- Teilnehmer (Ausschlusskriterien, Anzahl randomisiert/analysiert/Drop-out, Charakteristika)
- Intervention/Exposition/Indextest
- Kontrolle/Referenztest
- Zielgröße
- Hauptergebnis

Für die Ermittlung der Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer prognostischer Faktor wurden die Richtig-Positiven, Falsch-Positiven, Richtig-Negativen und Falsch-Negativen Befunde extrahiert. Die Konfidenzintervalle für Sensitivität und Spezifität wurden berechnet.

Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert bzw. die Mittelwertdifferenz mit Konfidenzintervallen angegeben. Für dichotome Variablen wurden nach Möglichkeit die relativen Effektmaße (Odds Ratio, Relatives Risiko, Hazard Ratio) mit Konfidenzintervallen angegeben. Der statistische Vertrauensbereich bzw. die statistische Signifikanz wurde mit Konfidenzintervallen bzw. mit p-Werten angegeben. Die relativen Effektmaße wurden vereinheitlicht, sodass die Kontrollgruppe immer die Referenzkategorie darstellt (Nenner des Bruchs). D.h. relative Effektmaße >1 für negative Endpunkte (z.B. Einweisung auf NICU) bedeuten, dass die Interventionsgruppe unterlegen ist (höhere Zahl der Einweisungen in der Interventionsgruppe). Umgekehrt gilt der Zusammenhang für Effektmaße <1. Die Ergebnisse wurden zu diesem Zweck ggf. umgepolt. Die Darstellung erfolgt soweit nicht anders angegeben, entsprechend der Intention-to-Treat Population.

Um eine Meta-Analyse durchzuführen wurden die absoluten Werte der einzelnen Studien angegeben und gepoolt. Um Daten aller Studien für die Meta-Analyse zu erhalten, wurden die Autoren der Studien, die nur adjustierte Werte publizierten, nach rohen (nicht adjustierten) Werten kontaktiert.

2.6. Risk of bias assessment

Alle als relevant identifizierten Studien wurden hinsichtlich ihres Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertung wurde jeweils durch zwei Gutachter unabhängig voneinander durchgeführt. Unstimmigkeiten wurden ausdiskutiert.

Die Bewertung der Studien zur diagnostischen Güte (Frage 1) wurden mit dem „quality assessment of diagnostic accuracy studies 2“ (QUADAS 2) Tool durchgeführt, siehe Appendix A. Hiermit werden Aspekte untersucht, die Hinweise auf das mögliche Vorliegen von Verzerrungen geben können. Für folgende Kategorien wurde das Risk of Bias bewertet: Patient Selection, Index Test, Reference Standard, Flow and Timing. Jede Frage wurde mit „hohes Risiko für Verzerrung“, „niedriges Risiko für Verzerrung“, oder „unklares Risiko für Verzerrung“ bewertet.[7] Zusätzlich soll mit QUADAS 2 auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse bewertet werden („Applicability Concerns“). Diese Bewertung wurde im Rahmen dieses Berichtes jedoch noch nicht durchgeführt, da noch kein konkreter Kontext (z.B. niedergelassene Gynäkologen) festgelegt wurde.

Hinsichtlich der Bewertung des Verzerrungspotentials der Studien zu Frage 2 wurde eine Abweichung vom Protokoll vorgenommen. Dieses sah vor RCTs mit dem Cochrane Risk of Bias Tool und Kohortenstudien mit der Newcastle-Ottawa Scale zu bewerten. Da es sich bei den Studien jedoch um Prognosestudien handelte versprach das „Quality in Prognosis Studies“ (QUIPS) Instrument eine bessere Anwendbarkeit, siehe Appendix B. Die Items Study Participation, Study Attrition, Prognostic Factor Measurement, Outcome Measurement, Study Confounding und Statistical Analysis and Reporting wurden bewertet. Jedes Item wurde mit „hohem Risiko für Verzerrung“, „niedrigem Risiko für Verzerrung“, „moderatem Risiko für Verzerrung“ bewertet.[8]

2.7. Datensynthese

Um eine qualitativ hochwertige Evidenzgrundlage zu bilden, wäre es wünschenswert den direkten Einfluss auf patientenrelevante Endpunkte durch einen diagnostischen Test und die diagnostische Güte in einer Studie zu bestimmen, im besten Fall in einer RCT. In der Praxis

mangelt es aber an diesem Studiendesign und somit wird in dieser Arbeit der Ansatz der „Linked Evidence“ angewendet. Dieser soll in einem Schritt Studien zur diagnostische Güte von Tests auswerten und in einem weiteren Schritt Interventionsstudien auswerten, in denen der klinische Nutzen dieser Tests untersucht wird.[9]

Für das Management der Ergebnisse wurde der von der Cochrane Collaboration zur Verfügung gestellte Review Manager 5.3 verwendet. Die Software GRADEPro wurde verwendet, um die Summary of Findings (SoF) Tables zu erstellen, die sich aus GRADE heraus ergeben. Für Frage 2 wurden auch die Meta-Analysen mit der Software Review Manager 5.3 berechnet. Berechnungen des relativen Risikos (RR) erfolgten mit einem Random Effects Model unter Verwendung der inversen Varianzen Methode. Die inversen Varianzen wurden unter Verwendung einer Mantel-Haenszel Meta-Analyse geschätzt. Der RR wurde immer mit dazugehörigen 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet. Für die Meta-Analyse kontinuierlicher Werte wurden die Mittelwertdifferenzen (MD) und zugehöriger 95%-KIs mittels inverser Varianzen Random-Effects-Meta-Analyse ermittelt. Forest- und Funnel Plots wurden mithilfe von Review Manager 5.3 erstellt. Wenn möglich wurden die Ergebnisse aus mehreren Studien gepoolt. Wenn es nur eine einzige Studie gab, wurde für diese auch das RR bzw. MD mit zugehörigem KI berechnet.

Für Frage 1 sollten Meta-Analysen (hierarchisches Model für Summary-Receiver Operating Characteristics) mit SAS 9.4. durchgeführt werden.

Der „Body of Evidence“ wurde mit "Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation" (GRADE) bewertet. Im Rahmen der Leitlinienerstellung eignet sich GRADE besonders gut, da es basierend auf den GRADE Ergebnissen entsprechende Handlungsempfehlungen auf Basis der vorhandenen Evidenzlage aussprechen kann. Zur Bewertung werden zum einen der Studientyp und zum anderen Einschränkungen der Ergebnisse herangezogen. Dabei werden die Risk of Bias Bewertung, Inkonsistenzen und Ungenauigkeit der Ergebnisse, Indirekte Vergleiche und Publikationsbias die Ergebnisse um ein bis zwei Stufen ab. Allerdings können große Effekte, Dosis-Wirkungs-Beziehung und wenn Effekte durch andere Störvariablen und Bias beeinflusst werden könnten, die Ergebnisse um ein bis zwei Stufen aufwerten.[4]

3. Ergebnisse der Literaturrecherche

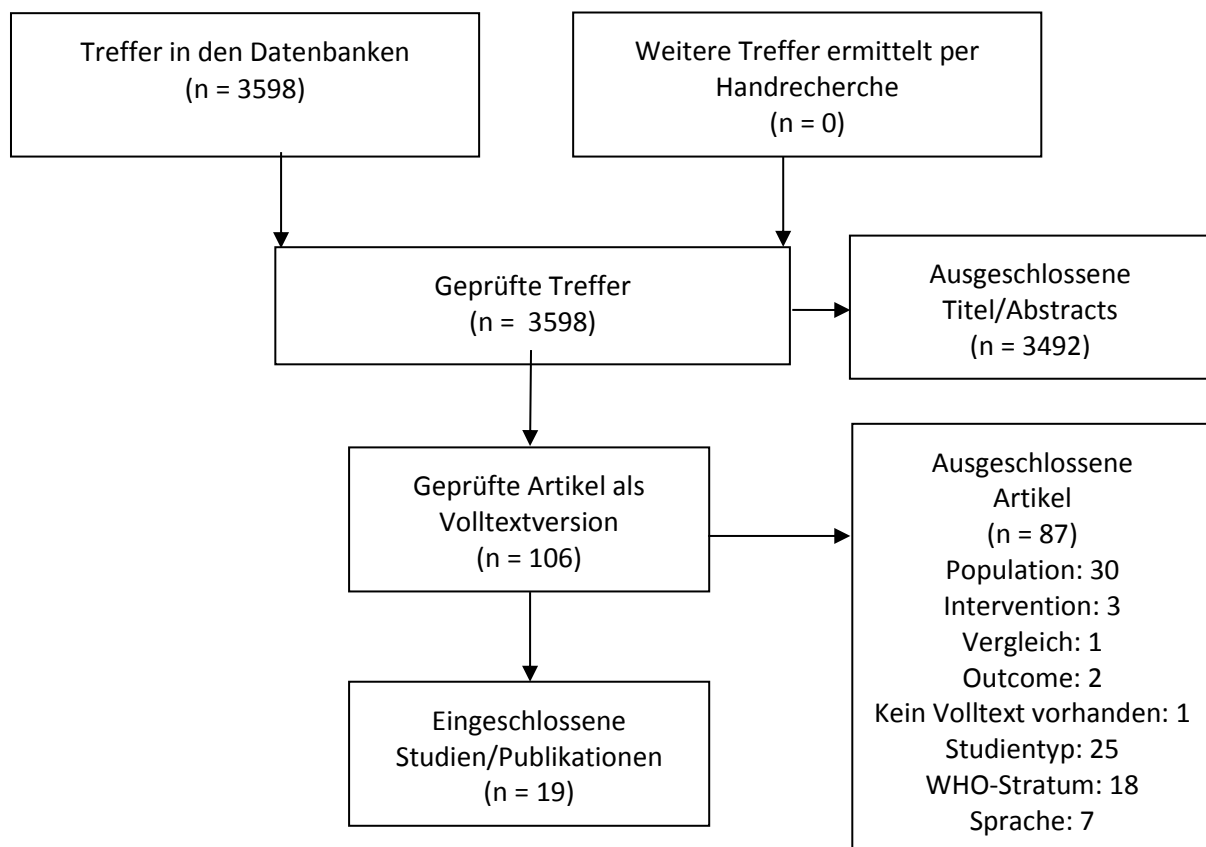
Im Rahmen der systematischen Recherche nach Primärstudien wurden in den Datenbanken Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL und Psycinfo 3585 Treffer identifiziert, von denen 106 potentiell relevant erschienen und im Volltext überprüft wurden. Die Überprüfung der Volltexte resultierte in 19 Publikationen, die die Einschlusskriterien erfüllten und eingeschlossen wurden. Davon wurden 13 Publikationen Frage 1 zugeordnet und sechs Frage 2.

Im Rahmen der systematischen Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten konnten in den Datenbanken CDSR, DARE und HTA 13 Treffer identifiziert werden. Die Sichtung der Abstracts ergab, dass keiner die Einschlusskriterien erfüllte.

Im Weiteren wurde ein Referenzcheck durchgeführt. Dieser erbrachte keine weiteren Treffer.

Der Verlauf der Studiauswahl ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Listen der ausgeschlossenen Volltexte sind in Appendix G aufgeführt. Die Studien, die aufgrund des Kriteriums Sprache ausgeschieden waren, waren auf Chinesisch erschienen.

Abbildung 1: Flow-chart



Bei zwei Publikationen von Bowman et al. Handelte es sich um eine Studie.[10, 11] Drei Publikationen von Rac et al. befassten sich ebenfalls mit dem gleichen Datensatz.[12-14]

Die Recherche in Studienregistern ergab zwei Treffer relevanter unveröffentlichter Studien. Die eine Studie befand sich jedoch noch in der Patientenrekrutierung (FRATTELLI) die zweite in der Auswertung (University Hospital, TOURS), siehe Appendix F.

Die Leitlinienrecherche vom 17.05.2016 ergab drei Leitlinien, die des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) „Cesarean section“ und zwei des Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), „Birth after previous cesarean birth“ und „Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and Management“ die eine Empfehlung zu der Fragestellung abgeben.[15-17] In Tabelle 5 sind die Leitlinien mit den dazugehörigen Empfehlungen zusammengefasst. Beide Institutionen empfehlen eine Abklärung eines Ultraschallbefundes mit MRT.

Tabelle 6: Internationale Leitlinien mit Empfehlungen

Leitlinie	Empfehlung
NICE 2011 „Cesarean section“	<p>Morbidly adherent placenta</p> <p>If low-lying placenta is confirmed at 32–34 weeks in women who have had a previous CS, offer colour-flow Doppler ultrasound as the first diagnostic test for morbidly adherent placenta.</p> <p>If a colour-flow Doppler ultrasound scan result suggests morbidly adherent placenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • discuss with the woman the improved accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in addition to ultrasound to help diagnose morbidly adherent placenta and clarify the degree of invasion • explain what to expect during an MRI procedure • inform the woman that current experience suggests that MRI is safe, but that there is a lack of evidence about any long-term risks to the baby • offer MRI if acceptable to the woman.
RCOG 2015 „Birth after previous cesarean birth“	Early recognition of placenta praevia, adopting a multidisciplinary approach and informed consent are important considerations in the management of women with placenta praevia and previous cesarean delivery.
RCOG 2011 „Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and Management“	<p>Women with a previous cesarean section require a higher index of suspicion as there are two problems to exclude: placenta praevia and placenta accreta. If the placenta lies anteriorly and reaches the cervical os at 20 weeks, a follow-up scan can help identify if it is implanted into the cesarean section scar.</p> <p>Women who have had a previous cesarean section who also have either placenta praevia or an anterior placenta underlying the old cesarean section scar at 32 weeks of gestation are at increased risk of placenta accreta and should be managed as if they have placenta accreta, with appropriate preparations for surgery made.</p> <p>Antenatal sonographic imaging can be complemented by magnetic resonance imaging in equivocal cases to distinguish those women at special risk of placenta accreta.</p>

CS= Cesarean Section; MRI = Magnetic Resonance Imaging; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; RCOG = Royal College of Obstetricians and Gynecologists

Die den Empfehlungen zugrundeliegende Evidenz wurde bereits in der Literaturrecherche in den Datenbanken identifiziert oder erfüllte nicht die Einschlusskriterien.

4. Studienergebnisse

4.1. Frage 1

Im folgenden Abschnitt folgt eine kurze Darstellung der wichtigsten Ergebnisse. Ergänzt werden die Ergebnisse durch detaillierte Tabellen, die aus Review Manager 5.3 exportiert wurden, siehe Appendix D.

Es wurden 10 Studien für die Beantwortung von Frage 1 (diagnostische Güte) in diesen Review eingeschlossen und ausgewertet. Dabei handelt es sich bei allen Studien um veröffentlichtes Material. In Tabelle 7 sind die allgemeinen Charakteristika der Studien dargestellt. Sechs Studien fanden in den USA statt. Fünf Studien kamen aus Europa und eine aus Neuseeland. Im Mittel dauerten die Studien sechseinhalb Jahre. Warshak et al. untersuchten in ihrer Studie sowohl die diagnostische Güte von Ultraschall, als auch die diagnostische Güte von MRT bei Patienten die ein unklares Ergebnis der Ultraschalluntersuchung hatten. [18] Um diese beiden unterschiedlichen Fragestellungen zu berücksichtigen wurden zwei Extraktionen durchgeführt.

4.1.1. Risk of Bias Bewertung mit QUADAS 2

Abbildung 2: Risk of Bias Assessment Frage 1

	Risk of Bias			
	Patient Selection	Index Test	Reference Standard	Flow and Timing
Bowman 2014	+	+	+	-
Chalubinski 2013	+	+	+	?
Collins 2015	+	+	?	-
Daney de Marcillac 2016	+	+	?	?
Dwyer 2008	-	+	?	-
Masselli 2008	?	+	+	-
Rac 2016	?	+	+	?
Riteau 2014	-	+	+	-
Warshak 2006	-	+	?	-
Warshak 2006 Part 2 MRI	-	+	?	-
Wong 2008	-	-	?	-




 High	 Unclear	 Low
--	---	---

Tabelle 7: Studiencharakteristika Frage 1

Studie	Studientyp	Setting	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl	Index Test	Referenz Standard
Bowman et al. 2014	Fall-Kontroll Design	USA, Universitätsklinik	2000-2012	55	Ultraschall	Klinisch und Histopathologisch
Chalubinski et al. 2013	Kohorten-Design	Österreich, Universitätsklinik	2001-2011	232	Ultraschall	Klinisch und Histopathologisch
Collins et al. 2015	Kohorten-Design	Großbritannien/USA, NR	2012-2014	89	Ultraschall	Klinisch und Histopathologisch
Daney de Marcillac et al. 2016	Kohorten-Design	Frankreich, Level 3 Maternity-Unit	2010-2014	22	Ultraschall und MRT	Klinisch und Histopathologisch
Dwyer et al. 2008	Kohorten-Design	USA, Universitätsklinik	2001-2006	32	Ultraschall und MRT	Klinisch und Histopathologisch
Masselli et al. 2008	Kohorten-Design	Italien, NR	2006-2007	50	Ultraschall und MRT	Klinisch und Histopathologisch
Rac et al. 2016	Kohorten-Design	USA, Universitätsklinik	1997-2011	39	Ultraschall	Histopathologisch
Riteau et al. 2014	Kohorten-Design	Frankreich, Universitätsklinik	2001-2012	42	Ultraschall und MRT	Klinisch und Histopathologisch
Warshak et al. 2006	Kohorten-Design	USA, Universitätsklinik	2000-2005	453	Ultraschall	Klinisch und Histopathologisch
Warshak et al.	Kohorten-	USA, Universitätsklinik	2000-2005	40	MRT als Add-on zu unklarem	Klinisch und

2006 Part 2 MRT	Design				Ultraschall	Histopathologisch
Wong et al. 2008	Kohorten- Design	Neuseeland, NR	2004-2006	66	Ultraschall	Klinisch und Histopathologisch

MRT = Magnet Resonanz Tomographie; NR = Not Reported

4.1.2. Diagnostische Maßnahmen

Nachdem die Volltexte gesichtet waren und der Einschluss festgelegt war, wurden die Studien entsprechend der diagnostischen Maßnahme aufgeteilt (siehe Tabelle 8). Die erste Analyse bezieht sich auf Bowman et al., die in ihrer Studie einzelne Ultraschalluntersuchungen (2 pro Patientin) unabhängig voneinander durch sechs verschiedene Bewerter beurteilen ließen.[10] Die zweite Analyse untersucht die diagnostische Güte einer Ultraschalluntersuchung.[12, 18-25] Die dritte Analyse untersucht die diagnostische Güte von MRT,[21-24] während die vierte MRT als Add-on Test nach einem unklaren Ultraschallbefund untersucht.[18]

Tabelle 8: Diagnostische Maßnahmen

Nr.	Index Test	Studienanzahl
1	Einzelne Ultraschalluntersuchungen, unabhängig bewertet	1
2	Ultraschall	9
3	MRT	4
4	MRT als add-on Test nach unklarem Ultraschall	1

4.1.3. Patienten

Der Umfang der eingeschlossenen Patienten variierte und beträgt im Median 50 (Spannweite: 22 - 453, siehe Tabelle 7). Fünf Studien hatten als Einschlusskriterium eine Plazenta Previa oder „Tiefliegende Plazenta“ Diagnose.[12, 18, 20, 22, 24] Das mittlere Alter der darin eingeschlossenen Patientinnen lag in einer Spannweite von 29 bis 34 Jahren. Die meisten Frauen hatten bereits ein bis zwei Kaiserschnittgeburten und zwei bis drei Schwangerschaften erlebt. Rac et al. schlossen fast nur hispanische Patientinnen ein (100% bzw. 88% ohne Plazenta Accreta), alle anderen untersuchten hauptsächlich Patientinnen kaukasischer Herkunft. Dwyer et al. untersuchten Patientinnen aus drei verschiedenen Universitätskliniken.[21] Zwei Kliniken, Stanford und Mount Sinai, schlossen eine Risikogruppe ein, die aufgrund ihrer klinischen Vorgeschichte oder verdächtigen Ultraschallbildern den Verdacht auf eine Plazenta accreta hatten, in der dritten Klinik, Universität Washington, wurden nur Patientinnen mit sonographischem Befund zum MRT überwiesen.[21]. Somit unterschieden sich die Voraussetzungen der Patientinnen bei der MRT Untersuchung.

