



Geburtseinleitung

**Helfen nicht medikamentöse Verfahren wie
Rizinusöl oder Akupunktur?**

THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL

Projekt: T23-01

Version: 1.0

Stand: 13.11.2023

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Geburtseinleitung: Helfen nicht medikamentöse Verfahren wie Rizinusöl oder Akupunktur?

Projektnummer

T23-01

Beginn der Bearbeitung

22.06.2023

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Andrea Villmar, Institut für Hebammenwissenschaft, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln der Universität zu Köln, Köln
- Jana Boes, Institut für Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln der Universität zu Köln, Köln
- Sascha Köpke, Institut für Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln der Universität zu Köln, Köln
- Dirk Müller, Institut für Gesundheitsökonomie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln der Universität zu Köln, Köln
- Marion Danner, DARUM Marion Danner & Anne Rummer GbR, Köln
- Daniel Schäfer, Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln der Universität zu Köln, Köln
- Matthias Diefenbacher, Heidelberg
- Michael Mallmann, Kliniken der Stadt Köln, Köln
- Nicola H. Bauer, Institut für Hebammenwissenschaft, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln der Universität zu Köln, Köln

Schlagwörter

Geburt – eingeleitete, Nichtmedikamentöse Verfahren, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords

Labor – Induced, Non-Medicinal Methods, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....	8
1.2 Medizinischer Hintergrund.....	8
1.3 Versorgungssituation	13
1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden	14
2 Fragestellungen	15
3 Projektverlauf.....	16
4 Methoden.....	17
4.1 Nutzenbewertung.....	17
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	17
4.1.1.1 Population.....	17
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	17
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	17
4.1.1.4 Studientypen.....	18
4.1.1.5 Studiendauer.....	19
4.1.1.6 Publikationssprache	19
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	19
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	20
4.1.2 Informationsbeschaffung	20
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	20
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	21
4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	22
4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	23
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	23
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien	23
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	24
4.1.3.3 Metaanalysen.....	25
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen.....	26

4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	26
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	27
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	28
4.2.1	Interventionskosten.....	28
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	28
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	28
4.2.2.1.1	Studientypen	28
4.2.2.1.2	Publikationssprache	28
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug	28
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	28
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung	29
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	29
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	29
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	30
4.3	Ethische und soziale Aspekte	30
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer und sozialer Implikationen	30
4.3.2	Informationsbeschaffung	30
4.3.3	Informationsaufbereitung	31
4.4	Rechtliche und organisatorische Aspekte	32
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	32
4.4.2	Informationsbeschaffung	32
4.4.3	Informationsaufbereitung	33
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung.....	33
5	Literatur.....	35
Anhang A	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Auswahl von Verfahren zur Geburtseinleitung nach [5,8] (Eigene Darstellung)	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	27
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung.....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ET	errechneter Geburtstermin
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HgE	hebammengeleitete Einrichtung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICU	Neonatal intensive care unit
p. p.	post partum
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSW	Schwangerschaftswoche
SÜ	systematische Übersicht
TCM	traditionelle chinesische Medizin

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Vorschläge für diese ThemenCheck-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von ThemenCheck-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG veröffentlicht.

Die ThemenCheck-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der ThemenCheck-Bericht über die Website des IQWiG (www.iqwig.de) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse mit dem Titel „ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Der physiologische Geburtsbeginn findet nach aktuellen Erkenntnissen zwischen der 37+0 und 41+6 Schwangerschaftswoche (SSW) statt. Kinder, die vor 37+0 SSW geboren werden, werden als Frühgeborene bezeichnet. Der Zeitraum ab dem errechneten Geburtstermin (ET) bei 40+0 bis 41+6 SSW wird als Terminüberschreitung titulierte. Eine Übertragung beginnt ab 42+0 SSW [1]. Nicht jede Geburt beginnt jedoch spontan von alleine. Da mit steigendem Gestationsalter das absolut gesehene niedrige Risiko bezüglich der Mortalität und der Morbidität stetig zunimmt [2-4], kann entsprechend der Empfehlungen aus der deutschen S2k-Leitlinie „Geburtseinleitung“ ab 41+0 SSW eine Geburtseinleitung angeboten, sollte ab 41+3 SSW empfohlen und soll ab 42+0 SSW dringend empfohlen werden [5]. Zudem gibt es weitere Indikationen, die eine Geburtseinleitung – auch schon zu einem früheren Zeitpunkt ab 37+0 SSW – erfordern, wie beispielsweise ein vorzeitiger Blasensprung. Je nach Einleitungsgrund variiert die Dringlichkeit der Geburt und somit auch die zu tolerierende Dauer der Einleitung

[6]. Dies kann einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Wahl der Einleitungsmethode haben. Im Jahr 2021 wurden ca. 21 % der Geburten in Deutschland eingeleitet [7]. Die eingesetzten Verfahren werden in der Publikation nicht differenziert dargestellt. Es ist davon auszugehen, dass nur medikamentöse Verfahren und mechanische Methoden in die Statistik einfließen.

