

Expertenbrief No 38

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Misoprostol zur Geburtseinleitung

Autoren: R. Zimmermann, G. Drack, I. Hösli, O. Irion, D. Surbek, P. Hohlfeld

Obwohl in den meisten westlichen Ländern Misoprostol im Vergleich mit E2-Prostaglandinen aufgrund seiner besseren Wirksamkeit, eines ähnlichen Risikoprofils und eines deutlich günstigeren Preises zwar das meist verwendete Einleitungsmedikament ist, ist es in Europa bislang kaum für die Anwendung zur Geburtseinleitung oder Atonietherapie offiziell registriert worden. Diese off-label Anwendung erfordert deshalb eine korrekte Indikationsstellung, eine Aufklärungspflicht und eine engmaschige Überwachung von Mutter und Kind.

Misoprostol ist ein synthetisches Prostaglandin E1-Analog, das in der Schweiz für die Therapie von Magen- und Duodenalulcera in einer Dosierung von 800µg/d zugelassen ist. Aufgrund seiner stark kontraktiven Wirkung auf den Uterus ist es für Schwangere gem. Beipackzettel kontraindiziert (1). Die Swissmedic hat den therapeutischen Einsatz in der Geburtshilfe jedoch seit Jahren anerkannt und z.B. im Zusammenhang mit 1. Trimester-Schwangerschaftsabbrüchen Misoprostol als akzeptiertes Einleitungsmedikament zugelassen (Beipackzettel Mifegyne®; (1)). Die WHO hat Misoprostol aufgrund des guten Wirkungs-Nebenwirkungsprofils bei geburtshilflichem Einsatz, der guten Verfügbarkeit und der Haltbarkeit bei Zimmertemperatur auf die Liste der essentiellen Medikamente gesetzt (2). Misoprostol wird sowohl von der FIGO als auch von der ACOG für verschiedene Anwendungen in der Schwangerschaft und postpartal empfohlen (3-5).

Misoprostol ist in zahlreichen randomisierten Studien mit über 30'000 eingeschlossenen Schwangeren mit Prostaglandin E2 verglichen und als etwas effizienter (höhere Rate an vaginalen Geburten, geringere Sektiorate) befunden worden (6). Im Gegensatz zum Prostaglandin E2 hat es keine bronchokonstriktorische Wirkung und kann bei Patientinnen mit Asthma angewendet werden.

Unter Misoprostol werden bezüglich Nebenwirkungen etwas häufiger Polysystolie und CTG-Veränderungen beobachtet. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen wie Uterusruptur oder neonatalen Komplikationen ist jedoch nicht unterschiedlich, ausser bei vorausgegangener Sectio (erhöhtes Risiko der Uterusruptur) (12). Durch die Seltenheit solcher Ereignisse ist diese Aussage aber noch vorläufig (6,7).

Problematisch ist zur Zeit die off-label Anwendung von Misoprostol. Die Tatsache, dass trotz unzähliger Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Misoprostol (mit Ausnahme weniger Länder) keine Anwendungserweiterung für den Einsatz zur Geburtseinleitung und Atonietherapie beantragt wurde, ist nach unserer Beurteilung weitgehend emotional (das Medikament wird auch für Schwangerschaftsabbrüche verwendet) und – aus Herstellersicht - ökonomisch begründet.

Bei der Verwendung von Misoprostol entstehen nur ca. 1% der Kosten im Vergleich mit registrierten Prostaglandinen E2. Damit erfüllt Misoprostol den KVG-Grundsatz WZW (Wirksamkeit-Zweckmässigkeit-Wirtschaftlichkeit) eindeutig besser: es ist etwas wirksamer bei weitgehend identischem Risikoprofil und wesentlich besserer Wirtschaftlichkeit.

Off-label Anwendungen von Medikamenten sind in der Schweiz nicht verboten, beinhalten aber eine erhöhte Verantwortung der Ärzte und eine erhöhte Aufklärungspflicht (siehe auch Empfehlungen der SGGG, Expertenbrief Nr. 23) (9).

In der Schweiz sind durch die SAPP (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft Perinatale Pharmakologie) Bestrebungen im Gang, für Misoprostol eine Indikationserweiterung für die geburtshilfliche Anwendung zu erreichen.