4.1.4. Index Test

Alle Publikationen untersuchten diagnostische Güte von Ultraschall. Vier Studien führten zusätzlich ein MRT durch und eine machte ein MRT als add-on bei unklarem Ultraschall (siehe oben). Bis auf Collins et al., Rac et al. und Wong et al. führten alle Gray Scale/2D Ultraschall und Color Doppler Ultraschall durch. Collins et al. führten nur Color Doppler Ultraschall durch, Wong et al. führten Color Doppler nur bei verdächtigen Fällen durch und Rac et al. führten keine Color Doppler Untersuchung durch.[12, 20, 25]

Bis auf Masselli et al. und Riteau et al. gaben alle Kriterien zur Diagnose, sowohl mit Ultraschall als auch MRT, einer Plazentationsstörung an, z.B. Auswölbung der Gebärmutter (siehe Tabelle 9) an. Bowman et al. ließen die Ergebnisse von sechs Gutachtern bewerten.[10] Daney de Marcillac et al., Dwyer et al., Masselli et al., Riteau et al. und Wong et al., ließen die Bewertung durch zwei Gutachter durchführen.[21-25] Collins et al., Rac et al. und Warshak et al. gaben hingegen nur eine Person an.[12, 18, 20] Darüber hinaus berichteten Bowman et al., Collins et al., Masselli et al., Rac et al. und Riteau et al., dass die Gutachter verblindet waren bzw. die Bilder deidentifiziert.[10, 12, 20, 22, 23]

4.1.5. Referenz Test

In allen Studien wurde als Referenztest eine histopathologische Untersuchung nach der Entbindung durchgeführt. Außer bei Rac et al. galten auch klinische Faktoren (z.B. komplette Ablösung der Plazenta nach Entbindung) als Referenztest.[12] Nur Chalubinski et al. beschrieben, dass die Gutachter der Histopathologie oder klinischen Symptomatik bezüglich der bildgebenden Diagnose verblindet waren.[19]

4.1.6. Outcomes

Die identifizierten Studien waren klinisch sehr heterogen (z.B. Durchführung Diagnostik, unterschiedliche Risikogruppen) und um Misinterpretationen zu vermeiden wurde auf die Durchführung einer Meta-Analyse verzichtet.[26]

Tabelle 9: Diagnostische Maßnahme 1 Einzelne Ultraschalluntersuchungen, unabhängig bewertet

Studie	RP	FP	FN	RN	Sensitivität 95% KI	Spezifizität 95% KI
Bowman 2014	371	81	220	533	0.63 [0.59, 0.67]	0.87 [0.84, 0.89]

FN = Falsch negativ; FP = Falsch positiv; KI = Konfidenzintervall; RN = Richtig negativ; RP = Richtig positiv

In Diagnostische Maßnahme 1 zeigte sich eine Sensitivität von 0.63 (95% KI 0.59-0.67) und eine Spezifität von 0.87 (95% KI 0.84-0.89) bei der unabhängigen Betrachtung von zwei Ultraschalluntersuchungen pro Patientin. [10]

Tabelle 10: Diagnostische Maßnahme 2 Ultraschall

Studie	RP	FP	FN	RN	Sensitivität 95% KI	Spezifizität 95% KI
Chalubinski 2013	32	8	3	189	0.91 [0.77, 0.98]	0.96 [0.92, 0.98]
Collins 2015	42	3	0	47	1.00 [0.92, 1.00]	0.94 [0.83, 0.99]
Daney de Marcillac 2016	12	3	1	6	0.92 [0.64, 1.00]	0.67 [0.30, 0.93]

Dwyer 2008	14	5	1	12	0.93 [0.68, 1.00]	0.71 [0.44, 0.90]
Masselli 2008	11	0	1	38	0.92 [0.62, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]
Rac 2016*	11	8	3	17	0.79 [0.49, 0.95]	0.68 [0.46, 0.85]
Riteau 2014	26	10	0	6	1.00 [0.87, 1.00]	0.38 [0.15, 0.65]
Warshak 2006	30	16	9	398	0.77 [0.61, 0.89]	0.96 [0.94, 0.98]
Wong 2008	Composite Score** ≥ 40			AUC 95% KI: 0.94 (0.91-1.06)		

AUC = Area under the curve; FN = Falsch negativ; FP = Falsch positiv; KI = Konfidenzintervall; RN = Richtig negativ; RP = Richtig positiv

* Gemessen bei myometrialer Dicke von 6mm

** "The composite score consists of the product of the likelihood ratios of the following selected criteria: obliteration of retroplacental space, placental lacuna, disruption of the placental-uterine wall interface, increased subplacental vascularity"[25]

In Diagnostische Maßnahme 2 lagen die Werte für Sensitivität zwischen 0.77 (95% KI 0.61-0.89), Warshak et al., und 1.0 (95% KI 0.92-1.0, Collins et al., bzw. 95% KI 0.87-1.0, Riteau et al.).[18, 20, 23] Vier weitere Studien erreichten jedoch auch Sensitivitätswerte über 0.9 und nur Rac et al. Erreichten auch nur 0.79 (95% KI 0.49-0.95).[12] Für die Spezifität lagen die Werte zwischen 0.38 (95% KI 0.15-0.65) bei Riteau et al. Und 1.0 (95% KI 0.91-1.0) bei Masselli et al.. Die weiteren Studien brachten Ergebnisse zwischen 0.68 und 0.96. Wong et al. Berichteten nur die area under the curve (AUC) mit 0.94 (95% KI 0.91-1.06). Es fällt jedoch auf, dass das Konfidenzintervall hier fehlerhaft berichtet wurde, es kann keinen Wert über 1.0 annehmen.[25]

Tabelle 11: Diagnostische Maßnahme 3: MRT

Studie	RP	FP	FN	RN	Sensitivität 95% KI	Spezifität 95% KI
Daney de Marcillac 2016	11	2	2	7	0.85 [0.55, 0.98]	0.78 [0.40, 0.97]
Dwyer 2008	12	6	3	11	0.80 [0.52, 0.96]	0.65 [0.38, 0.86]
Masselli 2008	12	0	0	38	1.00 [0.74, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]
Riteau 2014	20	8	6	8	0.77 [0.56, 0.91]	0.50 [0.25, 0.75]

FN = Falsch negativ; FP = Falsch positiv; KI = Konfidenzintervall; RN = Richtig negativ; RP = Richtig positiv

Diagnostische Maßnahme 3 untersuchte MRT als Diagnoseverfahren. Auch hier zeigte sich eine Streuung der Sensitivität von 0.77 (95% KI 0.56-0.91) bei Riteau et al. zu 1.0 (95% KI 0.74-1.0) bei Masselli et al.[22, 23] Die Spezifität ist noch weiter gestreut mit 0.5 (95% KI 0.25-0.75) bei Riteau et al., 0.65 (95% KI 0.38-0.86) bei Dwyer et al., 0.78 (95% KI 0.4-0.97) bei Daney de Marcillac et al. und 1.0 (95% KI 0.91-1.0) bei Masselli et al. [21-24]

Tabelle 12: Diagnostische Maßnahme 4: MRT als add-on Test nach unklarem Ultraschall

Studie	RP	FP	FN	RN	Sensitivität 95% KI	Spezifität 95% KI
Warshak 2006	23	0	3	14	0.88 [0.70, 0.98]	1.00 [0.77, 1.00]

FN = Falsch negativ; FP = Falsch positiv; KI = Konfidenzintervall; RN = Richtig negativ; RP = Richtig positiv

In Diagnostische Maßnahme 4 wird MRT als add-on zur Abklärung einer unklaren Ultraschalldiagnose eingesetzt und Warshak et al. erreichen eine Sensitivität von 0.88 (95% KI 0.7-0.98) und eine Spezifität von 1.0 (95% KI 0.77-1.0).[18]

4.1.7. Datensynthese der Ergebnisse

Die Datensynthese wurde mithilfe von GRADE durchgeführt. Jede Diagnostische Maßnahme erhielt eine eigene GRADE Summary of Findings Table, siehe Abbildungen 3-6. Die Qualitätsbewertung reichte von „very low“ bis „low“. Abstufungen in der Qualität lagen hauptsächlich daran, dass für einzelne Studien (Diagnostische Maßnahme 1 und 4) die Kriterien „Inconstency“ und „Indirectness“ nicht bewertet werden konnten, diese aber in allen anderen als „serious risk“ eingestuft wurden. Weiterhin erhielten alle Studien ein „serious risk“ in der Kategorie „Risk of Bias“ und „Imprecision“. Mögliches Confounding, das in der Studiauswertung nicht berücksichtigt wurde, konnte das Vertrauen in die meisten Ergebnisse verbessern. Allerdings führen die Einstufungen der anderen Kriterien zu so einer schlechten Bewertung, dass die Aufwertung keine Auswirkung mehr auf die Gesamtbewertung hat.

Abbildung 3: GRADE Bewertung Diagnostische Maßnahme 1 Einzelne Ultraschalluntersuchungen, unabhängig bewertet

Should ultrasound be used to diagnose placenta accreta in pregnant women with prior cesarean section?

Setting: Various ultrasound studies for a patient are independently diagnosed by six observers

Single study sensitivity: 0.63 (95% CI: 0.59 to 0.67) | Single study specificity: 0.87 (95% CI: 0.84 to 0.89)

Test result	Effect per 1.000 patients tested			Number of participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 0.09% As seen by Fitzpatrick et al.	Prevalence 3% Seen in Silver et al. (1 CS)	Prevalence 40% Seen in Silver et al. (>3 CS)			
True positives (patients with placenta accreta)	1 (1 to 1)	19 (18 to 20)	252 (236 to 268)	591 (1)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
False negatives (patients incorrectly classified as not having placenta accreta)	0 (0 to 0)	11 (10 to 12)	148 (132 to 164)			
True negatives (patients without placenta accreta)	869 (839 to 889)	844 (815 to 863)	522 (504 to 534)	614 (1)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
False positives (patients incorrectly classified as having placenta accreta)	130 (110 to 160)	126 (107 to 155)	78 (66 to 96)			

CI: Confidence interval; CS: Caesarian

a. According to QUADAS2 ; b. No explanation was provided

Abbildung 4: GRADE Bewertung diagnostische Maßnahme 2 Ultraschall

Should ultrasound be used to diagnose placenta accreta, increata or percreta in pregnant women with prior cesarean section?

Setting: Any kind of ultrasound investigation

Range of sensitivities: 0.74 to 1.00 | Range of specificities: 0.38 to 1.00

Test result	Effect per 1.000 patients tested			Number of participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 8.61%	Prevalence 61.9%	Prevalence 0.09%			
True positives (patients with placenta accreta, increata or percreta)	64 to 86	458 to 619	1 to 1	200 (8)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}	
False negatives (patients incorrectly classified as not having placenta accreta, increata or percreta)	0 to 22	0 to 161	0 to 0			
True negatives (patients without placenta accreta, increata or percreta)	347 to 914	145 to 381	380 to 999	762 (8)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}	
False positives (patients incorrectly classified as having placenta accreta, increata or percreta)	0 to 567	0 to 236	0 to 619			

a. According to QUADAS2 ; b. High heterogeneity; c. Ultrasound diagnosis/assessment might be different; d. Sensitivity and specificity and their CI differ widely

Abbildung 5: GRADE Bewertung Diagnostische Maßnahme 3 MRT

Should MRI be used to diagnose placenta accreta, increata or percreta in pregnant women with prior cesarean section?

Setting: Any kind of MRI

Range of sensitivities: 0.67 to 1.00 | Range of specificities: 0.78 to 1.00

Test result	Effect per 1.000 patients tested			Number of participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 24%	Prevalence 61.9%	Prevalence 0.09%			
True positives (patients with placenta accreta, increata or percreta)	161 to 240	415 to 619	1 to 1	68 (4)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,d}	
False negatives (patients incorrectly classified as not having placenta accreta, increata or percreta)	0 to 79	0 to 204	0 to 0			
True negatives (patients without placenta accreta, increata or percreta)	593 to 760	297 to 381	779 to 999	78 (4)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,c,e}	
False positives (patients incorrectly classified as having placenta accreta, increata or percreta)	0 to 167	0 to 84	0 to 220			

MRI: magnetic resonance imaging

a. According to QUADAS2; b. High heterogeneity; c. MRI diagnosis/assessment might be different; d. No explanation was provided; e. Specificity and their CI differ widely

Abbildung 6: GRADE Bewertung Diagnostische Maßnahme 4 MRT als add-on Test nach unklarem Ultraschall

Should MRI as an add-on test be used to diagnose placenta in pregnant women with prior cesarean section?

Setting: MRI due to suspicious or inconclusive findings on previous ultrasound examination

Single study sensitivity: 0.88 (95% CI: 0.70 to 0.98) | Single study specificity: 1.00 (95% CI: 0.77 to 1.00)

Test result	Effect per 1.000 patients tested		Number of participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)	Comments
	Prevalence 65%	Prevalence 0.09%			
True positives (patients with placenta)	572 (455 to 637)	1 (1 to 1)	26 (1)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
False negatives (patients incorrectly classified as not having placenta)	78 (13 to 195)	0 (0 to 0)			
True negatives (patients without placenta)	350 (269 to 350)	999 (769 to 999)	14 (1)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b}	
False positives (patients incorrectly classified as having placenta)	0 (0 to 81)	0 (0 to 230)			

CI: Confidence interval; MRI: magnetic resonance imaging

a. According to QUADAS2; b. Wide CIs

4.2. Frage 2

Im folgenden Abschnitt folgt eine kurze Darstellung der wichtigsten Ergebnisse. Ergänzt werden die Ergebnisse durch detaillierte Tabellen, die aus Review Manager 5.3 exportiert wurden, siehe Appendix D.

Für die Beantwortung von Frage 2 (Effekte auf patientenrelevante Endpunkte durch frühzeitige Prognose) wurden sechs Studien identifiziert.[27-32] Es handelt sich bei allen Studien um veröffentlichtes Material. Im Mittel dauerten die Studien etwa zehn Jahre an (siehe Tabelle 14).

Tabelle 13: Studiencharakteristika Frage 2

Studie	Studientyp	Setting	Rekrutierungszeitraum	Patientenzahl
Chantraine et al. 2013	Kohortenstudie	NR, Multizentrisch	1998-2011	66
Clouqueur et al. 2008	Kohortenstudie	Frankreich, High-Level Maternity Unit	1996-2006	21
Hall et al. 2014	Kohortenstudie	NR, Praxen	2005-2012	35
Sofiah et al. 2009	Kohortenstudie	Australien, Krankenhaus	1993-2005	40
Tikkanen et al. 2011	Kohortenstudie	Finnland, Universitätsklinik	1998-2010	44
Wong et al. 2008	Kohortenstudie	Neuseeland, Krankenhaus	2000-2006	16

4.2.1. Risk of Bias Bewertung mit QUIPS

Tabelle 14: Risk of Bias Assessment Frage 2

Studie	Study Participation	Study attrition	Prognostic factor measurement	Outcomes	Outcome measurement	Study Confounders	Statistical analysis and Reporting
Chantraine et al. 2013	+	○	-	Maternal mortality, hysterectomy, infections, uterine artery embolization, fetal mortality (intra-abdominal bleeding), gestational age at delivery	+	-	-
				Transfusions	○		
Clouqueur et al. 2008	○	○	-	Maternal mortality, hysterectomy Neonatal mortality	+	-	-
				Transfusions, estimated blood loss	○		
Hall et al. 2014	+	○	-	Maternal length of stay, ICU admission, ICU length of stay, operative injury Neonatal 5-minute Apgar scores <7 NICU admission, NICU length of stay,	+	-	-
				Transfusions, estimated blood loss	○		
Sofiah et al. 2009	○	○	-	Estimated blood loss	○	-	-
				Cesarean Section	-		
				Gestational age at delivery	+		
Tikkanen et al. 2011	+	○	-	Hysterectomy, estimated blood loss, operative complications (urinary tract injury, bleeding, hematoma, infection) length of stay, gestational age at delivery	+	-	-
				Transfusions	○		
				Cesarean Section	-		

Wong et al. 2008	+	O	-	hysterectomy, ICU admission, Length of stay, gestational age at delivery	+	-	-
				Infections, estimated blood loss	O		

ICU = Intensive care unit; NICU = Neonatal intensive care unit

+ low risk of bias

- high risk of bias

O moderate risk of bias

4.2.2. Patienten

In den sechs Studien wurden im Median 37 Patientinnen eingeschlossen (Spannweite: 16-66 siehe Tabelle14). Chantraine et al. schlossen Patientinnen mit „einfacher Plazenta accreta“ aus und nur Plazenta increta und percreta ein.[27] Die meisten Frauen waren etwa 33 Jahre alt (Spannweite 29-35) und hatten bereits zwei bis drei Kinder entbunden. Hall et al. berichtet, dass 89% der Frauen in der Studie kaukasischer Herkunft waren.[29]

4.2.3. Intervention

Die genannten Studien untersuchten die prinatale Diagnose von Plazentationsstörungen mittels Ultraschall. Sofiah et al. führten in 77.5% ihrer Patienten eine Ultraschalluntersuchung durch, andere prenatal diagnostizierte Fälle gehen auf „suspicions“ zurück, was nicht näher definiert ist.[30] Drei Studien zogen zusätzlich MRT in Betracht, dabei nutzten Tikkanen et al. das MRT als add-on zur Bestätigung einer Ultraschalldiagnose, bei Cloqueur et al. und Wong et al. ist nicht klar, bei welcher Patientengruppe MRT zusätzlich oder alternativ eingesetzt wurde.[28, 31, 32] Bei Chantraine et al. wurde eine Ultraschall in 42.5% der Fälle als Routine Untersuchung durchgeführt, in den anderen Fällen liegt ein Verdacht auf Placenta Accreta bereits vor (z.B. Blutungen).[27] In den anderen Veröffentlichungen wird die Bergündung für eine Ultraschalluntersuchung nicht näher erläutert.

4.2.4. Kontrolle

Die Kontrolle war intrapartale Diagnose von Placenta Accreta, Increta oder Percreta. Sowohl werden hier Fälle, die keine vorherige Diagnosemaßnahme erhalten haben, als auch Fälle, die in der prenatalen Ultraschalluntersuchung nicht identifiziert wurden, eingeschlossen.[29-31]

4.2.5. Outcome

In Abbildung 7-22 sind alle Outcomes in Forest Plots abgebildet.

Maternal

Mortalität

Das primäre Outcome maternale Mortalität wurde in zwei Studien erhoben (Chantraine et al. Und Clouqueur et al.). Im Untersuchungszeitraum trat in keiner der beiden Studien ein Todesfall auf.[27, 28]

Hysterektomie

Vier Studien zeigten, dass das Risiko einer Hysterektomie bei prenataler Diagnose signifikant niedriger ist (RR = 0.69, 95%KI (0.56-0.85)).[27, 28, 31, 32]

Kaiserschnitt

Es zeigte sich in den fünf Studien, die die Kaiserschnittanzahl angaben, dass die prenatal diagnostizierten Fälle zu fast 100% einen Kaiserschnitt bekamen.[27-31] Dies ist jedoch nicht signifikant (RR = 1.39 95% KI 0.99-1.96).

Blutungen die Transfusionen bedürfen

Chantraine et al., Clouqueur et al. und Hall et al., erhoben wie viele Patientinnen einer Bluttransfusion bedurften.[27-29] Das relative Risiko liegt bei 0.82 (95% KI 0.58-1.16).

Blutungen, geschätzt in Liter

Der geschätzte Blutverlust in Litern scheint etwas niedriger in der Interventionsgruppe zu sein, dies ist jedoch nicht signifikant MD = -1.08 95% KI -2.34-0.17).[28-32]

Einweisung auf die Intensivstation und Intensivstation Verweildauer

Die Anzahl der Einweisungen auf die Intensivstation ist in der Kontrollgruppe erhöht RR = 0.49 (95% KI 0.17-1.39).[27, 29, 32] Hall et al. gab zu dem die Verweildauer auf der Intensivstation an MD = -1.30 (95% KI -3.61- 1.01).[29]

Stationäre Verweildauer

Die allgemeine Verweildauer wurde bei Hall et al., Tikkanen et al. und Wong et al. berichtet, es konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden (MD = 0.28 95% KI -0.91-1.47).[29, 31, 32]

Postnatale Infektionen

Chantraine et al. und Tikkanen et al. zeigen eine leicht erhöhte Anzahl an Infektionen in der Interventionsgruppe.[27, 31] Wong et al. berichten das Gegenteil.[32] Die Meta-Analyse zeigt ein RR von 1.31 (95% KI 0.39-4.41).

Uterus-Embolisation

Chantraine et al. und Tikkanen et al. zeigen eine nicht signifikante, leicht erhöhte Anzahl an Uterus Embolisationen in der Interventionsgruppe (Meta-Analyse: RR = 2.45 95% KI 0.48-12.63).[27, 31]

Operative Komplikationen

Die Anzahl der operativen Komplikationen ist bei Hall et al. und Tikkanen et al. signifikant höher in der Interventionsgruppe (Meta-Analyse: RR = 2.23 95% KI 1.02-4.89).[29, 31]

Neonatal

Gestationsalter

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Gestationsalters festgestellt werden. Insgesamt zeigte sich aber in beiden Gruppen, dass der Mittelwert des Gestationsalter immer im Bereich der Frühgeburtlichkeit lag (<37

Schwangerschaftswoche) Die Meta-Analyse ergab ein MD von -0.10 95% KI -1.86-1.66.[27, 29-32]

Mortalität

Bei Chantraine et al. trat ein Todesfall in der Kontrollgruppe in der 25. Schwangerschaftswoche auf (RR = 0.22 95% KI 0.01, 5.19).[27]

Apgar score <7

Hall et al. erhoben den fünf-Minuten Apgar Score, konnten aber keine eindeutige Richtung des Effektes zeigen (RR = 0.48 95% KI 0.05-4.82).[29]

Einweisung NICU

Clouqueur et al. und Hall et al. zeigen ein RR von 1.74 (95% KI 0.58-5.20), Anzahl an Einweisungen in die NICU für die Interventionsgruppe.[28, 29]

Verweildauer NICU

Hall et al. misst in der Kontrollgruppe eine etwas längere, nicht signifikante Verweildauer auf der NICU (RR = -3.30 95% KI -10.02-3.42).[29]

4.2.6. Datensynthese der Ergebnisse

Die Datensynthese wurde mithilfe von GRADE durchgeführt, siehe Abbildung 23. Die Qualitätsbewertung reichte von „very low“ bis „high“. Laut Iorio et al. sollen Prognosestudien, die einem Beobachtungsdesign entsprechen, anders als Interventionsstudien mit höchster Qualität eingestuft werden. Dementsprechend wurden alle Outcomes durch das Studiendesign erstmal mit „high“ bewertet und dann abgewertet.[33] Fast alle Outcomes wurden aufgrund ihrer Heterogenität in den Kategorien „Inconsistency“ und „Imprecision“ mindestens um einen Schritt abgewertet. Weiterhin erhielten alle Studien ein „serious risk“ in der Kategorie „Risk of Bias“. Mögliches Confounding, das in der Studiauswertung nicht berücksichtigt wurde, konnte das Vertrauen in die meisten Ergebnisse verbessern.

