

Expertenbrief No 63 (ersetzt No 49)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Misoprostol zur Geburtseinleitung

Autoren: D. Surbek, I. Hösli, O. Irion, R. Zimmermann, Y. Vial

<p>Misoprostol (Prostaglandin E1 Analogon) wird aufgrund der guten Evidenz aus Studien seit vielen Jahren zur Geburtseinleitung verwendet. Im Vergleich zu E2-Prostaglandinen ist es jedoch in der Schweiz wie in den meisten Ländern Europas bislang nicht für die Anwendung zur Geburtseinleitung registriert. Vorübergehend war ein zugelassenes Präparat zur Verfügung (Misodel®), das jedoch von der Firma nach wenigen Jahren aus wirtschaftlichen Gründen wieder vom Markt genommen wurde.* Da speziell für die Geburtseinleitung zugelassene Prostaglandin E2-Präparate verfügbar sind (Propess®, Prostin® Vaginaltabletten), erfordert die off-label Anwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung deshalb eine korrekte Indikationsstellung, eine Aufklärungspflicht über den off-label use und die Alternativen, und eine engmaschige stationäre Überwachung von Mutter und Kind.</p>	<p>Evidenzlevel</p>
<p>*Misodel® wird im Herbst 2019 in der Schweiz vom Markt genommen, es kann jedoch gemäss Swissmedic bis zum Ablaufdatum 2021 noch verwendet werden</p>	
<p>Misoprostol ist ein synthetisches Prostaglandin E1-Analog, das in der Schweiz für die Therapie von Magen- und Duodenalulcera in einer Dosierung von bis 800µg/d zugelassen ist (Cytotec 200 µg Tbl., Arthrotec® in Kombination mit Diclofenac). 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)). Neu ist Misoprostol in der Schweiz in der Form von MisoOne® als 400µg Tablette für die Indikation Schwangerschaftsabbruch bis zum 49. Tag der Amenorrhöedauer zugelassen. Die WHO hat Misoprostol aufgrund des guten Wirkungs-Nebenwirkungsprofils bei geburtshilflichem Einsatz, der guten Haltbarkeit bei Zimmertemperatur und der niedrigen Kosten und damit guten Verfügbarkeit 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).</p>	<p>lb la</p>
<p>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 Misoprostol keine bronchokonstriktorische Wirkung und kann bei Patientinnen mit Asthma angewendet werden.</p>	
<p>Unter Misoprostol werden bezüglich Nebenwirkungen etwas häufiger Polysystolie, mekoniumhaltiges Fruchtwasser und CTG-Veränderungen beobachtet, aber ohne Einfluss auf den Geburtsmodus und auf das neonatale outcome. Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen wie Uterusruptur oder neonatalen Komplikationen ist nicht unterschiedlich, ausser bei vorausgegangener Sectio (erhöhtes Risiko der Uterusruptur bei Misoprostol!) (12). Durch die Seltenheit solcher Ereignisse ist diese Aussage aber noch vorläufig (6,7).</p>	<p>la lb IIb</p>
<p>Am 1.3.2018 wurde Cytotec® in Frankreich (wie bereits zuvor schon in Deutschland) vom Markt genommen, aufgrund von Sicherheitsbedenken der Firma und der bezüglich schweren Nebeneffekten bei Geburtseinleitung im Rahmen des off-label use (13). Gleichzeitig wurde das Präparat Augusta® (Misoprostol 25 µg Tbl.), welches in nordischen Ländern zugelassen ist, in Frankreich durch die Gesundheitsbehörde für die Geburtseinleitung zugelassen. Allerdings ist die behördliche Zulassung stark eingeschränkt: Es darf ausschliesslich oral verwendet werden in einer Dosierung von 25 µg alle 2 Std. oder 50 µg alle 4 Std (max. 200 µg in 24 Std), nur in der Klinik, und nur wenn andere Einleitungsmethoden nicht zur Verfügung stehen (14). Begründet wird die starke Restriktion in Frankreich durch den fehlenden Nachweis der Sicherheit von Augusta 25 µg (alle klinischen Daten stammen von Cytotec oder anderen Misoprostol-Präparaten) im Vergleich zu den zugelassenen Prostaglandin E2 Präparaten Propess® und Prostin®, und die Bioäquivalenz mit Cytotec wurde nie nachgewiesen.</p>	
<p>Grundsätzlich ist bei der Verwendung von Misoprostol off-label die Wirtschaftlichkeit zu berücksichtigen, da die Kosten (je nach Herstellung in der Apotheke) meist tiefer sind im Vergleich mit registrierten</p>	

Prostaglandin E2 Präparaten. Damit erfüllt Misoprostol den KVG-Grundsatz WZW (Wirksamkeit-Zweckmässigkeit-Wirtschaftlichkeit) besser: es ist etwas wirksamer bei in weitgehend identischem Risikoprofil und besserer Wirtschaftlichkeit.