Alle Einleitungsmethoden haben zum Ziel, eine eventuell notwendige Reifung des Gebärmutterhalses (Zervix) zu bewirken und gleichzeitig oder im Anschluss körpereigene Wehen auszulösen. Bei Ausbleiben der notwendigen Wirkung müssen die angewendeten Verfahren ggf. wiederholt oder verstärkt oder das Verfahren geändert werden. Die Wirksamkeit der Einleitungsmethoden steht im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Geburtseinleitung, der Art der Medikamente, Dosis, Applikationsform, Zustand der Zervix oder Parität. Unabhängig davon ist es generell schwierig zu prognostizieren, ob das bzw. die gewählten Verfahren erfolgreich sind und die Geburt des Kindes tatsächlich auslösen. Dies gilt auch für die Anzahl der wiederholten Anwendungen von Verfahren und dem zu erwartenden Zeitraum bis der tatsächliche Geburtsbeginn eintritt.

Neben den gängigen medikamentösen Verfahren zur Geburtseinleitung wie Prostaglandin und Oxytocin, die klinisch eingesetzt werden, sind international unterschiedlichste mechanische und nicht medikamentöse Verfahren der Geburtseinleitung etabliert. Darreichungsformen, Konzentrationen, Intervalle der Verabreichungen und Anwendungen sind sehr heterogen bzw. nicht standardisiert. Der vorliegende Bericht beschränkt sich deshalb auf die sechs national und international gängigsten Methoden.

In der Regel werden nicht medikamentöse Verfahren zur Geburtseinleitung nur bei physiologischen Geburten (Einling, Schädellage, SSW 37+0 bis 42+0, gesunde Mutter, gesundes Kind) eingesetzt. Gründe dafür sind u. a. die nicht kalkulierbare Zeit bis die Wirkung der Einleitungsmaßnahme einsetzt (Beginn Wehentätigkeit, Geburtsbeginn) und nicht ausreichende Evidenz zu den nicht medikamentösen Verfahren. Eine Übersicht ausgewählter Verfahren gibt Tabelle 1:

Tabelle 1: Auswahl von Verfahren zur Geburtseinleitung nach [5,8] (Eigene Darstellung)

Medikamentöse Verfahren	Mechanische Methoden	Nicht medikamentöse Verfahren
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oxytocin ▪ Misoprostol (Prostaglandin E1-Analogen) ▪ Dinoproston (Prostaglandin E2) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ballonkatheter ▪ Zervixdilatation ▪ Eipollösung ▪ Amniotomie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Rizinusöl („Wehencocktail“ mit und ohne Alkohol) ▪ Vaginal: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Nelkenöl ▫ Nachtkerzenöl ▪ Akupunktur / Akupressur ▪ Mamillenstimulation^a ▪ Geschlechtsverkehr^a
<p>a. Der Unterschied zu den mechanischen Methoden ist, dass Mamillenstimulation und Geschlechtsverkehr nicht von einem Arzt / einer Ärztin durchgeführt werden, sondern nach Beratung selbständig von Frau und/oder Partner*in. Der Wirkmechanismus ist zudem nicht rein mechanisch. Durch beide Verfahren soll eine Oxytozin-Ausschüttung angeregt werden (Mamillenstimulation oder Orgasmus) und/oder es erfolgt die Applikation natürlicher Prostaglandine an den Muttermund (Sperma).</p>		

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Verfahren zur Geburtseinleitung näher beschrieben (Substanz, Applikationsform und Wirkweise).