Abbildung 7: Forest plot Maternal mortality

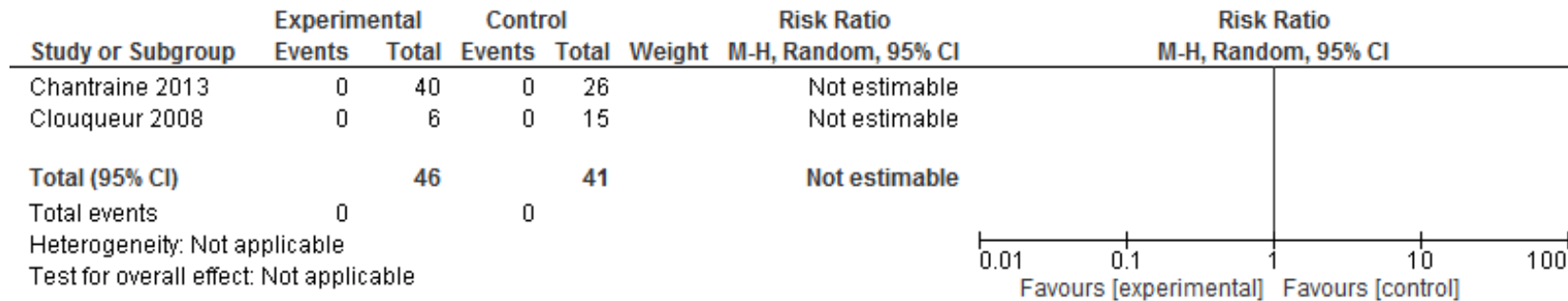


Abbildung 8: Forest plot Cesarean section

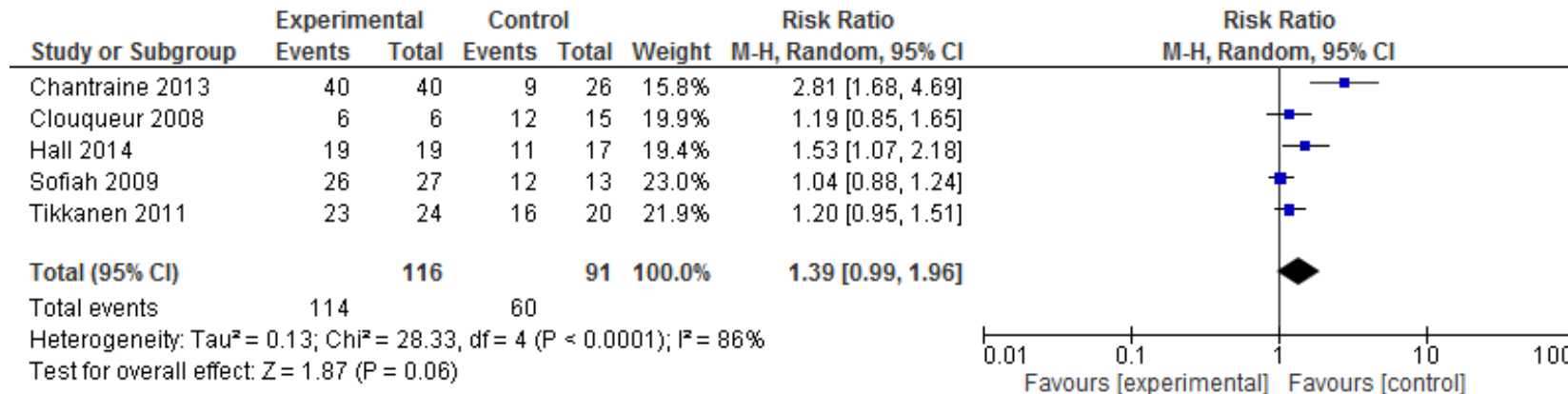


Abbildung 9: Forest Plot Maternal hysterectomy

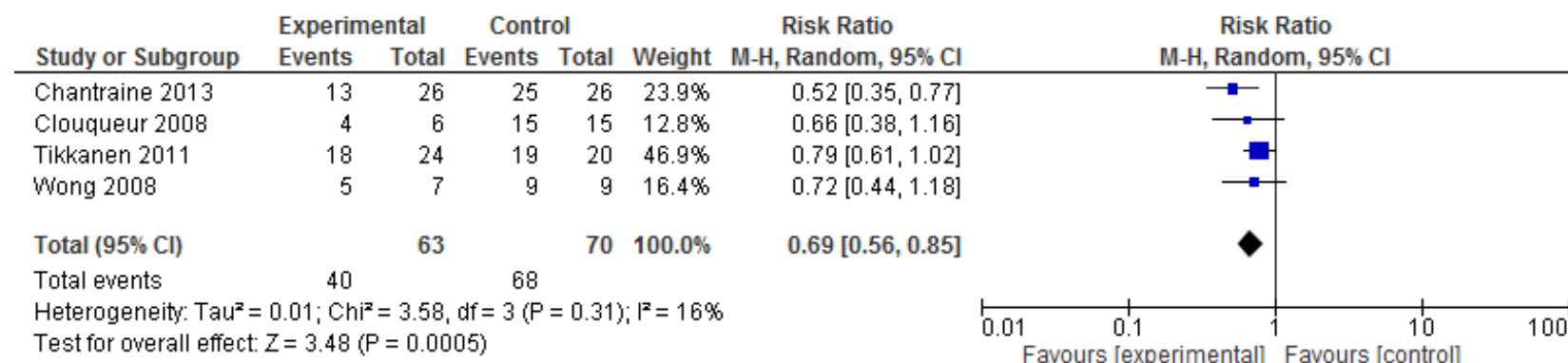


Abbildung 10: Forest plot Maternal bleeding needing transfusion

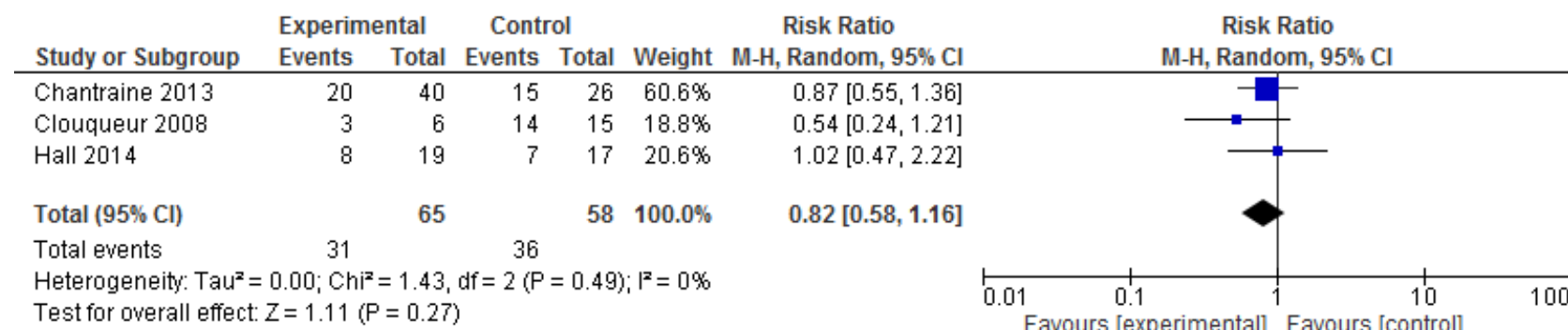


Abbildung 11: Forest plot Maternal estimated blood loss, liter

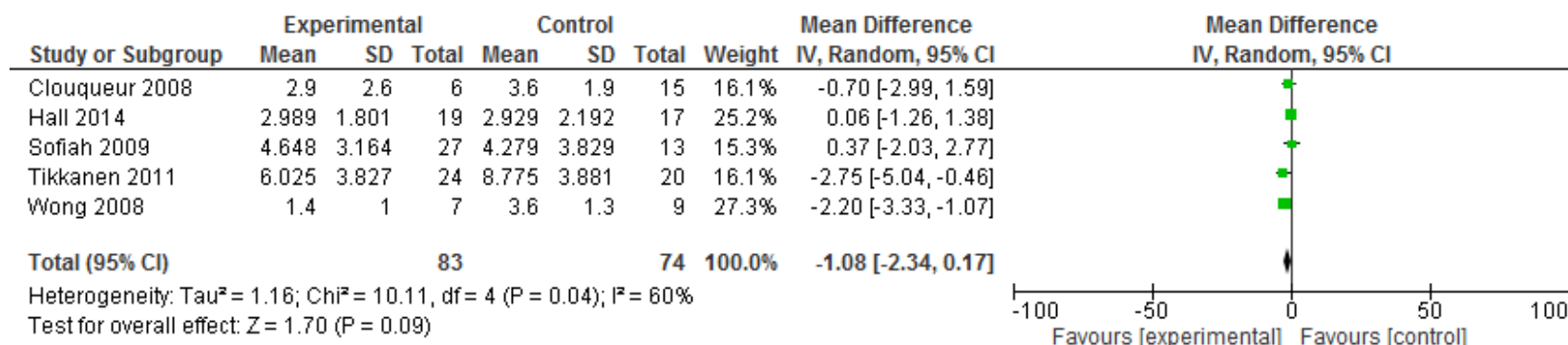


Abbildung 12: Forest plot Maternal admission to the ICU

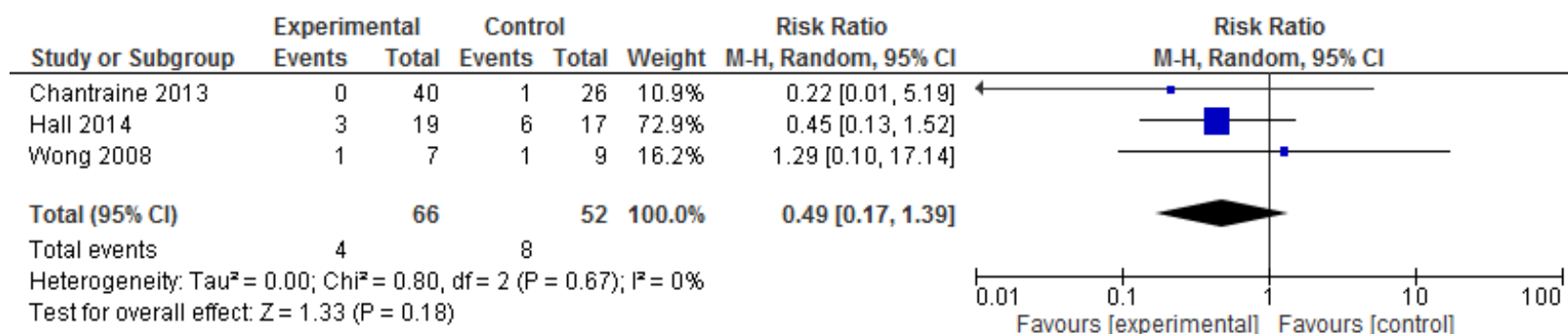


Abbildung 13: Forest plot Maternal ICU length of stay, days

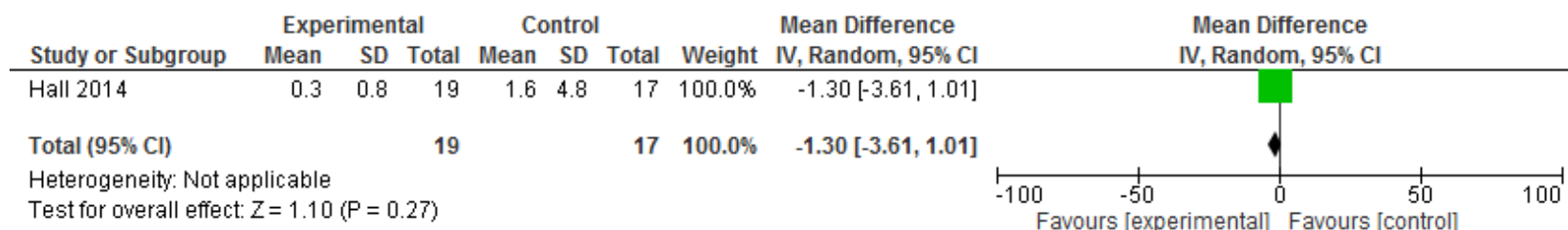


Abbildung 14: Forest plot Maternal length of stay, days

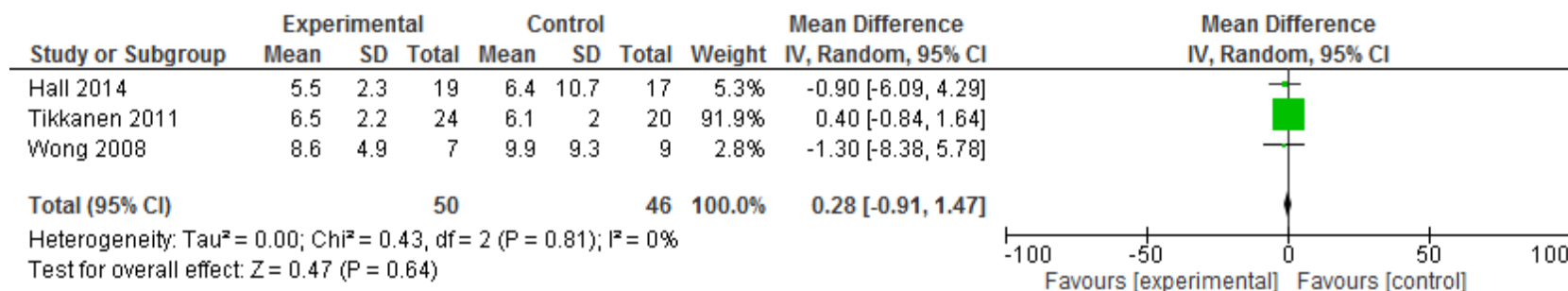


Abbildung 15: Forest Plot Maternal postnatal infections

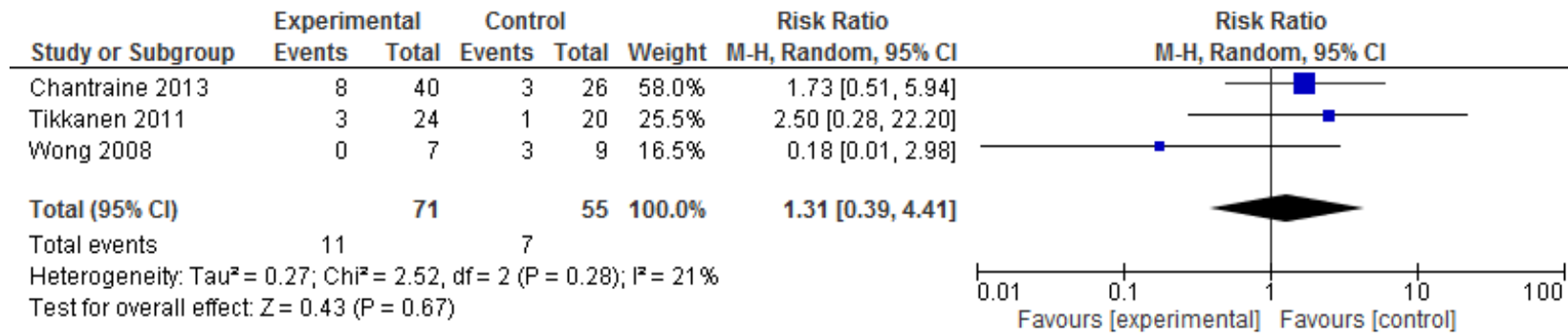


Abbildung 16: Forest plot Maternal uterine artery embolization

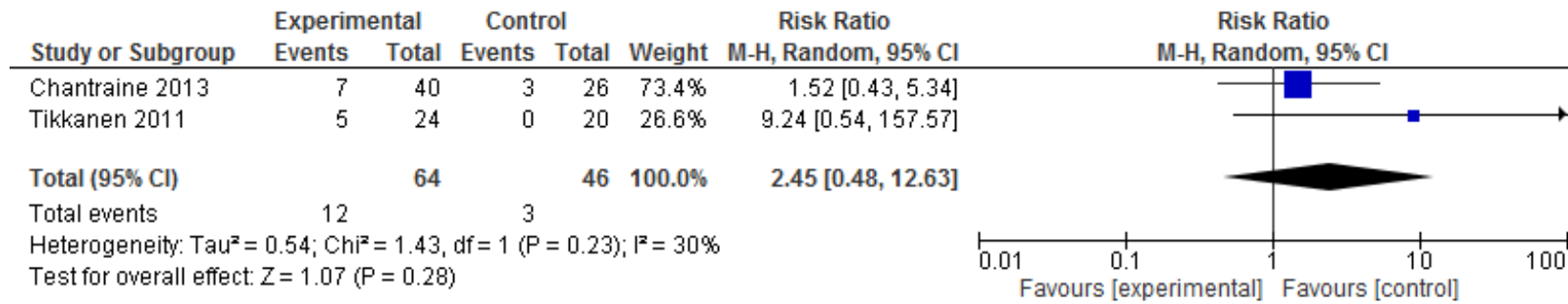


Abbildung 17: Forest plot Maternal operative complications

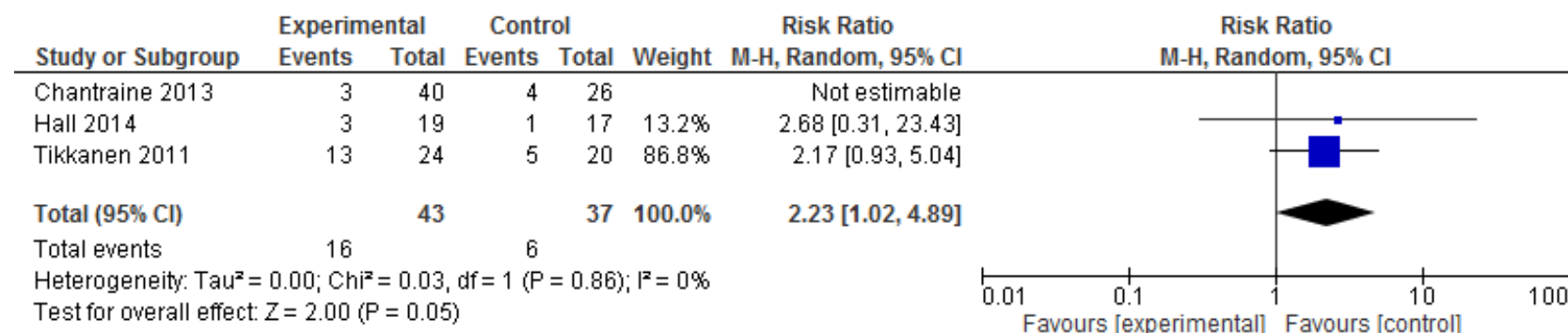


Abbildung 18: Forest plot Gestational age at birth, weeks

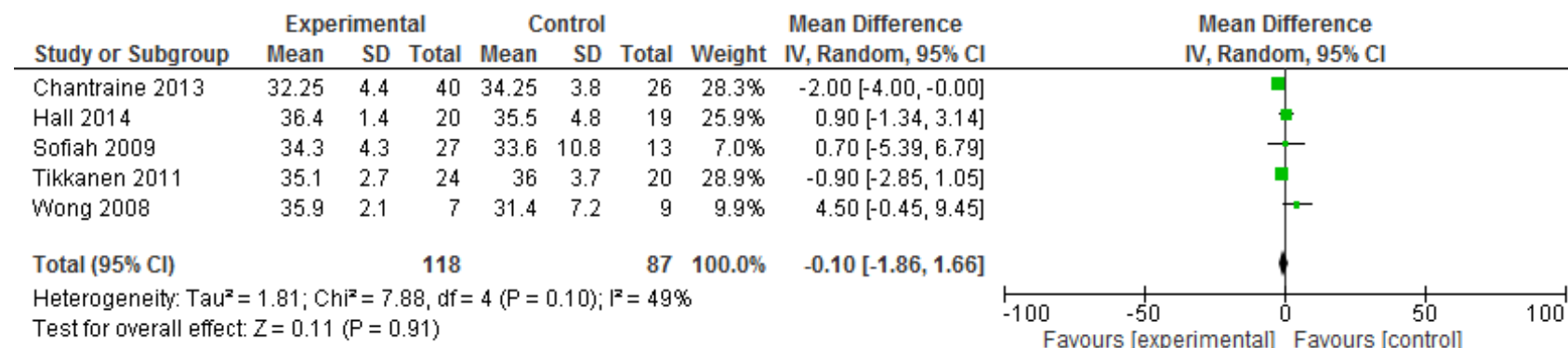


Abbildung 19: Forest plot Fetal death

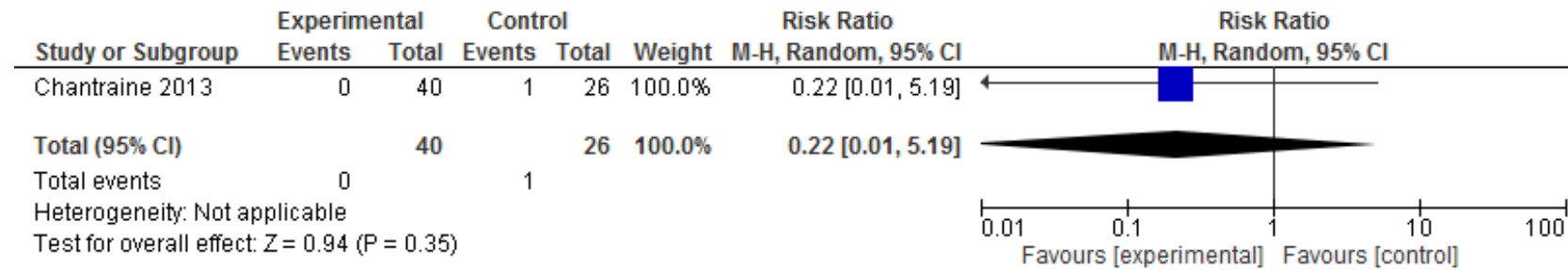


Abbildung 20: Forest plot Neonatal Apgar Score <7

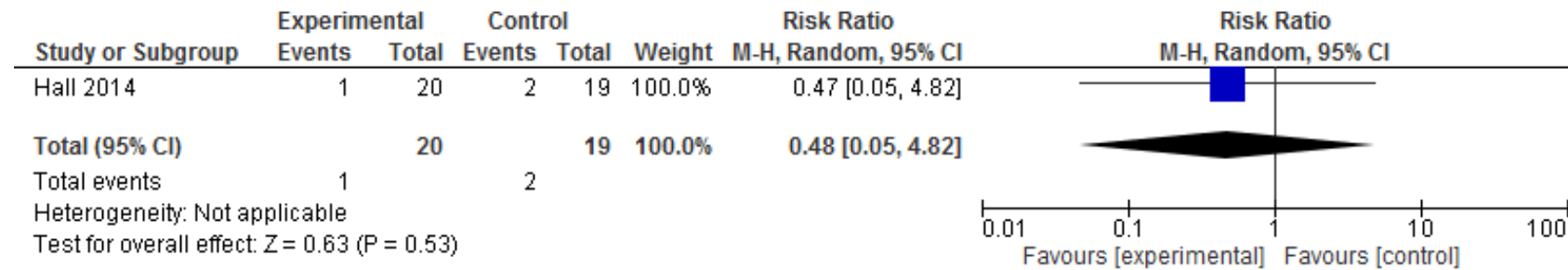


Abbildung 21: Forest plot Neonatal NICU admission

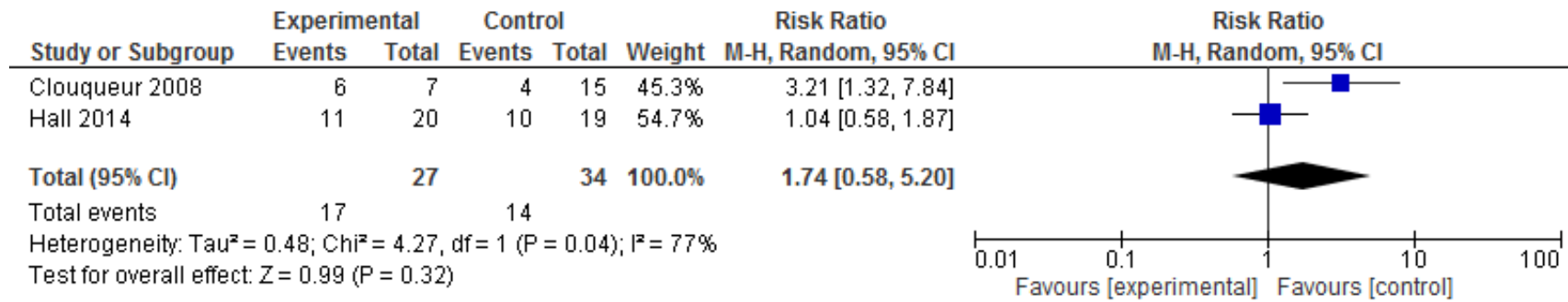


Abbildung 22: Forest plot Neonatal length of stay, days

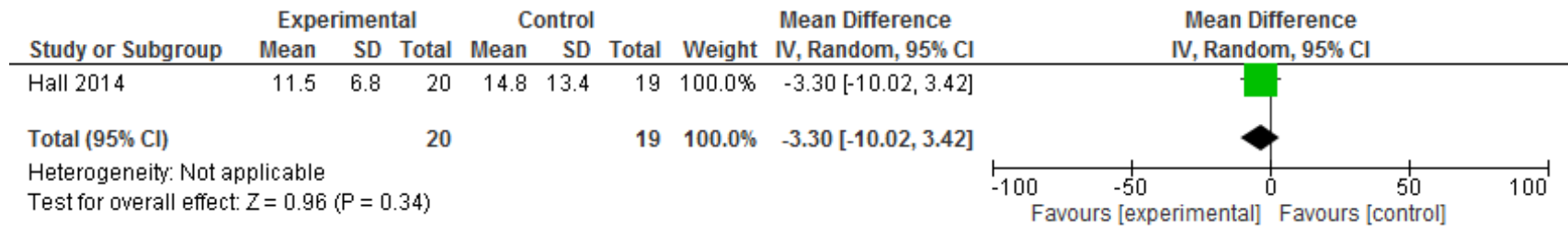


Abbildung 23: GRADE Evidence Profile

Summary of findings:

Prenatal diagnosis compared to intrapartal diagnosis in pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Patient or population: pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Setting:

Intervention: Prenatal diagnosis

Comparison: intrapartal diagnosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with intrapartal diagnosis	Risk with Prenatal diagnosis				
Maternal mortality	not pooled	not pooled	not pooled	87 (2 cohort studies)	⊕○○○ VERY LOW ^a	No Events occurred
Cesarean Section	659 per 1.000	916 per 1.000 (653 to 1.000)	RR 1.39 (0.99 to 1.96)	207 (5 cohort studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,e,f}	
Maternal hysterectomy	971 per 1.000	670 per 1.000 (544 to 826)	RR 0.69 (0.56 to 0.85)	133 (4 cohort studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b}	
Maternal bleeding needing transfusion	621 per 1.000	509 per 1.000 (360 to 720)	RR 0.82 (0.58 to 1.16)	123 (3 cohort studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,g}	
Maternal estimated blood loss, liter	The mean maternal estimated blood loss, liter was 0	The mean maternal estimated blood loss, liter in the intervention group was 1,08 lower (2,34 lower to 0,17 higher)	-	157 (5 cohort studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c,h}	

Summary of findings:

Prenatal diagnosis compared to intrapartal diagnosis in pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Patient or population: pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Setting:

Intervention: Prenatal diagnosis

Comparison: intrapartal diagnosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with intrapartal diagnosis	Risk with Prenatal diagnosis				
Maternal admission to the ICU	154 per 1.000	75 per 1.000 (26 to 214)	RR 0.49 (0.17 to 1.39)	118 (3 cohort studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{b,f}	
Maternal ICU length of stay, days	The mean maternal ICU length of stay, days was 0	The mean maternal ICU length of stay, days in the intervention group was 1,3 lower (3,61 lower to 1,01 higher)	-	36 (1 cohort study)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}	
Maternal length of stay, days	The mean maternal length of stay, days was 0	The mean maternal length of stay, days in the intervention group was 0,28 higher (0,91 lower to 1,47 higher)	-	96 (3 cohort studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{b,f}	
Maternal postnatal infections	127 per 1.000	167 per 1.000 (50 to 561)	RR 1.31 (0.39 to 4.41)	126 (3 cohort studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{a,b,f,i}	
Maternal uterine artery embolization	65 per 1.000	160 per 1.000 (31 to 824)	RR 2.45 (0.48 to 12.63)	110 (2 cohort studies)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,f}	

Summary of findings:

Prenatal diagnosis compared to intrapartal diagnosis in pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Patient or population: pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Setting:

Intervention: Prenatal diagnosis

Comparison: intrapartal diagnosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with intrapartal diagnosis	Risk with Prenatal diagnosis				
Maternal operative complications	162 per 1.000	362 per 1.000 (165 to 793)	RR 2.23 (1.02 to 4.89)	80 (2 cohort studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ^{a,b,j}	
Gestational age at birth, weeks	The mean gestational age at birth, weeks was 0	The mean gestational age at birth, weeks in the intervention group was 0,1 lower (1,86 lower to 1,66 higher)	-	205 (5 cohort studies)	⊕⊕○○ LOW ^{b,c,f}	
Fetal death	38 per 1.000	8 per 1.000 (0 to 200)	RR 0.22 (0.01 to 5.19)	66 (1 cohort study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,f}	
Neonatal Apgar score <7	105 per 1.000	51 per 1.000 (5 to 507)	RR 0.48 (0.05 to 4.82)	39 (1 cohort study)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,f}	
Neonatal NICU admission	412 per 1.000	716 per 1.000 (239 to 1.000)	RR 1.74 (0.58 to 5.20)	61 (2 cohort studies)	⊕○○○ VERY LOW ^{b,c,d,f}	

Summary of findings:

Prenatal diagnosis compared to intrapartal diagnosis in pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Patient or population: pregnant women with prior cesarean section or uterus surgery

Setting:

Intervention: Prenatal diagnosis

Comparison: intrapartal diagnosis

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with intrapartal diagnosis	Risk with Prenatal diagnosis				
Neonatal NICU length of stay, days	The mean neonatal NICU length of stay, days was 0	The mean neonatal NICU length of stay, days in the intervention group was 3,3 lower (10,02 lower to 3,42 higher)	-	39 (1 cohort study)	⊕⊕○○ LOW ^{b,f}	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; ICU: Intensive care unit; NICU: Neonatal intensive care unit

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

a. No explanation was provided; b. According to QUIPS; c. High heterogeneity; d. Non overlapping CI; e. Diagnostic test/assessment may not be comparable; f. Wide CI include potential benefits and harms; g. Blood products may be provided with the diagnosis; h. Estimate of blood loss may differ; i. Infections not specified; j. Operative injuries not specified

5. Diskussion

Frage 1

Zur Beantwortung der Frage 1 „Wie genau lassen sich Plazentationsstörungen mit Sonografie und MRT diagnostizieren?“ konnten 10 Studien identifiziert werden. Dabei untersuchte eine Studie, ob verschiedene Bewerter bei einzelnen Ultraschalluntersuchungen (2 pro Patientin) zu dem gleichen Ergebnis kommen (Placenta accreta ja/nein).[10] Neun Studien prüften die diagnostische Güte von Ultraschalluntersuchungen zur Identifikation von Plazentationsstörungen.[12, 18-25] Davon untersuchten vier zusätzlich die diagnostische Güte von einer MRT Untersuchung zur Identifikation von Plazentationsstörungen (Patienten identisch mit denen die auch Ultraschalluntersuchung erhielten).[21-24] Eine andere prüfte die Genauigkeit von MRT zur Diagnose von Plazentationsstörungen als add-on Test bei unklarem Ultraschallbefund.[18] Wie in den Ergebnissen bereits berichtet, zeigte sich, dass die Studien, die Ultraschall als Diagnoseverfahren untersuchten, vor allem in Hinblick auf die Spezifität, aber auch in Hinblick auf Sensitivität zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Bowman et al. zeigten, dass die Diagnose von einer Placenta accreta auf zwei unterschiedlichen Ultraschallbildern/-untersuchungen häufig nicht übereinstimmt.[10] Dies deutet darauf hin, dass die tatsächliche diagnostische Güte von Ultraschall unklar ist und möglicherweise nur in bestimmten Populationen, oder Settings zu einer hohen Aussagekraft führen kann. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf Hochrisikopopulationen. Je mehr Kaiserschnitte eine Frau bereits hatte, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie eine Plazentationsstörung bei vorliegender Plazenta Previa entwickelt.[34] Die drei Studien, die besonders gute Werte in der Prüfung zur diagnostischen Güte erreichen, sind Collins et al., Masselli et al. und Riteau et al.[20, 22, 23] Collins et al., erreichen sowohl eine hohe Sensitivität als auch Spezifität in einer eher großen Patientengruppe (n=89). Sie haben keine eindeutigen Kriterien definiert, sondern messen einen bestimmten Bereich („The largest area of confluent three-dimensional power Doppler signal“[20]) in der 4D Darstellung. Weiterhin werden die Bilder von nur einem Betrachter bewertet. Dafür wurden nur Patientinnen mit diagnostizierter Plazenta Previa eingeschlossen, was auf eine Verzerrung deuten kann, dadurch dass die Patientinnen bereits als Risikogruppe identifiziert wurden.