Letztendlich muss daran erinnert werden, dass unabhängig vom verwendeten Medikament für Geburtseinleitungen in seltenen Fällen gravierende Nebenwirkungen für Mutter und Kind auftreten können. Die Verwendung von Kontraktionsmittel soll deshalb stationär und unter entsprechenden Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen erfolgen.

Zur Vermeidung von gravierenden Komplikationen im Rahmen von Geburtseinleitungen mit Misoprostol sind folgende Eckpunkte empfohlen:

- Es muss eine klare Indikation zum Priming bzw. zur Geburtseinleitung vorliegen.
- Bei vaginaler Verwendung von Misoprostol ist die Einzeldosis auf 25µg initial zu beschränken mit einem Intervall von 3-6h bis zur nächsten Dosis und einer maximalen Anzahl von 8 Dosen. In ausgewählten Situationen kann Misoprostol vaginal auch in einer Dosierung von 50µg alle 6h (maximal 6 Dosen) eingesetzt werden, wobei damit etwas häufiger Polysystolien und CTG-Veränderungen auftreten können.
- Alternativ kann Misoprostol oral in einer Dosierung von 20–40 µg alle 2 Stunden mit maximal 12 Dosen angewendet werden (8, 10) Vaginale und orale Verabreichungen haben vergleichbare Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile; einzelne Autoren bevorzugen tendenziell die orale Verabreichung (6,7).
- Eine stationäre Überwachung von Mutter und Kind ist zwingend. Die Klinik muss in der Lage sein, in Notsituationen eine Notsektio mit einer kurzen Entscheidungs-Entbindungszeit zu gewährleisten.
- Misoprostol ist bei Zustand nach Uterusoperation wie Sektio etc. kontraindiziert. Vorsicht ist auch am Platz bei Mehrgebärenden mit 3 oder mehr vaginalen Geburten am Termin und bei Mehrlingen, da sie per se ein erhöhtes Rupturrisiko aufweisen.
- Ist nach einem kompletten Einleitungszyklus die Geburt noch nicht in einer aktiven Phase, muss die Situation mit der Schwangeren individuell evaluiert werden (Wechsel auf eine andere Einleitungsmethode oder einen Kaiserschnitt, Ruhepause etc.).
- Die Herstellung der Präparate sollte in der korrekten Dosierung durch eine Spitalpharmazie oder Apotheke erfolgen.

Bezüglich Empfehlung zur Aufklärung der Patientin über den off-label use von Misoprostol vor einer Geburtseinleitung verweisen wir auf den Expertenbrief Nr. 23 (9). Eine umfassende Aufklärung über die Geburtseinleitung, deren Vorteile und Risiken (inkl. Uterusruptur), den off-label use von Misoprostol und mögliche Alternativen mit schriftlicher Dokumentation in der Krankengeschichte (evtl. Aufklärungsprotokoll) ist dringend zu empfehlen.

Literatur

1. Arzneimittelkompendium der Schweiz. Documed AG Basel, 2010.
2. WHO Model list of essential medicines. 16th list, March 2009 (Unedited version – 30 April 2009).
3. Weeks A and Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007. 99 Suppl 2: p. S156-9.
4. Elati A and Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG*, 2009. 116 Suppl 1: p. 61-9.
5. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labor. *Obstet Gynecol*, 2009. 114(2 Pt 1): p. 386-97.
6. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM and Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. 10: p. CD000941.
7. Alfirevic Z and Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006: p. CD001338.
8. Weeks A et al. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynaecol Obstet*, 2007. 99 Suppl 2: p. S194-7.
9. Surbek D. et al. Off-label use" von Arzneimitteln in Gynäkologie und Geburtshilfe. Expertenbrief Nr. 23, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2007
10. Dällenbach et al: Oral misoprostol for labor induction: A randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188:162-7
11. Surbek D.V., Bösiger H., Hösl I., Pavic N., Holzgreve W. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal Misoprostol and Prostaglandin E2 to induce labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1018-23
12. Surbek D.V. Misoprostol for labor induction in term pregnancy. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2007; 3: 25-9

Datum: 01.Juni 2011