Medikamentöse Verfahren

Die Wirkmechanismen und Applikationsformen verschiedener medikamentöser Methoden unterscheiden sich. Bei einem nicht geburtsbereiten vaginalen Befund (unreife Zervix, noch nicht geöffneter Muttermund), d. h. der Gebärmutterhals ist weitestgehend erhalten, werden zunächst Prostaglandine oder mechanische Verfahren verwendet. Die Beurteilung der Reife des Muttermundes kann anhand des semiquantitativen Bishop-Scores erhoben werden. Prostaglandine sollen zervixreifend wirken, also den Gebärmutterhals verkürzen und den Muttermund weich machen, so dass eine (natürliche) Wehentätigkeit einsetzen kann und die Geburt beginnt. Dies geschieht dadurch, da Prostaglandine einerseits Kontraktionen im Muskelgewebe des Uterus (Gebärmutter) auslösen, andererseits bewirken sie eine Fülle von biochemischen Veränderungen im Bereich der Zervix, die klinisch zu einer Erweichung und einer Reduktion des zervikalen Widerstandes führen. Zusätzlich lösen Prostaglandine die Bildung sogenannter Gap Junctions aus. Dies sind elektronenmikroskopisch nachweisbare Zellbrücken, die für eine koordinierte Erregungsübertragung von Muskelzelle zu Muskelzelle notwendig sind. Die Wirkung der Prostaglandine ist nicht auf die Gebärmutter und die Zervix beschränkt, sondern kann auch die Muskulatur des Magen-Darm-Trakts anregen [6].

Bei der Einleitung mit einem **Prostaglandin E2-Gel (Dinoproston)** werden bei unreifer Zervix initial 2 mg, ansonsten 1 mg Gel verabreicht, mit einer neuerlichen Applikation von 1 und 2 mg nach 6 h (maximal 4 mg in 24 h). Bei reifer Zervix werden eine PGE2-haltige Tablette (Einzeldosis 3 mg Dinoproston) oder ein PGE2-haltiges Gel (Einzeldosis 1-2 mg Dinoproston) verwendet. Bei Bedarf kann diese Dosis nach 6 h jeweils einmal in 24 h wiederholt werden.

Eine weitere Applikationsform stellt ein Vaginalinsert dar, welches 10 mg Dinoproston enthält. Dieses gibt über einen Zeitraum von 24 h jeweils 0,3 mg/h ab. Durch das Vaginalinsert fällt die wiederholte vaginale Applikation weg. Zudem wird eine kontinuierliche Verabreichung einer geringen Dosis Dinoproston ermöglicht [6].

Prostaglandin E1-Analoga (Misoprostol) ist ein synthetisches Prostaglandin E1-Analogon. Misoprostol ist das am häufigsten eingesetzte Prostaglandin Präparat und kann sowohl vaginal (25 µg) als auch oral (25 µg oder 50 µg) verabreicht werden. Die orale Gabe ist üblich. Üblicherweise erfolgt die Geburtseinleitung mit einer Dosis von 25 µg oder 50 µg oral. Misoprostol hat eine kurze Halbwertszeit, so dass die Tablettengabe 4-stündlich wiederholt werden muss [6].

Nebenwirkung einer Prostaglandingabe kann eine uterine Überstimulation sein. Dies gilt für alle Verfahren, die die Wirkweise von Prostaglandinen nutzen (auch Rizinusöl) [6].

Bei einem spontanen Geburtsbeginn schüttet der Körper der Gebärenden selbst das Hormon Oxytocin aus. **Oxytocin** als Medikament wird allgemein zur Unterstützung bzw. Verstärkung des körpereigenen Oxytocins eingesetzt, wenn während des Geburtsvorgangs eine Wehenschwäche diagnostiziert wird oder ein Geburtsstillstand eintritt. Zudem wird es bei einem geburtsreifen Zervixbefund, nach oder ohne Prostaglandingabe, als Wehenmittel eingesetzt. Möglich ist ebenfalls eine Oxytocingabe in Kombination mit einer Amniotomie (Fruchtblaseneröffnung). Oxytocin wird als kontrollierte Infusion über die Armvene mittels Tropfenzähler oder Infusionspumpe verabreicht. Die verabreichte Dosis kann je nach Wehentätigkeit (zu häufig oder zu selten) angepasst werden [6].

Mechanische Verfahren

Auch wenn die genauen Wirkmechanismen der mechanischen Geburtseinleitungsmethoden nicht schlussendlich erforscht sind, so wirken alle diese Verfahren vermutlich zu mindestens teilweise durch die Freisetzung endogener Prostaglandine im Gebärmutterhals.

Zervixdilatoren wie beispielsweise **Dilapan Stäbchen** bestehen aus einem Hydrogel, welches nach Einlage in den Gebärmutterhals Flüssigkeit aus dem Gebärmutterhals aufnimmt und dadurch aufquillt. Dies führt durch endogene Prostaglandinfreisetzung zu einer Eröffnung und Erweichung des Gebärmutterhalses und konsekutiv zu Wehentätigkeit. Da das Präparat keine pharmakologisch wirksamen Substanzen enthält, sind Überstimulationen selten. Die Einlage erfolgt für 12-24 h [9].