[20] Bei Masselli et al., die auch eine hohe Sensitivität und Spezifität erreichen, wurde hingegen nur 50 Patientinnen untersucht. Auch diese hatten alle bereits eine Plazenta Previa Diagnose. Es wurden keine Diagnosekriterien berichtet, dafür wurde aber die Bewertung von zwei Personen durchgeführt.[22] Riteau et al. erreichen bei einer Sensitivität von 100% eine Spezifität von nur 38% (95% KI 0.15-0.65). Es wurden allerdings auch nur 42 Patientinnen eingeschlossen und keine Diagnosekriterien berichtet. Die Bewertung wurde von zwei Personen mit mindestens fünf Jahren Erfahrung in der Diagnose von Plazentationsstörungen durchgeführt.[23] Es konnte sich kein eindeutiges Kriterium zeigen, für das Ultraschall zur Diagnose von Plazentationsstörungen eine hohe diagnostische Güte hat. Die beiden größten Studien, Chalubinski et al. mit 232 Patientinnen und Warshak et al. mit 453 Patientinnen erreichten beide spezifische Ergebnisse (96%), allerdings war auch der Anteil der Patientinnen, die tatsächlich eine Plazentationsstörung hatten, wesentlich geringer (ca. 10%).[18, 19] In den anderen Studien war der Anteil der Patientinnen mit Plazentationsstörungen deutlich höher (bis 60%), was darauf zurückzuführen ist, dass vielmals Patientinnen mit Verdacht auf Plazentationsstörungen in die jeweiligen Kliniken überwiesen wurden. Dies könnte möglicherweise bedeuten, dass die Patienten bereits eine Ultraschalluntersuchung hatten und dadurch wäre wiederum der Vergleich dieser

Patientengruppe mit der ohne Verdacht auf Plazentationsstörungen nicht vergleichbar. Außerdem ist damit eine Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung eingeschränkt. Laut einer Studie von Fitzpatrick et al. liegt die Prävalenz bei nur 0.09% bei Patientinnen mit mindestens einem vorangegangenen Kaiserschnitt.[35]

Im Gegensatz zu den Ultraschallbewertungen, schließen die Studien, die MRT untersuchen, alle weniger als 50 Patientinnen ein. Die Werte streuen bei MRT Untersuchungen aufgrund der geringen Patientenzahl noch mehr und es lässt sich keine Erkenntnis über die Güte von MRT Untersuchungen ableiten. Masselli et al. fallen jedoch auch bei der MRT Untersuchung durch eine hohe diagnostische Güte auf. In der Publikation zeigt sich dennoch kein Kriterium wie, Patientencharakteristika, Diagnosekriterien o.ä., das die hohe diagnostische Güte beeinflusst haben könnte.[22] Weiterhin ist sowohl für Ultraschall als auch MRT zu beachten, dass es neben unterschiedlichen Diagnosekriterien, Bewertern und Patientengruppen immer auch um unterschiedliche Geräte und deren Einstellungen geht. Dies ist vor allem ein wichtiger Hinweis, wenn es zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf eine Zielgruppe geht. So sind die Ausstattung und das Personal, das mit diesem umgeht, anders einzuschätzen als in einem Krankenhaus der Regelversorgung mit geburtshilflicher Station. Falls eine Übertragung auf niedergelassene Ärzte erreicht werden soll, birgt dies wieder Abweichungen, hier auch vor allem bei der Patientenpopulation.

Die Studien wurden mit dem QUADAS 2 Tool für Diagnosestudien bewertet. Chalubinski et al. und Bowman et al. wurden am besten bewertet, hier gab es nur Zweifel am Kriterium „Flow and Timing“. Dies wurde allerdings bei allen Studien als negativ oder unklar bewertet, was zu einem Teil an der Bewertung des Zeitraums zwischen diagnostischem Test und Referenztest (Klinik/Histopathologie bei Geburt) lag. Hierbei handelt es sich auch um das größte Verzerrungspotential der Studien, da keine Studie direkt nach dem Indextest einen Referenztest einsetzt, was im vorliegenden Studienaufbau auch nicht möglich ist, da der Referenztest erst bei Geburt erfolgen kann. Es handelt sich also bei genauerer Betrachtung eher um Prognosestudien, da die Vorhersage des Ereignisses erst bei dessen Eintreten bestätigt wird. In der Literatur werden diese Studien allerdings alle als Diagnosestudien bezeichnet. Die Einschätzung mit GRADE zeigte ein niedriges bis sehr niedriges Vertrauen in die Studienergebnisse.

Frage 2

Zur Beantwortung von Frage 2: „Hat die präpartale Prognose einer Plazentationsstörung bei Schwangeren mit Zustand nach Sectio / Uterusoperation einen positiven Einfluss auf die mütterliche Gesundheit?“ wurden sechs Studien identifiziert. Es konnten keine Bewertung des Nutzen durch prenatale Diagnose hinsichtlich Mortalität (primäres Outcome) vorgenommen werden, da im Studienzeitraum kein Ereignis auftrat. In der Gruppe prenatale Diagnose gab es signifikant weniger Hysterektomien bei der Geburt (RR = 0.69 95% KI 0.56-0.85) aber signifikant mehr operative Komplikationen (RR = 2.23 95% KI 1.02-4.89). Alle anderen Endpunkte zeigten keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen und einige Studien zeigten positive Effekte während andere negative zeigten, so dass noch nicht einmal eine Effektrichtung bestimmt werden konnte. Der Endpunkt Kaiserschnitt zeigte zwar eine (nicht signifikant) höhere Rate in der Interventionsgruppe, aber dieser Endpunkt ist so wie einige andere auch eine Managemententscheidung. Hall et al. berichten, dass alle positiv diagnostizierten einen elektiven Kaiserschnitt zwischen der 35. und 37. Schwangerschaftswoche erhalten.[29] Es ist nicht möglich den Unterschied zwischen den Kaiserschnitten, die als Managemententscheidung durchgeführt worden von denen zu

unterscheiden, die aufgrund klinischer Ursachen erfolgten. Dennoch scheinen mehr Kaiserschnitte bei Patientinnen mit Plazentationsstörungen mit weniger Hysterektomien einherzugehen. Ein weiterer Punkt, dem eine Managemententscheidung vorausgeht, ist die Anzahl der Bluttransfusionen und der geschätzte Blutverlust. Auch hier berichten Hall et al. dass vier Packungen Erythrozyten Konzentrat und ein „Cell Saver“ bei positiver Diagnose im OP-Saal vorliegen. Auch wurde die Blutbank über den geplanten Eingriff informiert.[29] Somit zeigten die drei Studien, die den Gebrauch von Blutprodukten erfassten, eine leicht höhere Tendenz in der Gruppe der prenatal diagnostizierten.[27-29]

Insgesamt schlossen die Studien alle eine kleine Zahl an Patientinnen ein, was daran liegt, dass es sich um eine seltene Erkrankung handelt.[35] Das Verzerrungspotential wurde mit dem QUIPS Tool für Prognosestudien bewertet. Die Studien zeigten alle ein mehr oder weniger hohes Risiko für Verzerrungen. Die Kategorien „Prognostic Factor Measurement“, „Study Confounding“ und „Statistical Analysis and Reporting“ wurden für alle Studien mit einem hohen Risiko bewertet. Bei „Outcome Measurement“ wurden die Endpunkte der Studien einzeln bewertet, z.B. nicht weiter spezifizierte Infektionen haben ein höheres Verzerrungspotential als Hysterektomien. Die Beurteilung mit GRADE zeigte in den meisten Outcomes eine niedrige oder sehr niedrige Einschätzung über das Vertrauen in die Ergebnisse. Ein Outcome erreichte eine Bewertung mit „high“ und vier Outcomes „moderate“, darunter Hysterektomien, das auch das einzige war, das signifikant niedrigere Fallzahlen in der Interventionsgruppe erreichte.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist eingeschränkt, da es sich bei den Studien um ausländische Publikationen handelt und es möglicherweise landesspezifische Managementstrategien gibt. Hinzu kommen die Ausstattung und das medizinische Personal, dass die Diagnose vornimmt, das sich national auf Klinikebene unterscheidet. Weiterhin sind die Studien sehr heterogen hinsichtlich der Einschlusskriterien. So berichtet Hall et al. dass die Patientinnen in der Kontrollgruppe zum Großteil eine Ultraschalluntersuchung erhielten, diese aber Falsch-negativ war (14 von 17 Fällen).[29] Chantraine et al. berichten nur, dass die Kontrollgruppe keine Diagnose erhielt.[27] Genauso wurden auch Teilnehmer in der Interventionsgruppe unterschiedlich eingeschlossen. Chantraine et al. schlossen 57.5% mit einem Verdacht auf Plazenta accreta in die Diagnosegruppe ein.[27]

Eine Aussage über sowohl die diagnostische Güte von Ultraschall und MRT und deren patientenrelevanten Nutzen ist abschließend nicht möglich. Der Forschungsstand zum Thema Diagnose von Plazentationsstörungen nach vorangegangenem Kaiserschnitt ist ungenügend. Es wurden zwar einige Studien identifiziert, jedoch schlossen diese wenige Patientinnen ein und das Verzerrungspotential war hoch. Eine Tendenz, dass Ultraschall eine hohe Sensitivität erreichen kann und die diagnostische Güte von MRT insgesamt eher schwach ist, lässt sich ableiten. Bezüglich des patientenrelevanten Nutzen scheint eine frühe Diagnose zu einer geringeren Anzahl von Hysterektomien zurückzuführen sein, was durch eine höhere Kaiserschnitttrate (als Managemententscheidung) begründbar sein mag. Allerdings führen die hohe Anzahl an Falsch-positiven in einer Population mit geringem Risiko, welches der Allgemeinbevölkerung betrifft, die getestet werden soll, zu möglicherweise negativen Auswirkungen, z.B. eine erhöhte Kaiserschnitttrate. Für eine Beantwortung der Frage, ob prenatale Diagnose durch Ultraschall oder MRT eine Auswirkung auf die mütterliche Gesundheit hat, wurde in dieser Arbeit das Konzept „linked evidence“ angewendet. Wünschenswert sind qualitativ hochwertige Studien, die beide Schritte kombinieren, sowohl diagnostische Güte bewerten als auch Effekte der Diagnose (z.B. randomisierte Screeningstudien).

