

Expertenbrief No 49 (ersetzt No. 38)

Kommission Qualitätssicherung
Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Misodel® und Misoprostol (off-label) und zur Geburtseinleitung

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

Die Substanz Misoprostol wird seit 20 Jahren zur Geburtseinleitung im Rahmen eines off-label use verwendet. Seit kurzem existiert mit Misodel® ein Misoprostol-Präparat, welches von der SWISSMEDIC zur Geburtseinleitung zugelassen ist. Ziel dieses Expertenbriefes ist es, Empfehlungen zur Unterstützung der Anwendung von Misodel zur Geburtseinleitung zu geben.

Evidenz-
Level

Misoprostol zur Geburtseinleitung

Misoprostol ist ein synthetisches Prostaglandin E1-Analog, das in der Schweiz für die Therapie von Magen- und Duodenalulcera in einer Dosierung von oral 800µg/d zugelassen ist (Cytotec® Tbl. à 200 µg). Aufgrund seiner stark kontraktilen Wirkung auf den Uterus ist es für Schwangere gem. Beipackzettel kontraindiziert (1). Seit vielen Jahren wird das Medikament in der Geburtshilfe im Rahmen eines „off-label use“ für die Geburtseinleitung verwendet, da zahlreiche klinische randomisierte Studien und Metaanalysen die bessere Wirksamkeit bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Dinoproston (Prostaglandin E2) nachgewiesen haben. 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). Unter Misoprostol werden im Vergleich zu Dinoproston bezüglich Nebenwirkungen etwas häufiger Polysystolie, CTG-Veränderungen und mekoniumhaltiges Fruchtwasser 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).

Ia

Ia

Ia

Ia/Ib

Da nur ein Bruchteil der Dosierung von Misoprostol, welche in einer Tablette Cytotec enthalten ist, für die Geburtseinleitung benötigt wird, wird das zu verabreichende Misoprostol-Präparat mittels verschiedenen Methoden durch Spitalapotheken aber auch durch geburtshilfliche Abteilungen selber aus den Original-Cytotec-Tabletten mittels Zerkleinerung, Auflösung usw. für die vaginale, orale oder sublinguale Verabreichung hergestellt. Es besteht keine standardisierte Methode für diese Herstellung. Misoprostol ist äusserst empfindlich auf Feuchtigkeit. Durch die Zerstörung der Originaltablette ist die Stabilität des Wirkstoffes deshalb nicht mehr gegeben. Der exakte Wirkstoffgehalt der Präparate ist meist nicht geprüft und damit die Pharmakokinetik (insbesondere die Bioverfügbarkeit) unbekannt. **Diese off-label Anwendung von Misoprostol wird umso problematischer, wenn ein zugelassenes Misoprostol-Präparat für die Anwendung bei unreifem Vaginalbefund zur Verfügung steht, was mit Misodel® seit kurzem der Fall ist.**

IV

Misodel®: Neues Misoprostol-Vaginalinsert

Auf dem Schweizer Markt (wie in vielen Ländern weltweit) ist im Oktober 2014 ein neues Misoprostol-Präparat eingeführt worden, Misodel®, welches speziell für die Geburtseinleitung entwickelt wurde und von Swissmedic zugelassen ist. Es handelt sich um ein Vaginalinsert mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes. Es handelt sich um dieselbe galenische Form welche beim Arzneimittel Propess® (Dinoproston) seit Jahren zur Geburtseinleitung im Einsatz ist. Es enthält 200 µg Misoprostol, welches als slow-release mit einer durchschnittlichen Freisetzungsrate von 7 µg/h abgegeben wird. Der maximale Plasmaspiegel von Misoprostol wird nach 7 Std. erreicht. Misodel wird einmalig in die Vagina eingelegt und wird nach maximal 24 Std. entfernt.

Klinische Unterschiede zwischen Misodel, Propess und Misoprostol vaginal

Eine grosse doppelbind-randomisierte Vergleichsstudie an über 1200 Patientinnen hat gezeigt, dass Misodel im Vergleich zu Propess effizienter ist und eine vaginale Geburt innerhalb klinisch signifikant kürzerer Zeit erreicht wird. Es fanden sich keine Unterschiede in der Rate an Sectiones und vaginal-operativen Entbindungen. Die Polysystolie-Rate und die Rate an mekoniumhaltigem Fruchtwasser war höher bei Misodel. Das neonatale und maternale outcome war nicht unterschiedlich.(13)

Ib

Eine Studie an 400 Patientinnen in der Schweiz zum Vergleich von Misodel mit vaginalem Misoprostol (25mcg 4-stdl.) zur Geburtseinleitung hat ähnliche Ergebnisse gebracht. Bei den Patientinnen die mit Misodel eingeleitet wurden fand sich eine signifikant kürzere Dauer bis zur Geburt bei gleichzeitig höherer Rate an Polysystolien. Es liessen sich keine prädiktiven Faktoren der Polysystolie eruieren. Keine Unterschiede waren bei der Sectorate und der Rate vaginal-operativer Geburten vorhanden, und das neonatale outcome war ebenfalls gleich.(14) Eine retrospektive Untersuchung bei 200 Patientinnen mit Misodel im Vergleich zu oral appliziertem Misoprostol (25-50ug) bestätigte ebenfalls die kürzere Zeitspanne von Einleitung bis Geburt unter Misodel, aber auch eine 4-f ach höhere Rate an Polysstolien (Abstract Redling)