Off-label Anwendungen von Medikamenten sind in der Schweiz erlaubt, beinhalten aber eine erhöhte Verantwortung der Ärzte und eine erhöhte Aufklärungspflicht (siehe auch Empfehlungen der SGGG, Expertenbrief Nr. 23) (9). Aufgrund der Tatsache, dass in der Schweiz zugelassene Präparate zur Geburtseinleitung zur Verfügung stehen, ist eine schriftliche Aufklärung der schwangeren Frau über den off-label use und die möglichen Alternativen (Prostaglandin E2 Präparate oder Ballonkatheter) zu empfehlen.

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 ausschliesslich stationär in einer Klinik und unter entsprechenden Überwachungs- und Vorsichtsmassnahmen erfolgen.

lb

Herstellung von Tabletten oder Vaginaltabletten mit Misoprostol: Hier gilt es zu beachten, dass Misoprostol feuchtigkeitsempfindlich ist und sich beim Zermösern von Cytotec® Tabletten abbaut. Deshalb ist dringend zu empfehlen, dass die Herstellung von Tabletten oder Vaginaltabletten mit Misoprostol ausschliesslich in Apotheken stattfinden soll und dabei Wirkstoffgehalt und Stabilität geprüft werden müssen.

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

- **Es muss eine klare Indikation zur Geburtseinleitung vorliegen, und die Zervix muss unreif sein (Bishop score ≤ 6)**
- **Bei vaginaler Verwendung von Misoprostol ist die Einzeldosis auf 25 μg 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 50 μg alle 6h (maximal 6 Dosen) eingesetzt werden, wobei damit etwas häufiger Polysystolien und CTG-Veränderungen auftreten können.**
- **Bei oraler Verwendung von Misoprostol oral ist die Dosierung auf 20–50 μg alle 2-4 Stunden mit maximal 200-300 $\mu\text{g}/\text{d}$ zu beschränken (8, 10) Vaginale und orale Verabreichungen haben vergleichbare Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile; einzelne Autoren bevorzugen tendenziell die orale Verabreichung (6,7), andere die vaginale (15).**
- **Es darf keine gleichzeitige Gabe von Misoprostol und anderen Prostaglandinen oder Oxytocin erfolgen**
- **Eine stationäre Überwachung von Mutter und Kind in einer Klinik während der Geburtseinleitung mit Misoprostol (und auch Prostaglandin E2) ist zwingend. Die Klinik muss in der Lage sein, in Notsituationen eine Notsectio mit einer kurzen Entscheidungs-Entbindungszeit zu gewährleisten.**
- **Misoprostol ist bei Zustand nach Uterusoperation wie Sectio etc. absolut 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 und ein Wechsel auf eine anderes Präparat / eine andere Einleitungsmethode oder einen Kaiserschnitt in Betracht gezogen werden.**
- **Die Herstellung der Präparate muss in der korrekten Dosierung durch eine Apotheke erfolgen. Ein blosses mechanisches Aufteilen der Cytotec® Tabletten ohne pharmazeutische Kontrolluntersuchungen der Wirkstoffdosis und Stabilität sollte nicht durchgeführt werden.**
- **Eine schriftliche Aufklärung über den off-label use von Misoprostol und über die möglichen Alternativen Methoden der Geburtseinleitung (Prostaglandin E2, Ballonkatheter) ist empfohlen (siehe auch Expertenbrief No. 23).**

Prinzipiell ist es heute empfehlenswert, jede Patientin ausführlich und schriftlich über die Geburtseinleitung, deren Vorteile und Risiken (inklusive Uterusruptur), aufzuklären, unabhängig von der Methode welche verwendet wird.

Datum: 31. Juli 2019

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 or baginal dinoprostone for labor induction: A randomized controlled trial, *Am J Obstet Gynecol*, 2003;188:162-7
11. Surbek D.V., Bösiger H., Hösli 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
13. Casassus B. Misoprostol drug to be withdrawn from French market. *Lancet* 2017; published online Nov 16. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32908-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32908-2).
14. French National Authority for Health, April 2018 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2019-03/angusta_summary_ct168291.pdf
15. Handal-Orefice RC et al. Oral or Vaginal Misoprostol for Labor Induction and Cesarean Delivery Risk. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 10–6

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierten klinischen Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertengruppen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/> Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Referenzen: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

Daniel Surbek: Vorträge und Advisory Board Ferring
Irene Hösli: Vorträge und Advisory Board Ferring
Olivier Irion: keine
Roland Zimmermann: keine
Yvan Vial: keine

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben.

Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.