6. Appendix

Appendix A: QUADAS 2 Tool

DOMAIN	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING
Description	Describe methods of patient selection Describe included patients (previous testing, presentation, intended use of index test and setting)	Describe the index test and how it was conducted and interpreted	Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted	Describe any patients who did not receive the index tests or reference standard or who were excluded from the 2 x 2 table (refer to flow diagram) Describe the interval and any interventions between index tests and the reference standard
Signaling questions (yes, no, or unclear)	Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Was a case-control design avoided? Did the study avoid inappropriate exclusions?	Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standards? If a threshold was used, was it prespecified?	Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index tests?	Was there an appropriate interval between index tests and reference standard? Did all patients receive a reference standard? Did all patients receive the same reference standard? Were all patients included in the analysis?
Risk of bias (high, low, or unclear)	Could the selection of patients have introduced bias?	Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?	Could the patient flow have introduced bias?
Concerns about applicability (high, low, or unclear)	Are there concerns that the included patients do not match the review question?	Are there concerns that the index test, its conduct, or its interpretation differ from the review question?	Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?	

Whiting, P. F., et al. (2011). "Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies." *Annals of Internal Medicine* 155(8): 529-536.

Appendix B: QUIPS Tool

Domains	Prompting items for Consideration	Ratings
Study Participation	<ul style="list-style-type: none"> a. Adequate participation in the study by eligible persons b. Description of the source population or population of interest c. Description of the baseline study sample d. Adequate description of the sampling frame and recruitment e. Adequate description of the period and place of recruitment f. Adequate description of inclusion and exclusion criteria 	<p>High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for participants and eligible nonparticipants</p> <p>Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for participants and eligible nonparticipants</p> <p>Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for participants and eligible nonparticipants</p>
Study Attrition	<ul style="list-style-type: none"> a. Adequate response rate for study participants b. Description of attempts to collect information on participants who dropped out c. Reasons for loss to follow-up are provided d. Adequate description of participants lost to follow-up e. There are no important differences between participants who completed the study and those who did not 	<p>High bias: The relationship between the PF and outcome is very likely to be different for completing and non-completing participants</p> <p>Moderate bias: The relationship between the PF and outcome may be different for completing and non-completing participants</p> <p>Low bias: The relationship between the PF and outcome is unlikely to be different for completing and non-completing participants</p>
Prognostic Factor Measurement	<ul style="list-style-type: none"> a. A clear definition or description of the PF is provided b. Method of PF measurement is adequately valid and reliable c. Continuous variables are reported or appropriate cut points are used d. The method and setting of measurement of PF is the same for all study participants e. Adequate proportion of the study sample has complete data for the PF f. Appropriate methods of imputation are used for missing PF data 	<p>High bias: The measurement of the PF is very likely to be different for different levels of the outcome of interest</p> <p>Moderate bias: The measurement of the PF may be different for different levels of the outcome of interest</p> <p>Low bias: The measurement of the PF is unlikely to be different for different levels of the outcome of interest</p>
Outcome Measurement	<ul style="list-style-type: none"> a. A clear definition of the outcome is provided b. Method of outcome measurement used is adequately valid and reliable 	<p>High bias: The measurement of the outcome is very likely to be different related to the baseline level of</p>

	c. The method and setting of outcome measurement is the same for all study participants	the PF Moderate bias: The measurement of the outcome may be different related to the baseline level of the PF Low bias: The measurement of the outcome is unlikely to be different related to the baseline level of the PF
Study Confounding	a. All important confounders are measured b. Clear definitions of the important confounders measured are provided c. Measurement of all important confounders is adequately valid and reliable d. The method and setting of confounding measurement are the same for all study participants e. Appropriate methods are used if imputation is used for missing confounder data f. Important potential confounders are accounted for in the study design g. Important potential confounders are accounted for in the analysis	High bias: The observed effect of the PF on the outcome is very likely to be distorted by another factor related to PF and outcome Moderate bias: The observed effect of the PF on outcome may be distorted by another factor related to PF and outcome Low bias: The observed effect of the PF on outcome is unlikely to be distorted by another factor related to PF and outcome
Statistical Analysis and Reporting	a. Sufficient presentation of data to assess the adequacy of the analytic strategy b. Strategy for model building is appropriate and is based on a conceptual framework or model c. The selected statistical model is adequate for the design of the study d. There is no selective reporting of results	High bias: The reported results are very likely to be spurious or biased related to analysis or reporting Moderate bias: The reported results may be spurious or biased related to analysis or reporting Low bias: The reported results are unlikely to be spurious or biased related to analysis or reporting

Hayden, J. A., et al. (2013). "Assessing bias in studies of prognostic factors." *Ann Intern Med* 158(4): 280-286.

Appendix C: GRADE, Assessing the quality of a body of evidence

Levels of quality of a body of evidence in the GRADE approach	
Underlying methodology	Quality rating
Randomized trials; or double-upgraded observational studies.	High
Downgraded randomized trials; or upgraded observational studies.	Moderate
Double-downgraded randomized trials; or observational studies.	Low
Triple-downgraded randomized trials; or downgraded observational studies; or case series/case reports.	Very low
Factors that may decrease the quality level of a body of evidence	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Limitations in the design and implementation of available studies suggesting high likelihood of bias. 2. Indirectness of evidence (indirect population, intervention, control, outcomes). 3. Unexplained heterogeneity or inconsistency of results (including problems with subgroup analyses). 4. Imprecision of results (wide confidence intervals). 5. High probability of publication bias. 	
Factors that may increase the quality level of a body of evidence	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Large magnitude of effect. 2. All plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results show no effect. 3. Dose-response gradient. 	

Schünemann HJ, Oxman AD, Vist GE, Higgins JPT, Deeks JJ, Glasziou P and Guyatt GH. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: S HJG, editor. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.10 (updated March 2011). www.cochrane-handbook.org. The Cochrane Collaboration; 2011.

Appendix D: Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien

Frage 1

Bowman 2014	
Patient Sampling	Case-control design, patients with documentation of diagnosis of placenta accreta were matched to patients with placenta previa but no accreta. Recruitment period: 2000 - 2012
Patient characteristics and setting	Sample size (analysed): 55 Inclusion criteria: Women with either placenta previa or placenta accrete Patient characteristics accreta/previa without accreta: Age (mean; SD): 32.4; 5.2 / 31.3; 6.9 BMI (mean; SD): 29.0; 9.4 / 31.9; 6.9 Gravidity (median, range): 5 (2-18) / 4 (1-14) Parity (median, range): 3 (1-7) / 2 (0-10) Cesarean delivery (%) 0: 1.8 / 28.6 1: 30.9 / 44.6 2: 29.1 / 16.1 3+: 38.2 / 10.7 Gestational age at study, wk (median, interquartile range): 29.2 (25.1 -32.4) / 29.3 (23.9-33.6) Delivery gestational age, wk (mean; SD): 33.8; 3.0 / 34.9; 4.0 Setting: University clinic, USA
Index tests	Device: Ultrasound/Color Doppler Procedure: 229 Ultrasound studies (images) were reviewed (116 from the 55 cases, 113 from 56 controls). Sensitivity and specificity were calculated for studies. Investigator scored presence of placenta accreta as "yes", "no" or "unable to determine". Confidence for each imaging study was scored from 0 (none) to 10 (certain) and image quality was scored from 1 (very poor) to 10 (best). Criteria: Findings associated with diagnosis: number of lacunae, loss of retroplacental clear space, loss of visualization of the myometrium and bladder wall irregularity. If colour Doppler was used, investigators further identified the presence or absence of the following: subplacental vascularity, vessels bridging from the placenta to the uterine margin, gaps in myometrial blood flow, vessels crossing interface disruption sites, or turbulent lacunae. Rater: three obstetric radiologists and three maternal-fetal medicine physicians with at least eight years of experience. Raters were blinded to clinical history
Target condition and reference standard(s)	clinical, documentation of abnormal adherence of the placenta or evidence of gross placental invasion at the time of surgery, or histopathologic, documentation of placental invasion into the myometrium

Flow and timing	See above (gestational age at study and gestational age at delivery). About four-five weeks. Index test at a gestational age of greater than or equal to 16 weeks. Diagnosis at delivery. Clinical or histopathologic diagnosis of placenta accreta. Patients were included if they had ultrasound images of the placenta available
------------------------	---

SD: standard deviation; wk: week;

Chalubinski 2013	
Patient Sampling	Cohort-design. 232 consecutive patients who were included in this screening program. Recruitment period: 01.2001 - 01.2011.
Patient characteristics and setting	<p>Sample size (analysed): 232</p> <p>Inclusion criteria: patients with one of these risk factors:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placenta previa - history of more than one uterine surgery (CS, dilatation and curettage, myomectomy) - history of manual placenta separation during a previous delivery, according to the guidelines for peripartum hemorrhage of the German society of Gynecology and Obstetrics <p>Patient characteristics:</p> <p>Age (years, median; range): 33; 21-49 age > 35 (%): 38.8 Multiparity (%): 11.2 History of manual placenta separation (%): 6 One or more previous CS (%): 36.2 One or more previous dilatation and curettage procedures (%): 27.6 One or more myomectomy procedures (%): 4.3 IVF treatment (%): 8.6 Cesarean delivery (%): 78.1</p> <p>Setting: Department of Fetomaternal Medicine of the Medical University of Vienna, Austria</p>
Index tests	<p>Device: commercially available real-time equipment, with standard 3.75-MHz linear or sector transducers transabdominally and 7.5- MHz sector transducers transvaginally. Two-dimensional gray-scale, color and power Doppler ultrasound imaging.</p> <p>Procedure: ultrasound focusing on the placenta and the retroplacental myometrial zone. Transvaginal examinations were performed with a partially filled bladder to optimize evaluation of the uterine and bladder serosa. The whole placenta was scanned in a systematic manner using both gray-scale ultrasound and color-flow mapping. Performed by one highly experienced operator</p> <p>Criteria: Normal placentation was assumed when the placental-uterine wall interface was intact in all places during the dynamic sonographic examination.</p>

	<p>Degree of placental invasion: (i) placenta accreta: placental 'cones' disrupted the decidual zone with mildly increased vascularization around these cones; (ii) placenta increta: placental invasion into the myometrium was sonographically suspected as a result of the presence of irregular and diffuse demarcation of the placental–uterine wall interface and thinning of the myometrium that was overlying the placental–myometrial tissue. Placenta increta was also characterized by increased vascularization and irregularly shaped intraplacental vascular lacunae, resembling the characteristic 'moth damage' appearance; (iii) placenta percreta: complete absence of the myometrium, with the placenta extending to the serosa, or beyond, including vascular breakthrough. Placenta percreta was also characterized by massive subplacental hypervascularization, with vessels extending irregularly into the placental–myometrial tissue and with numerous large intraplacental lacunae. Patients with placental invasion underwent regular follow-up examinations every 2 weeks (when placenta increta or percreta were suspected) to 4 weeks (when placenta accreta was suspected) until delivery.</p>
<p>Target condition and reference standard(s)</p>	<p>Sonographic findings were compared with the clinical outcome during and after delivery and the histomorphological examination of the placenta, performed by pathologists experienced in obstetric histopathology, who were blinded to the sonographic findings.</p> <p>Criteria: abnormally retained placenta was defined as a placenta that did not separate promptly and thus remained attached to the uterine wall after delivery of the fetus, but was not associated with any histopathological signs of placental invasion (i.e. placenta accreta, increta or percreta; see below). This was thought to be mostly caused by reduced uterine contractility. Patients for whom normal placentation or placenta accreta had been suspected during antepartum ultrasound examinations underwent a vaginal delivery when CS was not indicated for other reasons. The obstetric team waited for spontaneous placental separation and the placenta was examined for completeness afterwards. Placenta accreta was then defined by failed attempts to remove the placenta during the third stage of labor or during CS. At histological examination of the specimen (either the curettement or the removed uterus, if any), placenta accreta was characterized by placental villi that were partially incorporated into the decidua basalis.</p> <p>All women with a suspected placenta increta or percreta underwent planned CS at a gestational age of 34–36 completed weeks. When gross placental invasion (fusion of the placenta and myometrial tissue) was evident at surgery, no attempt to remove the placenta manually was made and a hysterectomy</p>

	was performed. At histological examination of the removed uterus, placenta increta was defined by a partially missing decidua basalis and united trophoblastic cell structures in the myometrium and placenta percreta was diagnosed when placental villi reached, or extended beyond, the serosa.
Flow and timing	<p>One woman with placental invasion only into the uterine cervix was observed and excluded from the present analysis because the cervix differs anatomically from other parts of the uterus in that the cervix consists of primarily collagenous tissue and only 10% muscle.</p> <p>In order to assess any progression of the condition, patients with placental invasion underwent regular follow-up examinations every 2 weeks (when placenta increta or percreta were suspected) to 4 weeks (when placenta accreta was suspected) until delivery. Data for the final ultrasound examination before delivery were included in the present analysis. The maximum interval between the final ultrasound examination and delivery was 2 weeks.</p>

CS: cesarean section; IVF: in vitro fertilization; MHz: Megahertz

Collins 2015	
Patient Sampling	Cohort design, Patients were referred from two referral centers. Recruitment period: 04.2012 - 03.2014
Patient characteristics and setting	<p>Sample size (analysed): 89</p> <p>Inclusion criteria: Women diagnosis of a placenta previa and a history of previous uterine surgery or ultrasound findings suggestive of abnormally invasive placenta on routine ultrasound scan</p> <p>Exclusion criteria: Multiple gestation, age younger than 16 years (United Kingdom) or younger than 18 years (United States) and inability to provide informed consent</p> <p>Patient characteristics Abnormally Invasive Placenta/Not Abnormally Invasive Placenta:</p> <p>BMI (mean; SD): 26.1; 5.3 (17.9-43.4) / 26.7; 95.4 (18.1 - 43.0)</p> <p>Hysterectomy performed (%): 86 / 6</p> <p>Admission to ICU (%): 7 / 0</p> <p><i>Parity (%)</i></p> <p>0: 5 / 11</p> <p>1: 36 / 47</p> <p>2: 24 / 26</p> <p>3 or greater: 36 / 17</p> <p><i>Gestational age (week, median; range)</i></p> <p>At delivery: 34 3/7 (21 5/7-26 4/7) / 37 1/7 (28 2/7-42)</p> <p>At ultrasound scan: 32 4/7 (15 2/7-39 2/7) / 32 1/7 (17 1/7-33 6/7)</p> <p><i>Ethnicity (%)</i></p> <p>White (non-Hispanic): 53 / 50</p> <p>Hispanic: 26 / 19</p>

	<p>Black: 9 / 9 Asian 9 / 7 Other (including mixed race): 2/15 <i>Prior Cesarean delivery (%)</i> 0: 5 / 21 1: 50 / 47 2: 21 / 19 3+: 24 / 13 <i>Placenta previa (%)</i> Major placenta previa (placenta over os): 76 / 36 Marginal placenta previa (2 cm or less from os): 17 / 15 Cesarean delivery scar and major placenta previa: 71 / 23 <i>Previous uterine surgery (%)</i> Evacuation of retained products of conception: 31 / 19 Myomectomy: 5 / 6 Transcervical resection of fibroids: 2 / 2 Endometrial ablation: 2 / 0 Assisted reproductive technology (%): 7 / 2 Setting: NR, UK and USA</p>
Index tests	<p>Device: RAB4-8-D 3D/4D curved array abdominal transducer (4-8,5 MHz) on a Volusion E8. static, transabdominal three-dimensional power Doppler ultrasound. Procedure: Patients underwent diagnostic imaging according to the local unit protocol. In addition, static, transabdominal three-dimensional power Doppler ultrasound scan were examined offline by a blinded observer. The ultrasound volumes of the placental bed were obtained according to a predefined protocol with the participant in a semirecumbent position and a full bladder Criteria: The largest area of confluent three-dimensional power Doppler signal (Area of Confluence "Acon") at the uteroplacental interface was measured and compared. Rater: All the static volumes were opened in 4D View and examined by one operator. images were coded (deidentified) and the analysis was conducted blinded to pregnancy outcome.</p>
Target condition and reference standard(s)	<p>The presence and severity of abnormally invasive placentation were assessed at delivery according to their clinical grading system by an attending obstetrician who had seen more than 10 cases of abnormally invasive placenta and from histopathology results in which hysterectomy was performed. All histopathology was undertaken by senior pathologists in each unit who have special expertise in placentology. Clinical Grading System: 1 At cesarean or vaginal delivery: complete placental separation at third stage; not abnormally invasive placenta 2 At cesarean delivery or laparotomy: no placental tissue seen invaded through the serosal surface of the uterus; only partial separation with synthetic oxytocin and gentle controlled cord traction, manual removal of placenta required for</p>

	<p>remaining tissue AND parts of placenta thought to be abnormally adherent by a senior, experienced clinician</p> <p>At vaginal delivery; manual removal of placenta required AND parts of placenta thought to be abnormally adherent by a senior, experienced clinician</p> <p>3 At cesarean delivery or laparotomy: no placental tissue seen invaded through the serosal surface of the uterus; no signs of any separation with synthetic oxytocin and gentle controlled cord traction, manual removal of placenta required AND the whole placental bed thought to be abnormally adherent by a senior, experienced clinician</p> <p>At vaginal delivery: manual removal of placenta required AND the whole placental bed thought to be abnormally adherent by a senior, experienced clinician</p> <p>4 At cesarean delivery or laparotomy: placental tissue seen to have invaded through the serosal surface of the uterus but NOT passing into any surrounding structures (including the posterior wall of the urinary bladder); a clear surgical plane can be identified between the bladder and uterus to allow nontraumatic reflection of the urinary bladder at hysterectomy</p> <p>5 At cesarean delivery or laparotomy: placental tissue seen to have invaded through the serosal surface of the uterus AND invaded into the urinary bladder ONLY (consequently, a clear surgical plane cannot be identified between the bladder and uterus to allow nontraumatic reflection of the urinary bladder at hysterectomy)</p> <p>6 At cesarean delivery or laparotomy: placental tissue seen to have invaded through the serosal surface of the uterus AND invaded into the pelvic side wall or any organ other than the urinary bladder, with or without invasion into the urinary bladder</p>
<p>Flow and timing</p>	<p>Two were lost to follow-up, one was excluded for an incomplete scan of the uteroplacental interface, and one was excluded because the woman was unable to fill her bladder sufficiently to adequately visualize the uterovesical interface.</p> <p>Women in the abnormal invasive placenta group had two weeks in median between ultrasound and delivery (with histopathology), women in the not abnormal invasive placenta group had five weeks in median between ultrasound and delivery (with histopathology). median gestation for all included scans was 32 weeks. There was no difference in the gestational age at ultrasonography for the women diagnosed with abnormally invasive placenta (median 32 1/7 weeks of gestation, range 17 1/7–33 6/7 weeks of gestation) and those without abnormally invasive placenta (32 4/7 weeks of gestation, range 15 2/7 - 39 2/7 weeks of gestation)</p>

ICU: intensive care unit; NR: not reported; SD: standard deviation;

Daney de Marcillac 2016	
Patient Sampling	Cohort-design, potential cases of placenta accreta (patients with an anterior placenta praevia with history of scarred uterus). Recruitment period: 01.2010 - 12.2014
Patient characteristics and setting	<p>Inclusion criteria: Women with either placenta previa or placenta accreta</p> <p>Patient characteristics Cases placenta accreta/Controls placenta non-accreta:</p> <p>Age (mean; SD): 34.3; 2 / 29; 3.8 Gravidity (mean; SD): 3.92; 1.0 / 2.31; 1.43 Parity (mean; SD): 2.31; 1.4 / 1.6; 1.5 Number of previous Cesarean delivery (mean, SD): 2.15; 1.4 / 2.2; 1.8 Scarred uterus (%): 100 / 100 Previous Currettage (%): 8 / 22 Low-lying placenta (%): 100 / 67 Normal placenta (%): 0 / 33.3</p> <p>Setting: Level 3 Maternity Unit, Strasbourg, France</p>
Index tests	<p>The patients that were suspected to have a placenta accreta through ultrasound were assessed by 2 experienced sonographers using 2D and color doppler ultrasound with a Voluson E8 General Electrics ultrasound system. Systematically, when they found signs towards risk of having a placenta accreta but even when no signs pointed towards a placenta accreta diagnosis, an MRI was used as a second step. They used Ultrafast spin echo sequences T2 HASTE, short T1 inversion recovery STIR which allowed to limit signal from fats, 3D TSE and TFI turbo spin echo. Interpretation was done with one single radiologic experiment.</p> <p>Criteria:</p> <p>Ultrasound - various hypoechogenic placental lacunae</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anormal placental vascularization - loss of the retroplacental hypoechoic clear zone - bladder wall irregularity <p>MRI: - myometrial interface/placental lobe with bulging in myometrium (loss of its piriform)</p> <ul style="list-style-type: none"> - intraplacental bands on T2-weighted images - intraplacental vascularization - heterogenous placenta - bulging of the placenta into the inner orifice - bladder wall irregularity
Target condition and reference standard(s)	The diagnosis of placenta accreta were confirmed through histology of a piece taken from hysterectomy in case of hemostatic hysterectomy or clinically in case of succesful conservative treatment
Flow and timing	NR Index test were performed once they were referred to the maternity center with suspicion of placental disorder. Diagnosis

	at delivery. Clinical or histopathologic diagnosis of placenta accreta. All patients were included except one person which was lost to follow-up due to missing data on birth and final indec test results.
--	---

HASTE: Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo; MRI: magnetic resonance imaging; NR: not reported; SD: standard deviation; STIR: Short tau inversion recovery; TSE: Turbo-Spin-Echo

Dwyer 2008	
Patient Sampling	Cohort design design. Retrospective searches using databases and codes from the International Classification of Diseases, Ninth Revision, for placenta previa, placenta accreta, cesarean delivery with placental abnormalities, and cesarean hysterectomy were performed at each institution. Identified patients who underwent both prenatal transabdominal sonography and MRI to evaluate for suspected diagnosis of placenta accreta. Recruitment period: 2001 – 2006.
Patient characteristics and setting	Sample size: 32 Inclusion criteria: Women who were clinically at high risk for placenta accreta because of suspicious sonographic (2 centres); patients with sonographic findings suspicious for placenta accreta (1 centre) Placenta previa (%): 66 Prior uterine surgery (%): 81 Placenta previa and prior uterine surgery (%): 47 Diagnosis of placenta accreta clinically at delivery, by pathologic examination, or both (n): 15 <i>Placenta location (%):</i> Anterior: 44 Posterior: 38 Lateral: 3 Central: 41 <i>Correct / incorrect / inconclusive sonographic and MRI findings for diagnosing Placenta Accreta (%):</i> Sonography: 69 / 16 / 16 MRI: 59 / 16 / 25 Setting: Stanford University, University of Washington and Sinai medical centers, USA
Index tests	Device and procedure: At Stanford University, examinations were performed on Acuson Sequoia ultrasound systems. The entire placental volume was imaged in the transverse and longitudinal planes with a 4- or 6-MHz curved array transducer. At Mount Sinai, examinations were performed on a Voluson 730 Expert system using a 5-MHz transducer or ATL HDI 3500 system using a 4-MHz transducer. At the University of Washington, examinations were performed with an iU22 system using a C5–2 MHz curved array transducer. Magnetic Resonance Imaging Without Gadolinium—At Stanford

University and the University of Washington, MRI was performed on a 1.5-T whole-body MRI scanner. The maternal pelvis was imaged in the axial, coronal, and sagittal planes with an 8-channel phased array cardiac coil. After a 3-plane localizing scan, T1-weighted fast gradient echo sequences were acquired in the sagittal, coronal, and axial planes through the maternal abdomen with repetition/echo times of 165/2.5 milliseconds, a flip angle of 90°, a 384 × 192 data matrix, and a slice thickness of 5 mm. The field of view was usually 38 cm but was occasionally increased to optimize for the uterine size. T2-weighted single-shot fast spin echo sequences were acquired in the axial, sagittal, and coronal planes with repetition/echo times of 6000/160 milliseconds, a 288 × 224 data matrix, a slice thickness of 5 mm, and a typical field of view 38 cm. Intravenous gadolinium was not used in any of the MRI studies. At Mount Sinai, MRI was performed on a 1.5-T whole-body MRI scanner. Details were identical to those described above, except that a 6-channel body matrix coil was used. T2-weighted sequences used a 256 × 218 data matrix and a slice thickness of 6mm. T1-weighted sequences were acquired at the attending physician's discretion.