Ein ähnliches Wirkprinzip hat der **Ballonkatheter**. Der Ballonkatheter wird im Rahmen einer vaginalen Untersuchung durch die Zervix in den Bereich des unteren Eipols gebracht und mit Kochsalz gefüllt. Dies soll neben der endogenen Prostaglandinausschüttung durch die Ablösung des unteren Eipols zu einer gewissen Weitung (Dilatation) der Zervix im Bereich des

inneren Muttermundes führen. Der Katheter liegt üblicherweise 12-24 h. Als Ballonkatheter können ein Foley-Katheter Charr 18 mit dem entsprechenden Ballonvolumen verwendet werden oder ein Dopplerballonkatheter, bei welchem zusätzlich zum inneren Ballon ein zweiter Ballon am äußeren Muttermund platziert wird und so die Zervix von beiden Seiten mit einem gewissen Druck langsam dilatiert wird [6].

Bei der **Eipollösung** wird während einer vaginalen Untersuchung mit dem untersuchenden Finger in die Zervix eingegangen und mit Hilfe einer kreisenden Bewegung die Membran der Fruchtblase am unteren Eipol abgelöst. Dieses Vorgehen kann als schmerzhaft empfunden werden [6].

Die künstliche **Amniotomie** folgt der Beobachtung, dass ein Blasensprung ein Reiz für die Gebärmutter darstellt, Wehen zu entwickeln. Auch hier ist der genaue Wirkmechanismus unbekannt. Bei dem Verfahren geht die untersuchende Person mit einem Finger durch den Gebärmutterhals und eröffnet die Fruchtblase. Hierfür muss der Muttermund eine gewisse Reife aufweisen, da das Verfahren technisch bei einem vollständig unreifen Muttermund schwierig bzw. unmöglich durchzuführen ist [6].

Nicht medikamentöse Verfahren

Rizinusöl kann in Form eines so genannten Wehencocktails oral eingenommen werden. Die Zusammensetzung des Wehencocktails variiert. Letztlich wird Rizinusöl mit weiteren Zutaten gemischt, so dass das Öl emulgiert und leichter einzunehmen ist. Dabei wird auch der unangenehm empfundene Geschmack abgemildert. Hierbei wird beispielsweise Aprikosensaft mit Rizinusöl gemischt. Die Wirkung ist auf Rizinolsäure zurückzuführen. Rizinolsäure soll an Prostaglandin EP³ Rezeptoren auf der Gebärmuttermuskulatur binden und hiermit zu Kontraktionen führen [10].

Nelkenöl soll eine tonisierende Wirkung auf den Uterus haben. Es kann in Form eines getränkten Tampons vaginal appliziert werden. So wurden in einer deutschen Studie beispielsweise fünf Tropfen einer Ölmischung (50 Tropfen Nelkenblätteröl und 30 ml Mandelöl als Basisöl) verwendet. Dieses Prozedere wurde alle sechs Stunden wiederholt, so dass bis zu drei Tampons an einem Tag verabreicht wurden [11].

Nachtkerzenöl enthält essentielle Omega-6-Fettsäuren und Gamma-Linolensäure, die als Wirkstoff des Nachtkerzenöls gelten und eine Vorstufe der Prostaglandine E1 und E2 sind [12].

Akupunktur wird seit mehr als 2000 Jahren in China und Japan angewendet. Die Diagnose und Behandlung, die von der traditionellen chinesischen Medizin (TCM) angewandt wird, ist von den Medizinsystemen und der Philosophie des alten China beeinflusst. Bei der Akupunktur werden feine Nadeln an bestimmten Punkten des Körpers in die Haut und das darunter liegende Gewebe eingestochen. Bei der **Akupressur** werden dieselben Punkte wie bei der

Akupunktur verwendet, jedoch wird anstelle des Einstichs einer Nadel ein manueller Druck auf diese Punkte ausgeübt, in der Regel mit dem Finger oder dem Daumen. Die Akupunkturbehandlung setzt sich zusammen aus Aspekten der Nadelung (Wahl der Punkte und der Nadelungstechniken), spezifischen Komponenten, die sich auf die Art der Diagnose und der Behandlung beziehen, und allgemeinen, nicht akupunkturspezifischen Komponenten der Nadelung wie Überzeugung, Zeit und Aufmerksamkeit für die zu behandelnde Person. Durch die Stimulation bestimmter Akupunkturpunkte sollen Gebärmutterkontraktionen und Wehen ausgelöst werden. Der Mechanismus, der der Akupunktur und der Akupressur zur Auslösung der Wehen zugrunde liegt, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt spekulativ, könnte aber eine Stimulation der Gebärmutter durch hormonelle Veränderungen oder durch das Nervensystem beinhalten [13].

Die **Mamillenstimulation** soll zu Kontraktionen der Gebärmutter führen, wobei der Mechanismus noch unklar ist. Sie soll den Spiegel des Hormons Oxytocin erhöhen, welches Wehen auslösen kann [14].