Sonography with gray scale and color Doppler imaging was performed by registered sonographers and by a perinatologist or radiologist.

Criteria: Doppler findings that were considered suggestive of placenta accreta included loss of the retroplacental hypoechoic clear zone, loss of the bladder wall-uterine interface, presence of placental lacunae (vascular spaces), and presence of hypervascularity of the interface between the uterine serosa and the bladder wall on color Doppler imaging. MRI findings considered suggestive of placenta accreta included focal thinning or absence of the myometrium at the site of placental implantation, a nodular interface between the placenta and the uterus, a mass effect of the placenta on the uterus causing an outer bulge, heterogeneous signal intensity within the placenta, dark intraplacental bands on T2-weighted images, and loss of the tissue plane between the placenta and bladder wall. For both sonography and MRI, if the report concluded low or no probability of placenta accreta, the findings were considered negative. A second analysis designating studies as correct, incorrect, or inconclusive was done. Examples of studies designated inconclusive included the following: (1) a study in which a single nonspecific feature of placenta accreta was seen on imaging, but the overall study was thought to have low probability; and (2) a study that was limited by poor quality.

Rater: Sonograms and MRIs were read by an attending perinatologist or radiologist (all fellowship trained) at the original institution. Reports were retrospectively reviewed by the senior

	authors, with more than 5 years of experience, at the coordinating center.
Target condition and reference standard(s)	Maternal delivery records and delivery databases were reviewed for delivery outcomes. Placenta accreta was defined by clinical criteria at the time of delivery and by pathologic diagnosis. If pathologic findings were not available, then placenta accreta was defined by clinical criteria alone, including an adherent placenta and maternal hemorrhage.
Flow and timing	Pathologic findings were not available for patient 2 because hysterectomy was not performed. For patients 6 and 12, pathologic findings were not available in the database. For patient 15, the pathologic findings were inconclusive because the uterine specimen was fragmented.

MHz: Megahertz; MRI: Magnetic resonance imaging

Masselli 2008	
Patient Sampling	Cohort-design. Patients with diagnosis of placenta previa and at least one previous cesarean section were referred to the clinic for detailed color Doppler and MRI. Fifty women for whom complete information was available regarding clinical and pathological diagnosis were included in this study. Recruitment period: 03.2006 - 06.2007
Patient characteristics and setting	Sample size: 50 Inclusion criteria: Women in the third trimester of pregnancy with a diagnosis of placenta previa and at least one previous CS Patient characteristics: Age (years, mean; range): 31; 22-38 Clinical and pathological confirmation of PAD (n): 12 Gestational Age at diagnosis (weeks, mean; range): 30; 20-37 <i>Clinical findings and pathology reports (n):</i> Placenta accreta: 7 Placenta increta: 2 Placenta percreta: 3 Total hysterectomy (n): 7 Setting: NR, Italy
Index tests	Device: Gray-scale B-mode sonography was used to screen the placental tissue in a systematic fashion and in addition superimposed color Doppler flow. Magnetic resonance scans were performed on a Siemens Magnetom Avanto 1.5-T scanner equipped with high-performance gradients and phase array coils Procedure: In the absence of normal subplacental venous complex or in the presence of placental sonolucent lakes and/or irregularities of the bladder uterine serosa assessment of the placenta was completed using superimposed color Doppler flow. Doppler power settings were at the level approved for fetal use. Patients were supine, with their feet entering the magnet bore first to minimize feelings of claustrophobia. All US Doppler and

	<p>MR exams were obtained with a partially full bladder. Following a localizer scan, sagittal, axial and coronal half-Fourier acquisition with single-shot turbo spin echo (HASTE) (min/90.0 repetition time, ms/echo time, ms), (256×224 matrix, 4-mm thickness with no gap, echo train length of 94, receiver bandwidth of 62.50 kHz) were acquired during breath-hold. Next, sagittal, coronal and axial true fast-imaging with steady-state precession (True FISP) (3.5/1.8 repetition time, ms/echo time, ms), 256×224 matrix, one signal acquired, 5-mm thickness with no gap, 50 flip angle, receiver bandwidth of 125 kHz were acquired. Finally, a sagittal T1 three-dimensional (3D) volume interpolated breath-hold examination (VIBE) (4.2/2/15 repetition time, ms/echo time, ms/inversion time, ms), 256×224 matrix, one signal acquired, 2.5-mm thickness with no intersection gap, 12 flip angle, receiver bandwidth of 62.50 kHz was acquired. Breath-holding by the mother was utilized to minimize respiratory motion artifact.</p> <p>Criteria: The levels of placental invasion determined by US Doppler and MRI were labelled: 0, for absence of invasion; A, for accreta; I for, increta; P, for percreta.</p> <p>According to the previous topographic characterization of Palacios et al., sagittal images obtained through MRI allow the division of anterior placenta invasion into two sectors, delimited by a plane perpendicular to the center of the so-called upper bladder axis. The uterine sectors bordering the upper and lower posterior bladder wall were called S1 and S2, respectively . For the case of different grades of placenta penetration and combined S1 and S2 invasions, the score was assigned according to the highest percentage of invasion.</p> <p>After this first analysis, a second interpretation was performed by the same two reviewers, who reached a consensus in evaluating both the degree of invasion and the topographic evaluation of invasion.</p> <p>Rater: Two reviewers, blinded to results of US and pathologic examinations</p>
<p>Target condition and reference standard(s)</p>	<p>The final degree of placental penetration and its specific topography were compared in the operating room according to clinical and anatomical criteria. Placenta was considered accreta if firmly attached to the endometrium and showing a non-self-controlled bleeding when detached, increta when requiring surgical curettage to remove invasive tissue deeply implanted in the myometrium and percreta when extending through the myometrium into the neighbouring organs. A true negative was defined as an uncomplicated placental removal without excessive bleeding after cesarean delivery. All true positive diagnoses, as well as false-positive and negative diagnoses, were confirmed by pathologic examination (hysterectomy, curettings, or fragments of myometrium adherent to the placenta). The diagnosis of placenta accreta required that the anchoring villi directly abut the</p>

	myometrium: invasive trophoblastic cells were evidenced with the Giemsa staining.
Flow and timing	Fifty women for whom complete information was available (from 56 who were referred) regarding clinical and pathological diagnosis were included in this study. The mean gestational age at diagnosis with MRI/US was 30 weeks, with a range of 20–37 weeks

CS: cesarean section; HASTE: Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo; kHz: kilohertz MRI: magnetic resonance imaging; ms: millisecond; NR: not reported; PAD: placental adhesive disorder US: ultrasound VIBE: Volume Interpolated Breathhold Examination

Rac 2016	
Patient Sampling	Cohort design. retrospective review of the obstetric ultrasound database for patients with a history of prior cesarean delivery who had placenta previa or low-lying placenta diagnosed on third-trimester sonography. Recruitment period: 09.1997 - 10.2011.
Patient characteristics and setting	Sample size: 39 (analysed) Inclusion criteria: Women with a phistory of prior cesarean delivery who had placenta previa or low-lying placenta diagnosed on third-trimester. From this group, only those women with a first-trimester sonographic examination during the same pregnancy and who delivered at our institution were included in the study. Characteristics of Patients With Invasion / Without Invasion at Delivery Age (years, mean; SD): 31.4; 5.6 / 30.9;4.8 <i>Race (%)</i> Black: 0 / 8 White 0 / 4 Hispanic: 100 / 88 Other: 0 / 0 Gravidity (mean; SD): 4.3;1.6 / 3.8;1.4 Parity (mean; SD): 2.7; 1.1 / 2.2; 1.3 <i>Cesareans</i> (mean; SD): 2.36; 0.74 / 1.32; 0.48 1 (%): 7 / 68 2 (%): 57 / 32 3 or more (%): 36 / 0 Prior dilation and curettage (%): 14 / 20 Gestational age at 1st-trimester sonography, (weeks, mean; SD): 8.3; 2. 2 / 9.8; 2.7 Transvaginal sonography (%): 79 / 40 <i>Indication for 1st-trimester sonography (%)</i> : Bleeding: 64 / 44 Pain: 7 / 16 Gestational age assessment: 21 / 28 Other: 7 / 12 Gestational age at 3rd-trimester sonography (week, mean;SD): 35.5;2. / 36.7;2.3

	<p>Delivery Outcomes</p> <p>Gestational age at delivery (week, mean; SD): 35.5;2.3 / 36.7;2.3</p> <p><i>Indication for delivery (%)</i>:</p> <p>Scheduled delivery: 50 / 44</p> <p>Labor: 29 / 24</p> <p>Bleeding: 21 / 36</p> <p>Other: 7 / 12</p> <p>Estimated blood loss (ml, first quartile, third quartile): 2750 (2000, 4625) / 1500 (1000, 2000)</p> <p>Anterior placentation (%): 52 / 93</p> <p><i>Degree of Invasion (%)</i>:</p> <p>Accreta: 86 / 0</p> <p>Increta: 7 / 0</p> <p>Percreta: 7 / 0</p> <p>Setting: University of Texas Southwestern Medical Center, USA</p>
Index tests	<p>As routine first-trimester imaging was not standardly performed at our institution during the study period, all sonographic examinations were performed for clinical indications.</p> <p>Criteria: Sonographic parameters assessed included distance from the inferior border of the gestational sac to the external cervical os, location of the decidua basalis, presence of anechoic areas, uterine-bladder interface irregularity, and smallest myometrial thickness (<9mm), defined as the smallest distance from the anterior trophoblastic border of the gestational sac to the uterine serosa.</p> <p>Color Doppler parameters were not assessed because color Doppler sonography was not a standard part of first-trimester imaging during the study period.</p> <p>Rater: Images were obtained by certified registered diagnostic medical sonographers, and digitally stored first-trimester transvaginal images were reviewed by a single investigator, who was blinded to both pregnancy outcomes and sonographic reports. If transvaginal imaging was not performed, transabdominal images were reviewed.</p>
Target condition and reference standard(s)	<p>Placental invasion was established if placenta accreta, increta, or percreta was diagnosed after a standardized histologic examination of the cesarean or hysterectomy specimen by our pathology department.</p>
Flow and timing	<p>See above (gestational age at first trimester sonography and gestational age at delivery), gestational age at first-trimester screening (invasion/no invasion, week, mean;SD) 8.3; 2. 2 / 9.8; 2.7</p>

SD: standard deviation

Riteau 2014	
Patient Sampling	Cohort-design, medical records of all patients referred for suspected placenta accreta to two university hospitals. Women who had been investigated by both ultrasound and prenatal MRI. Recruitment period: 01.2001 - 05.2012
Patient characteristics and setting	<p>Sample size: 42</p> <p>Patient characteristics</p> <p>Age (in years, mean; SD): 34;4.7</p> <p>Gravidity (mean; SD): 4.2; 2.3</p> <p>Parity (mean; SD): 2.1;1.5</p> <p>Previous cesarean delivery (%): 88</p> <p>Gestational age at the time of diagnosis by ultrasonography (in weeks, mean): 28.7</p> <p>Gestational age at the time of MRI (in weeks, mean): 30.8</p> <p><i>Placental insertion (%)</i></p> <p>Previa: 76,2</p> <p>Low-lying: 11,9</p> <p>Non-low-lying: 11.9</p> <p><i>Final diagnosis (%)</i></p> <p>Placenta accreta / increta: 38</p> <p>Placenta Percreta: 24</p> <p>Non-adherent placenta: 38</p> <p><i>Surgical management at delivery</i></p> <p>Vaginal: 2</p> <p>cesarean delivery: 40</p> <p>Setting: Two university hospitals, France</p>
Index tests	<p>Device: IU 22 system and the GE Voluson 730 or E8 with 4–9 MHz or 5–9 MHz transabdominal transducers, and 3–9 MHz and 4–8 MHz endovaginal transducers. MRI was performed with a 1.5 Tesla scanner .</p> <p>Procedure: Ultrasound and MRI were performed by obstetricians or radiologists experienced in abnormal adherent placenta. The MRI protocols were similar in both hospitals and included T1-weighted sequences in the sagittal and axial planes, single-shot fast spin-echo T2-weighted MR sequences (HASTE, single shot TSE) and true fast imaging with steady-state precession (TrueFISP, FIESTA) in the axial, sagittal and coronal planes. 7 MRI scans were done after intravenous injection of gadolinium, 6 were MR diffusion-weighted imaging. No fetal sedation was used.</p> <p>Rater: Ultrasound images and MRI were blindly reassessed by 2 raters with more than 5 years of experience in the evaluation of placentation disorders. They were blinded to the patient's diagnosis and were asked to score features previously described in the literature as useful for predicting placental invasion.</p>
Target condition and reference standard(s)	Placenta accreta was defined by clinical criteria at the time of delivery and by pathologic findings. The placenta was considered normal if it was easily removed during cesarean delivery without any bleeding complications. Ideally, the standard of reference for

	the diagnosis of abnormal adherent placenta is confirmation of the final histology after hysterectomy has been performed. If pathologic examination was not available, the diagnosis was based on clinical information provided at the time of delivery and surgery. The placenta was considered as accreta when the delivery was impossible and as percreta when it was evident that the placenta had reached the uterine serosa or the adjacent organs.
Flow and timing	Pathologic examination was not performed in 10 cases because of conservative treatment and in 5 cases because delivery was complete and no postpartum haemorrhage occurred (the five placentas were considered normal). Average gestational age at the time of diagnosis by ultrasonography (in weeks) 28. 7. Average gestational age at the time of MRI (in weeks) 30.8

HASTE: Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo; MHz: Megahertz; MRI: magnetic resonance imaging; SD: standard deviation; TSE: Turbo-spin-echo

Warshak 2006	
Patient Sampling	Cohort-design, pregnant women from the obstetric and radiologic databases. Recruitment period: 01.2000 - 06.2005
Patient characteristics and setting	<p>Sample size: 453 (analysed)</p> <p>Inclusion criteria: Patients with a diagnosis of placenta previa, low-lying placenta with a previous cesarean delivery, or myomectomy and those referred for pelvic MRI because of suspicious or inconclusive findings for placenta accreta on previous ultrasound examination.</p> <p>Exclusion criteria: incomplete information regarding clinical (gestational age at the time of diagnosis, previous uterine surgery, parity, clinical findings at the time of surgery, and pathologic diagnosis)and pathologic diagnosis</p> <p>Patient characteristics</p> <p>Gestational age at diagnosis (weeks, mean; range): 25; 11-37</p> <p>Clinical characteristics of women with false positives on ultrasonography</p> <p>Age (y) / Gravidity / Parity / Prior CD / Ultrasound findings / MRI findings / GA at delivery (wk) / Delivery findings / operative EBL (mL) / pathology findings</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 29 / 3 / 2 / 1 / Previa with heterogeneity / negative / 38 / uncomplicated CD / 900 / mature placenta 2. 31 / 3 / 1 / 0 / Previa with hypoechoic areas / negative / 37 / uncomplicated CD / 800 / mature placenta 3. 41 / 3 / 2 / 2 / Previa suspicious for PA / negative / 36 / classic CD / 1200 / Negative for placenta accreta 4. 23 / 5 / 2 / 2 / Anterior placenta with multiple lakes / negative / 39 / classic CD / 1800 / mature placenta 5. 39 / 3 / 2 / 0 / Heterogenous anterior placenta / negative / 38 /

	<p>SVD / 350 / mature placenta</p> <p>6. 34 / 5 / 2 / 2 / Previa, irregular placenta, no well-defined border / negative / 32 / uncomplicated CD / 1000 / immature placenta</p> <p>7. 33 / 6 / 5 / 2 / Heterogenous previa with multiple lakes / negative / 39 / uncomplicated CD / 1000 / mature placenta</p> <p>8. 31 / 8 / 7 / 2 / Previa suspicious for accreta / negative / 39 / uncomplicated / 800 / mature placenta</p> <p>9. 24 / 3 / 2 / 2 / Marginal previa, PA cannot be excluded / negative / 21 / Dilation and evacuation for multiple anomalies / 400 / immature placenta</p> <p>10. 30 / 6 / 3 / 2 / Anterior placenta, suspicious for PA / Negative / 39 / SVD, Postpartum hemorrhage / 1200 / mature placenta</p> <p>11. 31 / 1 / 0 / 0 / Posterior placenta with lakes / Negative / 39 / SVD / 400 / mature placenta</p> <p>12. 29 / 4 / 1 / 1 / Posterior placenta with hypoechoic area / Negative / 40 / SVD / 350 / mature placenta</p> <p>13. 38 / 5 / 2 / 2 / Previa suspicious for PA / negative / 39 / Uncomplicated CD / 1000 / mature placenta</p> <p>14. 27 / 1 / 0 / 0 / Fundal placenta with increased vascularity, PA cannot be excluded / Negative / 40 / SVD / 500 / Mature placenta</p> <p>15. 37 / 1 / 0 / 0 / Previa with increased vascularity / No MRI / 39 / Uncomplicated CD / 900 / No evidence of PA</p> <p>16. 26 / 4 / 3 / 2 / Anterior with possible PA / No MRI / 39 / Uncomplicated CD / 900 / Mature placenta</p> <p>Clinical characteristics of women with false negatives on ultrasonography</p> <p>Age (y) / Gravity / Parity / Prior CD / Ultrasound findings / MRI findings / GA at delivery (wk) / Delivery findings / operative EBL (mL) / pathology findings</p> <p>17. 43 / 3 / 0 / 0 / Marginal previa / None / 40 / CD to hysterectomy / 3100 / PA</p> <p>18. 38 / 2 / 0 / 0 / Complete previa / None / 37 / CD, placenta notably adherent to the uterus / 2000 / PA</p> <p>19. 41 / 3 / 1 / 1 / Anterior placenta / None / 39 / Elective repeat CD / 1000 / PA</p> <p>20. 32 / 4 / 2 / 2 / Complete previa / None / 28 / CD to hysterectomy / 2500 / Focal PA in lower uterine segment</p> <p>21. 29 / 6 / 2 / 0 / Fundal placenta / None / 40 / SVD with densely adherent placenta, D&C / 1500 / PA with pale villous tissue associated with myometrium</p> <p>22. 28 / 1 / 0 / 0 / Low-lying placenta / None / 40 / Uncomplicated CD / 1000 / Small focus of PA</p> <p>23. 34 / 2 / 1 / 1 / Posterior placenta / None / 36 / CD to hysterectomy / 1500 / PA</p> <p>24. 36 / 5 / 4 / 4 / Previa / None / 35 / Planned cesarean hysterectomy / 750 / PA</p> <p>25. 36 / 1 / 0 / 0 / Myomectomy / Posterior placenta / Negative / 36 / Cesarean hysterectomy / 2500 / PA</p>
--	--

	Setting: University Center, USA
Index tests	<p>Device: Grayscale and color Doppler ultrasonography. Siemens Sonoline Elegra and GE Voluson 730 with 3.5- or 5-MHz curvilinear, sector, and endovaginal transducers.</p> <p>Procedure: Pelvic ultrasonography scans were performed by registered sonographers using both grayscale and color Doppler ultrasonography, and perinatal or radiological faculty interpreted all studies.</p> <p>Criteria: The ultrasound findings considered to be consistent with placenta accreta included: 1) obliteration of the bladder wall–uterine interface with loss of the hypoechoic retroplacental myometrial zone; 2) adjacent placental sonolucent spaces; and 3) increased vascularity proximate to the bladder wall by color Doppler. An ultrasound study was considered to be positive if the final interpretation included findings suggestive of, or conclusive for, placenta accreta. All studies considered to be suggestive but not conclusive underwent MRI evaluation.</p>
Target condition and reference standard(s)	<p>Pathology databases were searched to verify the presence or absence of placenta accreta. A clinical diagnosis of placenta accreta was made when the placenta was found to be adherent to the myometrium and difficult to remove and when hemorrhage ensued after attempts at placental delivery. All pathological specimens were reviewed by one of the authors (K.B.). The diagnosis of placenta accreta required that the anchoring villi directly abut the myometrium, without any intervening decidua basalis. The absence of decidual cells confirmed the diagnosis. The Gomori silver technique was employed to verify the nature of the basal cells by identifying decidual stromal cells possessing a distinctly silver-positive cell membrane, which is absent from the invasive extracellular trophoblastic cells. All true positive, as well as false positive and negative diagnoses were confirmed by pathologic examination (hysterectomy, curettings, or fragments of myometrium adherent to the placenta). A true negative was defined as an uncomplicated placental removal without excessive bleeding after vaginal or cesarean delivery.</p>
Flow and timing	The mean GA at diagnosis was 25.0 weeks

CD: cesarean delivery; EBL: estimated blood loss; HASTE: Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo; GA: gestational age; MRI: magnetic resonance imaging; ms: millisecond; PA: placenta accreta; VIBE: Volume Interpolated Breathhold Examination; wk: week

Warshak 2006 Part 2 MRI	
Patient Sampling	<p>Warshak 2006, MRI as add on test, supporting the suspicion of placenta accreta.</p> <p>Cohort-design, pregnant women from the obstetric and radiologic databases. All ultrasound studies considered to be suggestive but not conclusive underwent MRI evaluation.</p> <p>Recruitment period: 01.2000 - 06.2005</p>

<p>Patient characteristics and setting</p>	<p>Sample size: 40 (analysed) Inclusion criteris: MRI because of suspicious or inconclusive findings for placenta accreta on previous ultrasound examination. Gestational age at MRI (weeks, mean; range): 28; 18-37 Clinical Characteristics of Women With False Negative Magnetic Resonance Images Age(y) / Gravity / Parity / Prior CD / US Findings / MRI Findings / GA at delivery (wk) / Delivery Findings / EBL (mL) / Pathology 1. 36 / 1 / 0 / Myomectomy / Posterior placenta / Negative / 36 / Cesarean hysterectomy / 2500 / PA 2. 22 / 4 / 2 / 2 / Anterior placenta, PA strongly suspected / Negative / 34 / Planned cesarean hysterectomy / 850 / PA 3. 39 / 9 / 8 / 4 / Previa, suspect PA / Negative / 34 / Planned cesarean hysterectomy / 1700 / Small focus of PA Setting: University Center, USA</p>
<p>Index tests</p>	<p>Device: Magnetic resonance imaging scans were performed on a Siemens Magnetom Symphony 1.5 Tesla scanner equipped with high-performance gradients and phase-array coils. Procedure: Patients were placed on the scan table headfirst in whatever position they found most comfortable or turned toward a left lateral decubitus position. Following a localizer scan, true patient sagittal and coronal scan series were acquired using the Half-fourier Acquisition with Single shot Turbo spin Echo (HASTE) with an effective echo-time of 90 ms in continuous 8-mm thickness slices covering the entire abdomen and pelvis. Additional HASTE sequences were then acquired to cover the entire placenta in three orthogonal planes, followed by selected oblique planes that are perpendicular to the placenta-uterine interface that is suspected. The HASTE sequence acquires sequential single slices rather than the full volume, where each image is acquired in a subsecond to freeze fetal motion. Additionally, two T1-weighted gradient echo turbo-flash sequences were then acquired orthogonal to each other and perpendicular to the suspect placenta-uterine interface to assess the outer uterine margin and acquire T1 and T2 signal characteristics of uterine, placenta, and parametrial tissues. The HASTE and T1-weighted scans are rapid and required intermittent breathholding to minimize patient motion artifacts. If the appearance of the placenta was suspect for placenta accreta, a dynamic gadolinium-enhanced MR series was then acquired perpendicular to the plane of the placenta-uterine interface suspected of being abnormal. The dynamic series is a Volume Interpolated Breathhold Examination (VIBE) acquired in the arterial phase and then again in the venous and equilibrium phases over the identical slices. This sequence is a 3D acquisition that used interpolated echoes and rapid fat-suppression where each series is acquired during a single breath-hold. The dose of gadolinium used was up to 0.1 mM/kg.</p>

	<p>Criteria: appearance of the placenta on the precontrast examination 1) thickened dark nodular contour of the placenta-uterine interface with extensions of the dark bands within the placenta; 2) mass effect of the placenta on the uterus causing an outer bulge; 3) heterogeneous placental signal on the T2-weighted HASTE sequences with large placental lakes or vessels. Assessment of the integrity of cervix, myometrium, bladder, and parametrial structures was also evaluated. The gadolinium-enhanced images acquired in the arterial phase defined the location of the outer placental surface relative to the myometrium, which was enhanced on the later sequences, and were used in all cases suspected to have placenta accreta. This confirmed the presence of deep invasion.</p> <p>Rater: A radiologist with MR expertise monitored the entire study and guided the imaging work-up as is done with real-time ultrasound imaging. All studies were interpreted by the same radiologist (R.F.M.).</p>
Target condition and reference standard(s)	<p>Pathology databases were searched to verify the presence or absence of placenta accreta. A clinical diagnosis of placenta accreta was made when the placenta was found to be adherent to the myometrium and difficult to remove and when hemorrhage ensued after attempts at placental delivery. All pathological specimens were reviewed by one of the authors (K.B.). The diagnosis of placenta accreta required that the anchoring villi directly abut the myometrium, without any intervening decidua basalis. The absence of decidual cells confirmed the diagnosis. The Gomori silver technique was employed to verify the nature of the basal cells by identifying decidual stromal cells possessing a distinctly silver-positive cell membrane, which is absent from the invasive extracellular trophoblastic cells. All true positive, as well as false positive and negative diagnoses were confirmed by pathologic examination (hysterectomy, curettings, or fragments of myometrium adherent to the placenta). A true negative was defined as an uncomplicated placental removal without excessive bleeding after vaginal or cesarean delivery.</p>
Flow and timing	<p>Mean GA at diagnosis was 28 weeks. Two women were included but did not tolerate the procedure and did not complete the study</p>

CD: cesarean delivery; EBL: estimated blood loss GA: Gestational age; HASTE: Half Fourier Acquisition Single Shot Turbo Spin Echo; MRI: magnetic resonance imaging; PA: placenta accreta; US: ultrasound; VIBE: Volume Interpolated Breathhold Examination; wk: weeks; y: years;

Wong 2008	
Patient Sampling	<p>Cohort design. Women were referred from January 2004 to December 2006. The sonograms were reviewed retrospectively. Recruitment period: 2004 – 2005 and prospectively in 2006.</p>
Patient characteristics and setting	<p>Sample size: 66 Inclusion criteria: exclusion of placenta accreta because of the</p>

	<p>presence of risk factors including placenta previa, previous cesarean section, previous dilatation and curettage or miscarriage, previous myomectomy, previous manual removal of placenta, or previous placenta accreta</p> <p>Patient characteristics accreta/non-accreta</p> <p>Age (mean; SD): 33.3 ; 5.6 / 33.9; 5.7</p> <p>Gravidity (mean; SD): 3.9; 1.6 / 3.3 ; 1.8</p> <p>Parity (mean; SD): 2.4; 1.1 / 1.3; 1.3</p> <p>Gestational age at diagnosis (week, mean; SD): 27.1; 9.6 / 32; 3.4</p> <p>Setting: NR, New Zealand</p>
Index tests	<p>Device: 5–2-MHz curvedarray transducer and/or a 12–5-MHz linear-array transducer were used for transabdominal examination, whereas an 8–4-MHz endovaginal probe was used for transvaginal sonography. Gray-scale imaging was performed in all women. Color and/ or power Doppler sonography was used to evaluate any suspicious area as described previously.</p> <p>Criteria: the presence or absence of the following criteria on gray-scale imaging: obliteration of the retroplacental clear space (including focal obliteration); interruption of interface between the posterior bladder wall and the uterus; presence of focal exophytic mass with same echogenicity as the placenta beyond the uterine serosa; placental lacunae; smallest myometrial thickness adjacent to the placenta <1 mm; and disruption of the placental–uterine wall interface. The criteria on color or power Doppler imaging included: increased subplacental vascularity (by comparing the vascularity in the subplacental area to that in the adjacent non-subplacental area); flow in the placental lacunae; hypervascularity of the bladder–uterine serosa interface; vessels extending from the placenta to the bladder; vessels bridging the placenta and uterine margin (or serosa); and vessels crossing the sites of interface disruption. A cutoff value of the composite score was selected (cutoff value of 40)</p> <p>Rater: The sonograms were reviewed by 2 reviewers</p>
Target condition and reference standard(s)	<p>Hospital records were reviewed in all cases and information was collected on the delivery and postnatal course. Histological or clinical confirmation.</p>
Flow and timing	<p>Seventy-three women were identified with our inclusion criteria. Seven were lost to follow-up and were thus excluded from the study Gestational age at diagnosis (weeks, mean; SD) 27.1; 9.6 (accreta), 32; 3.4 (no accreta)</p>

MHz: megahertz; NR: not reported; SD: standard deviation

Frage 2

Chantraine 2013	
Methods	Study type: Cohort study Setting: Multicenter Study (country NR) Recruitment period: 1998-2011
Participants	Intervention/Control (prenatal/intrapartum diagnosis) Characteristics: n= 40 / 26 Age (in years, median, range): 31 (26-42) / 29 (23-35) Gravidity (median, range): 3 (2-12) / 3 (2-7) Parity (median, range): 2 (1-8) / 2 (1-3) Gestational age at diagnosis (in weeks, median, range): 31 (14-37) / 36 (25-40) Gestational age at delivery (in weeks, median, range): 36 (19-38) / 36 (25-40) Previous CS (number, median, range): 32 (1-3) / 10 (1-2) Previous uterine curettages (number of dilatation and curettage, median, range): 18 (1-4) / 11 (1-3) Exclusion criteria: Women with simple placenta accreta (Anchoring villi are attached to the myometrium (as opposed to only the decidua); requires manual removal of curettage to fully retrieve the placenta, but placenta can be removed completely without the need for further procedures) Drop outs: NR
Interventions	Prognostic factor Prenatal diagnosis (recognized before the onset of labor or cesarean delivery, suspected cases, confirmed by ultrasound) Reference category diagnosis at time of delivery or CS
Outcomes	Maternal Maternal mortality , hysterectomy, bleeding needing transfusion, infections, uterine artery embolization, fetal mortality (intra-abdominal bleeding) Neonatal fetal death, gestational age at delivery

CS: cesarean section; NR: not reported

Clouqueur 2008	
Methods	Study type: Cohort study Setting: High-level maternity unit, France Recruitment period: 1996-2006
Participants	Inclusion criteria: Cases of placenta accreta (including accreta, increta or percreta) detected with pathologic analysis (in case of radiologic or clinic suspicion) and one case which was

	<p>successfully treated conservatively.</p> <p>Intervention/Control (prenatal diagnosis/without prenatal diagnosis)</p> <p>Characteristics: n= 6 / 15 Age (in years, mean; SD): 33.8; 2.4 / 32.9; 5.0 Gravidity (mean; SD): 4.5; 2.9 / 4.1; 1.5 Parity (mean; SD): 2.8; 0.7 / 3.1; 1.0 Gestational age at delivery (in weeks, mean; SD): 32.2; 3.1 / 36.5; 3.7 At least one previous CS (%): 100 / 66.7 Anterior curettage (all in %): 44 CS for delivery (%): 100 / 80 Planned CS for placenta accreta with mounted embolization probes(%): 83 / 0 Drop outs: NR</p>
Interventions	<p>Prognostic factor Antenatal diagnosis (suspected cases by ultrasound and partly by MRI)</p> <p>Reference category diagnosis at time of delivery or CS</p>
Outcomes	<p>Maternal</p> <p>Mortality, hysterectomy, estimated bleeding, needing blood transfusion</p>

CS: cesarean section; MRI: magnetic resonance imaging; NR: not reported; SD: standard deviation

Hall 2014	
Methods	<p>Study type: Cohort study Setting: Practices Recruitment period: 01.01.2005 -31.12.2012</p>
Participants	<p>Inclusion criteria: pathology-proven placentas accreta/increta/percreta from a single tertiary center</p> <p>Intervention/Control (prenatal/Intrapartum diagnosis)</p> <p>Characteristics: n= 19 / 16 Maternal Age (years, mean; SD): 32.8; 6.1 / 33.5 ; 6.3 Caucasion (%): 89.5 / 88.2 <i>Parity (%)</i> 0: 5.3 / 47.1 1: 31.6 / 11.8 >=2: 63.2 / 41.2 Singleton (%): 94.7 / 88.2 <i>Prior Cesarean (%)</i> 0: 10.5 / 76.5 1: 36.8 / 17.6</p>

	<p>>=2: 52.6 / 5.9 <i>Cesarean to conception interval (months)</i> <12: 47.4 / 0 12-24: 10.5 / 0 >24: 31.6 / 23.5 mean; SD: 22.8; 21.4 / 108; 7.6 Prior uterine surgery (other than CS) (%): 42.1 / 52.9 Year delivered (%) 2005-2008: 42.1 / 35.3 2009-2012: 57.9 / 64.7 Smoker (%): 15.8 / 29.4 IVF conception (%) 0 / 29.4 Placentation (%) Accreta: 47.4 / 70.6 Increta: 15.8 / 17.6 Percreta: 36.8 / 11.8 Drop Outs: NR</p>
Interventions	<p>Prognostic test Diagnosis prenatally (physician's interpretation in the final report regarding the presence or absence of an accreta was used to categorize the accreta as prenatally diagnosed by ultrasound or not.) Management of prenatally diagnosed accretas included cesarean delivery, typically scheduled between 35 and 37 weeks based on the patient's clinical status. Four units of packed red blood cells and a cell saver were available in the main operating room. Blood bank was aware of the scheduled surgery and prepared to activate a massive transfusion protocol</p> <p>Reference category Prenatally undiagnosed cases (14 of 17 had an ultrasound but were undetected)</p>
Outcomes	<p>Maternal estimated blood loss, transfusion (> 4 units red cells), length of stay, intensive care unit (ICU) admission, ICU length of stay, operative injury Neonatal ICU admission, ICU length of stay, 5-minute Apgar scores <7</p>

CS: cesarean section; ICU: intensive care unit; IVF: in vitro fertilization; NR: not reported; SD: standard deviation

Sofiah 2009	
Methods	<p>Study type: Cohort study Setting: Mater Mothers' Hospital Brisbane, Australia Recruitment period: 1993-2005</p>
Participants	<p>inclusion criteria: patients who had hysterectomy following vaginal or cesarean section deliveries</p>

	<p>Characteristics of all patients with placenta accreta: n: 27/13 Age (mean): 35 Age > 35 years (%): 44.7 Age < 25 years (%): 5.3 Gravidity (mean): 9 Parity (mean): 4.5 Number of previous CS (mean): 1.6 One or more previous CS (%): 35 Number of previous curettage (mean): 1.07 one ore more previous curettages (%): 25 coexisting placenta praevia(%): 77.5 nulliparous (%): 7.5 Gestational age at delivery (weeks, mean): 35 gestation at first suspected diagnosis (weeks) (mean): 28.3 Elective CS: 16 Emergency CS: 21 Drop Outs: NR</p>
Interventions	<p>Prognostic test diagnosis prenatally (suspicions or ultrasonographic confirmed diagnosis) Reference category diagnosis at delivery (no ultrasound scan done, no antenatal suspicion not confirmed diagnosis)</p>
Outcomes	<p>Maternal estimated blood loss, CS Neonatal gestational age at delivery</p>

CS: cesarean section; NR: not reported

Tikkanen 2011	
Methods	<p>Study type: Cohort study Setting: Department of Obstetrics and Gynecology, University Central Hospital, Helsinki, Finland Recruitment period: 1998 - 2010</p>
Participants	<p>Inclusion criteria: women with a diagnosis of placenta accreta Intervention / Control (antenatal diagnosis / intrapartum diagnosis) Characteristics n : 24/20 Age (mean; SD): 34.2; 3.6 / 32.7; 5.9 >=35 (years, %): 33 / 35 Gravidity (%) 1: 0 / 25 >=2: 100 / 75 Parity (%)</p>

	<p>0: 0 / 45 >=1: 100 / 55 Uterine malformation (%): 13 / 5 <i>History of prior curettage (%)</i> 1: 42 / 45 >=2: 58 / 55 <i>History of CS (%)</i> 0: 13 / 55 >=1: 88 / 45 History of placenta previa (%): 8 / 0 History of manual extraction of placenta (%): 29 / 5 Other uterine surgery (%): 8 / 5 Drop Outs: NR</p>
Interventions	<p>Prognostic test Diagnosis prenatally with ultrasound and confirmation by MRI. For those women with antenatal diagnosis of placenta accreta, the elective cesarean section was mostly scheduled at the 35th or 36th gestational weeks. Diagnostic cystoscopy was performed if placenta percreta invading or compressing the bladder was suspected. Ureteral stents were placed in proven cases with placenta percreta invading or compressing the bladder. A multidisciplinary team, including a perinatologist, a gynecologic oncologist, an anesthesiologist, an interventional radiologist, a neonatologist and, in some cases, a urologist, was involved at delivery. Internal iliac artery catheters were placed preoperatively and the balloons inflated after the baby was delivered by classical cesarean incision. If placental removal by gentle manipulation failed, the uterine incision was closed and cesarean hysterectomy performed.</p> <p>Reference category intrapartum diagnosed cases (not identified with ultrasound)</p>
Outcomes	<p>Maternal hysterectomy, CS, estimated blood loss, operative complications (urinary tract injury, bleeding, hematoma, infection) length of stay, Neonatal gestational age at delivery</p>

CS: cesarean section; MRI: magnetic resonance imaging; NR: not reported; SD: standard deviation

Wong 2008	
Methods	<p>Study type: Cohort study Setting: Wellington Hospital, Wellington, New Zealand Recruitment period: 01.01.2000-31.12.2006</p>
Participants	<p>Intervention / Control (antenatal diagnosis / intrapartum diagnosis) Characteristics</p>

	<p>n= 7/9 Age (years, mean; SD): 33.6; 3.7 / 34.7; 4.8 Gravidity (mean; SD): 3.9; 1.3 / 4.8; 1.9 Parity (mean; SD): 2.9; 1.3 / 4.8; 1.9 <i>No. of previous CS</i> 0: 1 / 3 1: 1 / 5 >1: 5 / 1 <i>No. of previous curretage</i> 0: 7 / 3 1: 0 / 2 >1: 0 / 4 No. of previous manual removal of placenta 0: 6 / 7 1: 0 / 2 >1: 1 / 0 Previous history of placenta accreta (n): 1 / 1 placenta previa in current pregnancy (n): 6 / 5 Drop Outs: NR</p>
Interventions	<p>Prognostic test antenatal diagnosed cases by ultrasound and/or MRI Reference category intrapartum diagnosed cases</p>
Outcomes	<p>Maternal: estimated blood loss, hysterectomy, infection, ICU admission, Length of stay, Neonatal: gestational age at delivery</p>

CS: cesarean section; ICU: intensive care unit; MRI: magnetic resonance imaging; NR: not reported; SD: standard deviation

Appendix E: Ergebnisse Frage 2

1 Prenatal diagnosis vs. intrapartal diagnosis

Outcome or Subgroup	Studies	Participants	Statistical Method	Effect Estimate
1.1 Maternal mortality	2	87	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Not estimable
1.2 Cesarean Section	5	207	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.39 [0.99, 1.96]
1.3 Maternal hysterectomy	4	133	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.69 [0.56, 0.85]
1.4 Maternal bleeding needing transfusion	3	123	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.82 [0.58, 1.16]
1.5 Maternal estimated blood loss, liter	5	157	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.08 [-2.34, 0.17]
1.6 Maternal admission to the ICU	3	118	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.49 [0.17, 1.39]
1.7 Maternal ICU length of stay, days	1	36	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.30 [-3.61, 1.01]
1.8 Maternal length of stay, days	3	96	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.28 [-0.91, 1.47]
1.9 Maternal postnatal infections	3	126	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.31 [0.39, 4.41]
1.10 Maternal uterine artery embolization	2	110	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.45 [0.48, 12.63]
1.11 Maternal operative complications	2	80	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.23 [1.02, 4.89]
1.12 Gestational age at birth, weeks	5	205	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.10 [-1.86, 1.66]
1.13 Fetal death	1	66	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.22 [0.01, 5.19]
1.14 Neonatal Apgar score <7	1	39	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.48 [0.05, 4.82]

1.15 Neonatal NICU admission	2	61	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.74 [0.58, 5.20]
1.16 Neonatal NICU length of stay, days	1	39	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.30 [-10.02, 3.42]

Appendix F: Liste der unveröffentlichten Studien

FRATELLI

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02442518?term=placenta+AND+%28diagnosis+OR+prognosis%29&rank=1>

University clinic, TOURS

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302573?term=placenta+AND+%28diagnosis+OR+prognosis%29&rank=8>

Appendix G: Liste der ausgeschlossenen Volltexte

Primärstudien

Abbasi, S., et al., Role of clinical and ultrasound findings in the diagnosis of retained products of conception. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. 32(5): p. 704-7.