Der Wirkmechanismus von **Geschlechtsverkehr** zur Stimulierung von Wehen ist unklar, er könnte zum Teil auf die physische Stimulierung des unteren Gebärmutterbereiches oder auf die endogene Freisetzung von Oxytocin infolge des Orgasmus oder auf die direkte Wirkung der Prostaglandine im Sperma zurückzuführen sein [15].

Die Evidenz zur Wirksamkeit einiger dieser Methoden wurde in Deutschland bisher im Rahmen einer S2k-Leitlinienentwicklung systematisch zusammengetragen. Aufgrund der meist unzureichenden Evidenz bzw. schlechten Studienlage empfiehlt die S2k-Leitlinie Rizinusöl nur im klinischen Setting und nur im Rahmen von Studien anzuwenden. Weitere Methoden wie Nelkenöltampons, Geschlechtsverkehr, Akupunktur, Mamillenstimulation und homöopathische Verfahren werden aufgrund unzureichender Evidenz nicht zur Geburtseinleitung empfohlen und sollten laut der Leitlinie nur im Rahmen von Studien Verwendung finden [5].

Die Bewertung des Nutzens sowie weiterer Aspekte, wie ethische, gesundheitsökonomische, rechtliche, organisatorische, soziale und die Präferenzen der Frau, wurden in der bisherigen Betrachtung des Themas nicht umfassend berücksichtigt.

1.3 Versorgungssituation

2022 wurden in Deutschland 738 819 Kinder geboren [16]. Ca. 98 % der Geburten erfolgen stationär im Krankenhaus [17] und ca. 1,94 % außerklinisch [18]. Die Kaiserschnitttrate lag im Jahr 2021 bei 30,9 % [19]. Frauen in der reproduktiven Lebensphase von Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Stillzeit können nach §24d SGB V eine Betreuung durch Hebammen und/oder Ärzt*innen in Anspruch nehmen [20]. Zu den Leistungen zählen beispielsweise Schwangerenvorsorge, Geburtsvorbereitung, Geburtsbegleitung, Wochenbettbetreuung oder

Stillhilfe. Zusätzlich hat jede gesetzlich Versicherte einen Anspruch auf eine ambulante oder stationäre Entbindung (§ 24f SGB V). Entsprechend ist rein rechtlich die Wahl des Geburtsortes möglich. Geburtsorte sind das häusliche Umfeld, eine hebammengeleitete ambulante Einrichtung (Geburtshaus, Hebammenpraxis) oder ein Krankenhaus. Im Jahr 2021 verfügten schätzungsweise 611 Krankenhäuser in Deutschland über eine geburtshilfliche Abteilung [17]. Im Jahr 2022 waren deutschlandweit außerklinisch schätzungsweise 678 Hebammen in der Hausgeburtshilfe tätig und es gab 112 hebammengeleitete Einrichtungen (HgE) [18].

Der Hebammenhilfe-Vertrag zwischen den maßgeblichen Berufsverbänden der Hebammen und dem GKV-Spitzenverband regelt die Versorgung mit Hebammenhilfe nach § 134a SGB V [21]. Im Beiblatt 1 der Anlage 3 ‚Qualitätsvereinbarung‘ werden medizinisch relevante Kriterien zu Geburten im außerklinischen Umfeld beschrieben, die diese ausschließen, wie beispielsweise ein insulinpflichtiger Diabetes der Schwangeren. Ein unklarer Geburtstermin, Verdacht auf Übertragung und Terminüberschreitung zählen zu den Kriterien, die eine Geburt im außerklinischen Umfeld nicht grundsätzlich ausschließen. Jedoch erfordern diese Befunde eine gründliche Abklärung durch beispielsweise ein fachärztliches Konsil und/oder weitere fachärztliche Diagnostik (z. B. Labordiagnostik, Ultraschall), ggf. eine zusätzliche Teamentscheidung sowie eine spezielle Risikoauflärung [21]. Hebammen und Ärzt*innen sind die beiden Berufsgruppen, die geburtseinleitende Verfahren in Deutschland durchführen und/oder begleiten. Medikamentöse Verfahren benötigen eine medizinische Indikation und sind unter ärztlicher Kontrolle durchzuführen.

Im klinischen Setting erfolgt die Kostenerstattung der eingesetzten Medikamente bzw. Materialien wie Akupunkturnadeln, Öle, Katheter etc. innerhalb der entsprechenden Fallkostenpauschale der Geburt. Unabhängig von der aktuellen Durchführbarkeit besteht grundsätzlich für freiberuflich tätige Hebammen die Möglichkeit, anfallende Kosten für geburtseinleitende Maßnahmen innerhalb einer Materialpauschale abzurechnen [21]. Ärztliche Maßnahmen zu Geburtseinleitungen im ambulanten Setting sind nicht bekannt.

1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden

Der Themenvorschlagende berichtet, dass es für die Geburtseinleitung neue medikamentöse Verfahren gebe, die hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursachen würden. Er interessiert sich vor diesem Hintergrund für die Frage, ob es nicht auch bekannte nicht medikamentöse Verfahren gibt, die erfolgreich zur Geburtseinleitung eingesetzt werden können.

Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin beim IQWiG eine HTA-Fragestellung entwickelt.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit den nicht medikamentösen Verfahren Rizinusöl, Nelkenöl, Nachtkerzenöl, Akupunktur / Akupressur, Mamillenstimulation oder Geschlechtsverkehr zur Geburtseinleitung im Vergleich zu einer Behandlung mit medikamentösen Verfahren, mechanischen Verfahren, Placebo oder zu einem Vorgehen ohne Behandlung (kontrolliertes Abwarten) bei schwangeren Personen ab 18 Jahren mit einem Einling ab der 37+0 SSW mit vorzeitigem Blasensprung oder anderen Indikationen für eine Geburtseinleitung, die trotzdem einen physiologischen Verlauf erwarten lassen, oder mit Terminüberschreitung oder Übertragung,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2021 bis Juli 2022 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Geburtseinleitung: Helfen nicht medikamentöse Verfahren wie Rizinusöl oder Akupunktur?“ für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des ThemenCheck-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines ThemenCheck-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie ehemals schwangere Personen (oder ihre Angehörigen) die Geburtseinleitung erlebt haben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer notwendigen Geburtseinleitung im Rahmen einer weiteren Schwangerschaft wünschen, werden von den externen Sachverständigen Betroffene eingebunden.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen ThemenCheck-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den ThemenCheck-Bericht. Dieser wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende ThemenCheck-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemein verständliche Version (ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Bericht veröffentlicht.

4 Methoden

Dieser ThemenCheck-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [22] erstellt.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

In den ThemenCheck-Bericht werden Studien mit schwangeren Personen ab 18 Jahren mit einem Einling ab der 37+0 SSW mit vorzeitigem Blasensprung oder anderen Indikationen für eine Geburtseinleitung, die trotzdem einen physiologischen Verlauf erwarten lassen, oder mit Terminüberschreitung oder Übertragung aufgenommen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfenden Interventionen sind die Behandlung mit Rizinusöl („Wehencocktail“ mit und ohne Alkohol), Nelkenöl, Nachtkerzenöl, Akupunktur / Akupressur bzw. die nach Beratung selbstständig durchgeführte Mamillenstimulation oder Geschlechtsverkehr. Direkte Vergleiche von Prüfinterventionen werden berücksichtigt.

Ausgeschlossen werden geburtsvorbereitende Maßnahmen (z. B. geburtsvorbereitende Akupunktur, Verzehr von Datteln, sog. Louwen-Diät) sowie unterstützende Maßnahmen bei einer bereits begonnenen Geburt, bei der Verzögerungen oder ein Geburtsstillstand auftreten.

Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestehen keine Einschränkungen.

Als Vergleichsintervention kommen unter anderem medikamentöse Verfahren wie Oxytocin, Misoprostol (Prostaglandin E1-Analogon) und Dinoproston (Prostaglandin E2) infrage sowie mechanische Verfahren wie Ballonkatheter, Zervixdilatation, Eipollösung, Amniotomie und außerdem Abwarten oder Placebointerventionen.

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

Mütterliche Parameter

- Mortalität
- Morbidität, wie
 - Schmerzen

- Höhergradige Geburtsverletzungen
- Blutverlust post partal (p.p.)
- Infektion
- Fieber
- Geburtsmodus (sekundäre Sectio, vaginal-operativ, spontan)
- Zusätzlicher Einsatz medikamentöser Einleitungsverfahren
- Geburtserleben der gebärenden Person
- unerwünschte Ereignisse, wie
 - Hyperstimulation des Uterus
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kindliche Parameter

- Mortalität
- Morbidität, wie
 - APGAR nach 1, 5 und 10 Minuten
- unerwünschte Ereignisse, wie
 - Reanimationsmaßnahmen
 - Verlegung Neonatal intensive care unit (NICU)