Abdel Moniem, A.M., et al., Accuracy of three-dimensional multislice view doppler in diagnosis of morbid adherent placenta. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*, 2015. 16(3): p. 126-136.

Adeyomoye, A.A., et al., Comparison of the accuracy of trans-abdominal sonography (TAS) and transperineal sonography (TPS) in the diagnosis of Placenta Praevia. *The Nigerian postgraduate medical journal*, 2006. 13(1): p. 21-5.

Aitken, K., et al., MRI Significantly Improves Disease Staging to Direct Surgical Planning for Abnormal Invasive Placentation: A Single Centre Experience. *J Obstet Gynaecol Can*, 2016. 38(3): p. 246-251 e1.

Alamo, L., et al., Detection of suspected placental invasion by MRI: Do the results depend on observer' experience? *European Journal of Radiology*, 2013. 82(2): p. e51-e57.

Alchalabi, H., et al., Morbidly adherent placenta previa in current practice: Prediction and maternal morbidity in a series of 23 women who underwent hysterectomy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2014. 27(17): p. 1734-1737.

Algebally, A.M., et al., The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa with abnormal placentation. *Pol J Radiol*, 2014. 79: p. 409-16.

Ananth, C.V., J.C. Smulian, and A.M. Vintzileos, The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the United States, 1989 through 1997. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2003. 188(5): p. 1299-1304 6p.

Archibong, E.I. and E.S.M. Ahmed, Risk factors, maternal and neonatal outcome in major placenta previa: A prospective study. *Annals of Saudi medicine*, 2001. 21(3-4): p. 245-247.

Armstrong, C.A., et al., Is placenta accreta catching up with us? *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004. 44(3): p. 210-213.

Bauwens, J., et al., Placenta accreta: Can prenatal diagnosis be performed? *Ultrasound and MRI interests. about 27 cases. Gynecologie Obstetrique Fertilité*, 2014. 42(5): p. 306-311.

Berkley, E.M. and A.Z. Abuhamad, Prenatal diagnosis of placenta accreta: is sonography all we need? *J Ultrasound Med*, 2013. 32(8): p. 1345-50.

Blouin, D. and C. Rioux, Routine third trimester control ultrasound examination for low-lying or marginal placentas diagnosed at mid-pregnancy: is this indicated? *J Obstet Gynaecol Can*, 2012. 34(5): p. 425-8.

Bowie, J.D., et al., Accuracy of placental localization by ultrasound. *Radiology*, 1978. 128(1): p. 177-80.

- Bricker, L., J.P. Neilson, and T. Dowswell, Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008(4).
- Buetow, M.P., Sonography of placenta percreta during the first trimester. *American Journal of Roentgenology*, 2002. 179(2): p. 535.
- Cali, G., et al., Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 41(4): p. 406-12.
- Cao, M.M., et al., MRI features of placenta accreta. *Chinese Journal of Radiology (China)*, 2012. 46(7): p. 629-632.
- Chen, C.M. and J. Zhang, Prenatal MRI diagnosis of placental invasion. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2011. 27(8): p. 1655-1658.
- Chen, X., et al., MRI features of placenta percreta. *Chinese Journal of Radiology (China)*, 2015. 49(11): p. 833-837.
- Chen, Y.F., et al., Exaggerated placenta site in placenta previa: An imaging differential diagnosis of placenta accreta, placental site trophoblastic tumor and molar pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012. 51(3): p. 440-442.
- Cho, H.Y., et al., Diagnosis of Placenta Accreta by Uterine Artery Doppler Velocimetry in Patients With Placenta Previa. *J Ultrasound Med*, 2015. 34(9): p. 1571-5.
- Chou, M.M., E.S.C. Ho, and Y.H. Lee, Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2000. 15(1): p. 28-35.
- Chou, M.M., J.J. Tseng, and E.S. Ho, The application of three-dimensional color power Doppler ultrasound in the depiction of abnormal uteroplacental angioarchitecture in placenta previa percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2002. 19(6): p. 625-7.
- Chou, M.M., J.J. Tseng, and E.S. Ho, Usefulness of gray-scale ultrasound and complementary color Doppler ultrasound in the prenatal diagnosis of placenta previa accreta. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(4): p. 1349; author reply 1350.
- Chou, M.M., et al., Sonographic appearance of tornado blood flow in placenta previa accreta/increta. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2001. 17(4): p. 362-363.
- Comstock, C.H., et al., Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004. 190(4): p. 1135-1140 6p.
- Desai, N., et al., Elevated first trimester PAPP-A is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenatal diagnosis*, 2014. 34(2): p. 159-162.
- DiGiacinto, D. and A. Hildebrand, Placenta accreta. *Radiologic Technology*, 2006. 78(2): p. 165-168 4p.
- Dreux, S., et al., Second-trimester maternal serum markers and placenta accreta. *Prenat Diagn*, 2012. 32(10): p. 1010-2.

- Dudenhause, J.W., et al., Placenta pathology: Disorders of placental location, placental implantation and cord insertion. *Ultraschall in der Medizin*, 2008. 29(1): p. 4-23.
- Elhawary, T.M., N.L. Dabees, and M.A. Youssef, Diagnostic value of ultrasonography and magnetic resonance imaging in pregnant women at risk for placenta accreta. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013. 26(14): p. 1443-1449 7p.
- Esakoff, T.F., et al., Diagnosis and morbidity of placenta accreta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011. 37(3): p. 324-7.
- Finberg, H.J. and J.W. Williams, Placenta accreta: Prospective sonographic diagnosis in patients with placenta previa and prior cesarean section. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 1992. 11(7): p. 333-343.
- Giambattista, E., et al., Predicting factors for emergency peripartum hysterectomy in women with placenta previa. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 285(4): p. 901-6.
- Hamisa, M., et al., Role of Doppler US and MRI in diagnosis of placenta accreta. *Alexandria Journal of Medicine*, 2015. 51(3): p. 225-230.
- Hasegawa, J., et al., Predisposing factors for massive hemorrhage during Cesarean section in patients with placenta previa. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2009. 34(1): p. 80-84.
- Heer, I.M., S. Muller-Egloff, and A. Strauss, Placenta praevia--comparison of four sonographic modalities. *Ultraschall Med*, 2006. 27(4): p. 355-9.
- Japaraj, R.P., T.S. Mimin, and K. Mukudan, Antenatal diagnosis of placenta previa accreta in patients with previous cesarean scar. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, 2007. 33(4): p. 431-437 7p.
- Jaraquemada, J.M.P., et al., Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta...Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschke K, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006;108:573-81. *Obstetrics & Gynecology*, 2007. 109(1): p. 203-203 1p.
- Jiang, K.M., et al., Prenatal MRI and pathological features of placental invasion. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2013. 29(6): p. 1002-1005.
- Kayem, G., C. Deneux-Tharaux, and L. Sentilhes, PACCRETA: Clinical situations at high risk of Placenta ACCRETA/Percreta: Impact of diagnostic methods and management on maternal morbidity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2013. 92(4): p. 476-482.
- Kumar, I., et al., Invasive placental disorders: a prospective US and MRI comparative analysis. *Acta Radiol*, 2016.
- Lam, G., J. Kuller, and M. McMahon, Use of magnetic resonance imaging and ultrasound in the antenatal diagnosis of placenta accreta. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2002. 9(1): p. 37-40.
- Lauria, M.R., et al., The use of second-trimester transvaginal sonography to predict placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1996. 8(5): p. 337-40.

- Lax, A., et al., The value of specific MRI features in the evaluation of suspected placental invasion. *Magnetic Resonance Imaging*, 2007. 25(1): p. 87-93.
- Leerentveld, R.A., et al., Accuracy and safety of transvaginal sonographic placental localization. *Obstet Gynecol*, 1990. 76(5 Pt 1): p. 759-62.
- Lerner, J.P., S. Deane, and I.E. Timor-Tritsch, Characterization of placenta accreta using transvaginal sonography and color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995. 5(3): p. 198-201.
- Levine, D., et al., Placenta accreta: Evaluation with color Doppler US, power Doppler US, and MR imaging. *Radiology*, 1997. 205(3): p. 773-776.
- Maher, M.A., A. Abdelaziz, and M.F. Bazeed, Diagnostic accuracy of ultrasound and MRI in the prenatal diagnosis of placenta accreta. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2013. 92(9): p. 1017-1022.
- Mansour, S.M. and W.M. Elkhyat, Placenta previa - Accreta: Do we need MR imaging? *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2011. 42(3-4): p. 433-442.
- Martinez, M., Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2006. 85(3): p. 377; author reply 378-9.
- Megier, P., V. Gorin, and A. Desroches, [Ultrasonography of placenta previa at the third trimester of pregnancy: research for signs of placenta accreta/percreta and vasa previa. Prospective color and pulsed Doppler ultrasonography study of 45 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1999. 28(3): p. 239-44.
- Moodley, J., N.F. Ngambu, and P. Corr, Imaging techniques to identify morbidly adherent placenta praevia: A prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004. 24(7): p. 742-744.
- Naghshineh, E., E. Khorvash, and S. Kamali, A comparison of cell-free placental messenger ribonucleic acid and color Doppler ultrasound for the prediction of placental invasion in patients with placenta accreta. *Adv Biomed Res*, 2015. 4: p. 31.
- N'Guessan, K., et al., [Placenta praevia: maternal and featal prognosis in University Hospital of Cocody (Abidjan-Cote d'Ivoire)]. *Mali Med*, 2009. 24(2): p. 57-9.
- Noda, Y., et al., Prenatal MR imaging diagnosis of placental invasion. *Abdominal Imaging*, 2015. 40(5): p. 1273-1278.
- Oyelese, Y. and J.C. Smulian, Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 107(4): p. 927-941 15p.
- Palacios Jaraquemada, J.M. and C. Bruno, Gadolinium-enhanced MR imaging in the differential diagnosis of placenta accreta and placenta percreta. *Radiology*, 2000. 216(2): p. 610-1.
- Palacios Jaraquemada, J.M. and C.H. Bruno, Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: Surgical correlation of new findings. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2005. 84(8): p. 716-724.

Peker, N., et al., Assessment of total placenta previa by magnetic resonance imaging and ultrasonography to detect placenta accreta and its variants. *Ginekol Pol*, 2013. 84(3): p. 186-92.

Philip S, L., et al., Utility of ultrasound and MRI in prenatal diagnosis of placenta accreta: A pilot study. *American Journal of Roentgenology*, 2011. 197(6): p. 1506-1513.

Pilloni, E., et al., Accuracy of ultrasound in antenatal diagnosis of placental attachment disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016. 47(3): p. 302-7.

Pongroj paw, D., et al., Prenatal diagnosis of placenta accreta by colour doppler ultrasonography: 5-year review. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 2014. 97((Pongroj paw D., pongroj paw@gmail.com; Chanthasenanont A.; Nanthakomon T.; Suwannarurk K.) Maternal Fetal Medicine Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, Thammasat University, Pathumthani, Thailand): p. S171-S174.

Rahim, N., T. Rehana, and A. Ara, Risk factors associated with major placenta previa. *Journal of Medical Sciences (Peshawar)*, 2014. 22(2): p. 63-65.

Rahimi-Sharba f, F., et al., Ultrasound detection of placenta accreta in the first trimester of pregnancy. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2014. 12(6): p. 421-426.

Rezk, M.A.A. and M. Shawky, Grey-scale and colour Doppler ultrasound versus magnetic resonance imaging for the prenatal diagnosis of placenta accreta. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2016. 29(2): p. 218-223.

Sanderson, D.A. and P.J.D. Milton, The effectiveness of ultrasound screening at 18-20 weeks gestational age for prediction of placenta praevia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1991. 11(5): p. 320-323.

Satija, B., et al. (2015) *Indian journal of radiology & imaging*, 464-70 DOI: 10.4103/0971-3026.169456.

Shawky, M., E. AbouBieh, and A. Masood, Gray scale and Doppler ultrasound in placenta accreta: Optimization of ultrasound signs. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 2016((Shawky M.) Department of Radiodiagnosis, Faculty of Medicine, Menoufia University, Egypt).

Shi, H., P. Pi, and Y. Ding, [Diagnosis of placenta previa accreta by two dimensional ultrasonography and color doppler in patients with cesarean section]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012. 37(9): p. 939-43.

Shih, J.C., et al., Role of three-dimensional power Doppler in the antenatal diagnosis of placenta accreta: Comparison with gray-scale and color Doppler techniques. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2009. 33(2): p. 193-203.

Stirnemann, J.J., et al., Screening for placenta accreta at 11-14 weeks of gestation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2011. 205(6): p. 547.e1-6 1p.

Sumigama, S., et al., Placenta previa increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, 2007. 33(5): p. 606-611 6p.

Taipale, P., V. Hillesmaa, and P. Ylöstalo, Transvaginal ultrasonography at 18-23 weeks in predicting placenta previa at delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 1998. 12(6): p. 422-425.

Taipale, P., et al., Prenatal diagnosis of placenta accreta and percreta with ultrasonography, color Doppler, and magnetic resonance imaging. *Obstetrics & Gynecology*, 2004. 104(3): p. 537-540 4p.

Tanaka, Y.O., et al., High temporal resolution dynamic contrast MRI in a high risk group for placenta accreta. *Magnetic Resonance Imaging*, 2001. 19(5): p. 635-642.

Tanimura, K., et al. (2015) Prediction of adherent placenta in pregnancy with placenta previa using ultrasonography and magnetic resonance imaging. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 41-4 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.017.

Ueno, Y., et al., Evaluation of interobserver variability and diagnostic performance of developed MRI-based radiological scoring system for invasive placenta previa. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2016((Ueno Y., yoshio@med.kobe-u.ac.jp; Maeda T.; Tanaka U.; Kitajima K.; Suenaga Y.; Takahashi S.; Sugimura K.) Department of Radiology Kobe University Graduate School of Medicine Kobe Japan).

Underhill, R.A., Diagnosis of placenta praevia by ultrasound. *Midwife Health Visit*, 1974. 10(11): p. 346-50.

Woodring, T.C., et al., Prediction of placenta accreta by ultrasonography and color Doppler imaging. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2011. 24(1): p. 118-121 4p.

Yang, J.I., et al., Sonographic findings of placental lacunae and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior Cesarean section. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2006. 28(2): p. 178-182.

Yoon, S.Y., et al., A combined ultrasound and clinical scoring model for the prediction of peripartum complications in pregnancies complicated by placenta previa. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 2014. 180: p. 111-5.

Yu, M., et al., Diagnosis and treatment of placenta accreta in the second trimester of pregnancy. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2010. 32(5): p. 501-504.

Zelop, C.C., et al., Second trimester sonographically diagnosed placenta previa: Prediction of persistent previa at birth. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 1994. 44(3): p. 207-210.

Zhang, L., et al., [Value of prenatal diagnosis of placenta previa with placenta increta by transabdominal color Doppler ultrasound]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2006. 41(12): p. 799-802.

Zlatnik, M.G., et al., When should women with placenta previa be delivered? A decision analysis. *Journal of Reproductive Medicine*, 2010. 55(9-10): p. 373-381 9p.

Reviews

D'Antonio, F., et al. (2013). "Prenatal identification of invasive placentation using ultrasound: systematic review and meta-analysis." Ultrasound Obstet Gynecol **42**(5): 509-517.

D'Antonio, F., et al. (2014). "Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis." Ultrasound Obstet Gynecol **44**(1): 8-16.

Meng, X., et al. (2013). "Comparing the diagnostic value of ultrasound and magnetic resonance imaging for placenta accreta: A systematic review and meta-analysis." Ultrasound in Medicine and Biology **39**(11): 1958-1965.

Rahaim, N. S. A. and E. H. Whitby (2015). "The MRI features of placental adhesion disorder and their diagnostic significance: Systematic review." Clinical Radiology **70**(9): 917-925.

Referenzen

1. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000097.
2. WHO. *List of Member States by WHO Region and Mortality Stratum*. 2016 [cited 2016 07.06.2016]; Available from: http://www.who.int/choice/demography/mortality_strata/en/.
3. Fletcher RH, F.S., Wagner EH, Haerting J., *Klinische Epidemiologie : Grundlagen und Anwendung*. Deutschsprachige Ausg. 2. Aufl. . 2007, Hans Huber Verlag GmbH, 2007.
4. Higgins, J., Green, S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
5. ÄZQ. *Klinische Studie*. 2015 09.06.2016]; Available from: <http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/leitlinien-glossar/glossar/klinische-studie>.
6. McGowan, J., et al., *PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement*. J Clin Epidemiol, 2016. **75**: p. 40-6.
7. Whiting, P.F., et al., *Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies*. Annals of Internal Medicine, 2011. **155**(8): p. 529-536.
8. Hayden, J.A., et al., *Assessing bias in studies of prognostic factors*. Ann Intern Med, 2013. **158**(4): p. 280-6.
9. Merlin, T., et al., *THE "LINKED EVIDENCE APPROACH" TO ASSESS MEDICAL TESTS: A CRITICAL ANALYSIS*. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 2013. **29**(3): p. 343-350.
10. Bowman, Z.S., et al., *Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accreta*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2014. **211**(2): p. 177.e1-7 1p.
11. Bowman, Z.S., et al. *Interobserver variability of sonography for prediction of placenta accreta*. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine, 2014. 2153-8 DOI: 10.7863/ultra.33.12.2153.
12. Rac, M.W., et al., *Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester*. J Ultrasound Med, 2016. **35**(2): p. 263-9.
13. Rac, M.W.F., et al., *Ultrasound predictors of placental invasion: the Placenta Accreta Index*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015. **212**(3): p. 343.e1-7 1p.
14. Rac, M.W.F., et al., *Placenta accreta and vaginal bleeding according to gestational age at delivery*. Obstetrics & Gynecology, 2015. **125**(4): p. 808-813 6p.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Caesarean section*. 2011 17.05.2016]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg132>.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Placenta Praevia, Placenta Praevia Accreta and Vasa Praevia: Diagnosis and Management*. 2011 17.05.2016].
17. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). *Birth after Previous Caesarean Birth*. 2015 17.05.2016]; Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg45/>.
18. Warshak, C.R., et al., *Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta*. Obstetrics & Gynecology, 2006. **108**(3 part 1): p. 573-581 9p.
19. Chalubinski, K.M., et al., *Prenatal sonography can predict degree of placental invasion*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **42**(5): p. 518-24.
20. Collins, S.L., et al., *Three-Dimensional Power Doppler Ultrasonography for Diagnosing Abnormally Invasive Placenta and Quantifying the Risk*. Obstet Gynecol, 2015. **126**(3): p. 645-53.
21. Dwyer, B.K., et al., *Prenatal diagnosis of placenta accreta: Sonography or magnetic resonance imaging?* Journal of Ultrasound in Medicine, 2008. **27**(9): p. 1275-1281.
22. Masselli, G., et al., *Magnetic resonance imaging in the evaluation of placental adhesive disorders: Correlation with color Doppler ultrasound*. European Radiology, 2008. **18**(6): p. 1292-1299.

23. Riteau, A.S., et al., *Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta*. PLoS ONE, 2014. **9**(4).
24. Daney De Marcillac, F., et al., *Accuracy of placenta accreta prenatal diagnosis by ultrasound and MRI in a high-risk population*. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 2016. **45**(2): p. 198-206.
25. Wong, H.S., et al., *Evaluation of sonographic diagnostic criteria for placenta accreta*. Journal of Clinical Ultrasound, 2008. **36**(9): p. 551-559.
26. Harbord, R.M., et al., *An empirical comparison of methods for meta-analysis of diagnostic accuracy showed hierarchical models are necessary*. J Clin Epidemiol, 2008. **61**(11): p. 1095-103.
27. Chantraine, F., et al., *Prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta reduces maternal peripartum hemorrhage and morbidity*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2013. **92**(4): p. 439-444.
28. Clouqueur, E., et al., *Placenta accreta: Diagnosis and management in a French high-level maternity*. Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction, 2008. **37**(5): p. 499-504.
29. Hall, T., et al., *Prenatal sonographic diagnosis of placenta accreta--impact on maternal and neonatal outcomes*. J Clin Ultrasound, 2014. **42**(8): p. 449-55.
30. Sofiah, S. and L.Y.C. Fung, *Placenta accreta: Clinical risk factors, accuracy of antenatal diagnosis and effect on pregnancy outcome*. Medical Journal of Malaysia, 2009. **64**(4): p. 298-302.
31. Tikkanen, M., et al., *Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2011. **90**(10): p. 1140-1146.
32. Wong, H.S., et al., *The maternal outcome in placenta accreta: The significance of antenatal diagnosis and non-separation of placenta at delivery*. New Zealand Medical Journal, 2008. **121**(1277): p. 30-38.
33. Iorio, A., et al., *Use of GRADE for assessment of evidence about prognosis: rating confidence in estimates of event rates in broad categories of patients*. Bmj, 2015. **350**: p. h870.
34. Silver, R.M., et al., *Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries*. Obstet Gynecol, 2006. **107**(6): p. 1226-32.
35. Fitzpatrick, K.E., et al., *Incidence and risk factors for placenta accreta/increta/percreta in the UK: a national case-control study*. PLoS One, 2012. **7**(12): p. e52893.

Versions-Nummer: 1.1

Erstveröffentlichung: 06/2020

Nächste Überprüfung geplant: 06/2023

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online