Ergänzend werden die Dauer vom Beginn der Einleitung bis zum Geburtsbeginn (Beginn zervixwirksamer Wehen), die Geburtsdauer gesamt (Zeit vom Beginn zervixwirksamer Wehen bis zur Geburt des Kindes), der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand sowie die Erfahrungen und die Zufriedenheit der schwangeren Personen mit der Behandlung betrachtet. Die Patient*innenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden zusätzlich quasirandomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht-randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter der schwangeren Person, Parität, Schwangerschaftsalter (vor bzw. nach Geburtstermin), vorzeitiger Blasensprung ja / nein, Geburtsort klinisch ggf. Perinatallevel / ambulant, Land.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Schwangere Personen ab 18 Jahren mit Einling ab der 37+0 SSW (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit Rizinusöl, Nelkenöl, Nachtkerzenöl, Akupunktur / Akupressur, Mamillenstimulation oder Geschlechtsverkehr (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Oxytocin, Misoprostol (Prostaglandin E1-Analogon), Dinoproston (Prostaglandin E2), Ballonkatheter, Zervixdilatation, Eipollösung, Amniotomie, Abwarten oder Placebo (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp: RCTs, ggf. quasirandomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [23], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [24] oder TREND-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen schwangeren Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für schwangere Personen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen schwangerer Personen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 03.08.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE

- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials
- CINAHL
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Es ist keine zeitliche Einschränkung erfolgt. Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [26] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.1.3 Informationsbewertung und -synthese

4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden schwangeren Personen basieren, das heißt, wenn der Anteil der schwangeren Personen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter schwangerer Personen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [28]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter der schwangeren Person
- Parität
- Schwangerschaftsalter (vor oder nach Geburtstermin)
- Vorzeitiger Blasensprung ja / nein
- Geburtsort (klinisch / ambulant).

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von schwangeren Personen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [22])						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die zusätzlich mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Sofern die Prüf- oder Vergleichsintervention aus mehreren Leistungen besteht, werden alle Komponenten dargestellt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Sofern notwendig, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [29], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 2 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- ggf. Autorinnen- und Autorenanfragen
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022-Statement) [30].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [31].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Es werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen ausschließlich zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im ThemenCheck-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

4.3 Ethische und soziale Aspekte

4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer und sozialer Implikationen

Ethische und soziale Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im ThemenCheck-Bericht werden Aussagen zu ethischen und sozialen Aspekten und Argumenten der zu untersuchenden Technologie berücksichtigt.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten anhand des Hofmannschen Fragenkatalogs [32]. Anschließend wird eine orientierende Recherche zu ethischen und sozialen Aspekten in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- nationale oder regionale Register

- MEDLINE
- fachspezifische Datenbanken (ETHMED, EthXWeb, Philosopher's Index, Social Science Citation Index (SSCI))
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien: JURIS, Beckonline, Leitliniendatenbanken
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen und sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische und soziale Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen und sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische sowie soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [33].

4.3.3 Informationsaufbereitung

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragstellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [32] und für soziale Aspekte nach Mozygamba [34]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des ThemenCheck-Berichts stehen.

Soziale und soziokulturelle Aspekte im ThemenCheck-Bericht greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

4.4 Rechtliche und organisatorische Aspekte

4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Im ThemenCheck-Bericht werden Argumente bzw. Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

Entsprechende Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Für die Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Weitere Informationsquellen

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche rechtliche und / oder organisatorische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu rechtlichen und /oder organisatorischen Argumenten der zu untersuchenden Technologien erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche rechtliche oder organisatorische Argumente als Informationsquelle genutzt werden [33].

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im ThemenCheck-Bericht beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [35] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen. Wechselwirkungen auf den Einsatz im jeweiligen Setting (Klinisch/ Ambulant) werden betrachtet.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [36] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen

Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des ThemenCheck-Berichts wird ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [37].

5 Literatur

1. Schwarz C. Terminüberschreitung und Übertragung. In: Stiefel A, Brendel K, Bauer NH (Ed). Hebammenkunde: Lehrbuch für Schwangerschaft, Geburt, Wochenbett und Beruf. Stuttgart: Thieme; 2020. S. 451-456.
2. Vilchez G, Nazeer S, Kumar K et al. Risk of Expectant Management and Optimal Timing of Delivery in Low-Risk Term Pregnancies: A Population-Based Study. *Am J Perinatol* 2018; 35(3): 262-270. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1607042>.
3. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM et al. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(4): 309.e301-307. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.014>.
4. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM et al. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol* 2012; 120(1): 76-82. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825bd286>.
5. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) ÖGfGuGO, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG). Geburtseinleitung. Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (S2k, AWMF Register Nr. 015-088) [online]. 2020 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-088ladd_S2k_Geburtseinleitung_2021-04.pdf.
6. Surbek D, Husslein P, Egarter C. Geburtseinleitung. In: Schneider H, Husslein P-W, Schneider KTM (Ed). Die Geburtshilfe. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. S. 1-18.
7. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Bundesauswertung Perinatalmedizin: Geburtshilfe. 2022. URL: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2021/pmgebh/DeQS_PM-GEBH_2021_BUAW_V01_2022-06-30.pdf.
8. Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T et al. Which method is best for the induction of labour? A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2016; 20(65): 1-584. <https://dx.doi.org/10.3310/hta20650>.
9. Saad AF, Villarreal J, Eid J et al. A randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening (DILAFOL trial). *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(3): 275 e271-275 e279. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.008>.
10. Odinga T, Toghi BR, Golden SN et al. Comparative Assessment on the Ameliorative Potency of Palm Kernel Oil and Coconut Water on Castor Oil-induced Diarrhea. *Journal of Pharmacology and Toxicology* 2023; 18(2): 76-82. 76. <https://dx.doi.org/10.3923/jpt.2023.76.82>.

11. Dörken B, Frey C, Golz N. Geburtseinleitung mit Nelkenöltampons - erste Studienergebnisse. *Hebamme* 2004; 17(04): 218-219. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2004-860884>.
12. Najafi M, Loripoor M, Saghafi Z et al. The effect of vaginal evening primrose on the Bishop score of term nulliparous women. *Nursing Practice Today* 2019; 6(4): Original Article(s). <https://dx.doi.org/10.18502/npt.v6i4.1942>.
13. Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10(10): CD002962. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002962.pub4>.
14. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Breast stimulation for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2005(3): CD003392. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003392.pub2>.
15. Kavanagh J, Kelly AJ, Thomas J. Sexual intercourse for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2001. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.Cd003093>.
16. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Geburten- Daten der Lebendgeborenen, Totgeborenen, Gestorbenen und der Gestorbenen im 1. Lebensjahr 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft>.
17. Statistisches Bundesamt DESTATIS. 2.10 Entbindungen und Geburten in Krankenhäusern. In: Fachserie 12, Reihe 6.1.1, editor. *Gesundheit-Grunddaten der Krankenhäuser 2021* [online]. 2022 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/grunddaten-krankenhaeuser-2120611217004.pdf?blob=publicationFile>.
18. Gesellschaft für Qualität in der außerklinischen Geburtshilfe e.V. (QUAG e.V.) *Qualitätsbericht 2022 – Außerklinische Geburtshilfe in Deutschland* [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.quag.de/downloads/QUAG_Bericht2022.pdf.
19. Statistisches Bundesamt DESTATIS. Krankenhäuser- Krankenhausentbindungen in Deutschland [online]. 2021 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/krankenhaeuserentbindungen-kaiserschnitt.html>.
20. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Zuletzt geändert durch Artikel 9 der Verordnung vom 16. August 2023 (BGBl. 2023 I Nr.217) [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/1.html>.

21. GKV-Spitzenverband. Vertrag nach § 134a SGB V über die Versorgung mit Hebammenhilfe (Hebammenhilfe-Vertrag) [online]. 2015 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/ambulante_leistungen/hebammen_geburtshaeuser/hebammenhilfevertrag/hebammenhilfevertrag.jsp.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 03.11.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
23. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline; structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
24. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
25. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
26. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
27. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.
28. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
29. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
30. Husereau D, Drummond M, Augustovski F et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. Value Health 2022; 25(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351>.
31. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 2011 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.

32. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
33. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
34. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
35. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.
36. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). *Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
37. Wahlster P, Brereton L, Burns J et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. 2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/2.-Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
38. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 02, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [38] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Labor, Induced/
2	exp Cervical Ripening/
3	(labo?r adj3 induc*).ti,ab.
4	(cervical adj1 ripening).ti,ab.
5	or/1-4
6	exp Castor Oil/
7	exp Clove Oil/
8	exp Acupuncture/
9	exp Acupressure/
10	exp Coitus/
11	(castor or evening primrose or clove).ti,ab.
12	(acupressure* or acupuncture*).ti,ab.
13	(sexual intercourse* or coitus).ti,ab.
14	((breast or nipple) adj1 stimulation*).ti,ab.
15	or/6-14
16	and/5,15
17	cochrane database of systematic reviews.jn.
18	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
19	meta analysis.pt.
20	or/17-19
21	20 not (exp animals/ not humans.sh.)
22	and/16,21
23	22 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	Labor, Induced[mhe]
2	Cervical Ripening[mhe]
3	((labour OR labor) AND induction*)[Title] OR ((labour OR labor) AND induction*)[abs]
4	(cervical AND ripening)[Title] OR (cervical AND ripening)[abs]
5	#4 OR #3 OR #2 OR #1