Ila

Aufgrund dieser Studien zeigt sich, dass Misodel ein sehr effektives Arzneimittel zur Geburtseinleitung ist, dass aber auch erhöhte Vorsicht geboten ist aufgrund der vermehrten Polysystolien. Auf diese Erfahrung hat auch bereits Swissmedic im April 2016 mit einer Mitteilung reagiert, in der sie auf die erhöhte Polysystolie-Rate hinweist:

Ib/Ila

<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03341/index.html?lang=de>.

Es empfiehlt sich, diese Mitteilung und die Kontraindikationen für Misodel zu beachten und ausschliesslich bei gutem fetalen Zustand (normales CTG, keine fetale Wachstumsretardierung) anzuwenden. Zudem sollte der Bishop score vor der Einleitung konsequent bestimmt und Misodel ausschliesslich bei einem unreifen Bishop-score verwendet werden (Score 0 – 4).

III

Wichtig zu beachten ist der Unterschied in der Eliminations-Halbwertszeit. Diese beträgt bei Misodel ca. 30-40 Minuten, bei Propess hingegen nur ca. 3 Minuten. Dies bedeutet, dass Misodel entsprechend frühzeitig entfernt werden muss, um eine Polysystolie zu vermeiden.

IIa

Kriterien zur Entfernung von Misodel®

Misodel sollte in folgenden Situation entfernt werden:

- *Geburtsbeginn / Beginn aktive Phase (ab 4 cm MM-Eröffnung)*
- *Regelmässige schmerzhafte Wehentätigkeit (auch vor einer MM-Eröffnung von 4 cm)*
- *Übermässig starke und langanhaltende Wehen (Dauerkontraktionen)*
- *Polysystolie (mehr als 5 Wehen pro 10 Minuten in 3 aufeinanderfolgenden 10-Minuten-Perioden)*
- *Anomalien der fetalen Herzfrequenz*

III / IV

Weitere Methoden der Geburtseinleitung

Generell sind weitere Methoden zur Geburtseinleitung verfügbar. Dazu gehören insbesondere Folgende: Syntocinon®-Infusion und Amniotomie, Ballonkatheter (z.B. Cook-Katheter®), andere Prostaglandine (Propess® Vaginalinsert, Prostin® Vaginalovula). Die Wahl der Methode ist abhängig von der klinischen Situation und der Präferenz des Anwenders.

IIa

Zusammenfassende Empfehlungen zur Verwendung von Misodel® und anderen Misoprostol-Präparaten

- **Misodel ist ein neues von der Swissmedic zugelassenes Arzneimittel zur Geburtseinleitung. Es ist wirksamer als Dinoproston-Präparate und kann deshalb bei Indikationen wie Terminüberschreitung, vorzeitigem Blasensprung, Gestationsdiabetes, Hypertonie / Präeklampsie (ohne fetale Wachstumsretardierung) als Prostaglandin der Wahl eingesetzt werden.**
- **Bei der Wahl des Medikamentes zur Geburtseinleitung muss beachtet werden, dass die Wirksamkeit von Misodel® grösser ist und gleichzeitig Polysystolien häufiger vorkommen im Vergleich zu Propess® (Dinoproston) und Misoprostol intravaginal (off-label). Dies heisst, dass Misodel nur nach 36 0/7 SSW und nur bei unreifem Bishop-score (0 – 4) und bei gutem fetalen Zustand eingesetzt werden sollte. Bei einem Bishop-score ≥ 5 und in Situationen mit fetaler Beeinträchtigung (insbesondere intrauterine Wachstumsretardierung, „small for gestational age“, Frühgeburtlichkeit und Zwillingsschwangerschaft) ist Misodel® zur Zeit nicht empfohlen, respektive kontraindiziert. In Fällen bei denen Misodel® nicht geeignet ist, sind Dinoproston-Präparate (Propess® vag. Insert, evtl. Prostin® vag. Tabl.), Ballonkatheter oder bei reifem Bishop score Oxytocin-Einleitung mit Amniotomie zur Geburtseinleitung empfohlen.**
- **Die fetale Überwachung bei der Verwendung von Misodel sollte sich an die gängigen Empfehlungen (zB NICE guidelines, ACOG guidelines, SCOG guidelines) bei Geburtseinleitung mit Prostaglandinen halten (siehe Ref. 15-19). Bei Polysystolie ist eine Überwachung mittels Dauer-CTG empfohlen.**
- **Bei vorausgegangener Sectio ist Misodel® aufgrund des erhöhten Rupturrisikos kontraindiziert. Das niedrigste Rupturrisiko in dieser Situation haben der Ballonkatheter (z.B. Foley- oder Cook-Ballonkatheter) oder die Oxytocininfusion mit Amniotomie. Auch mit Dinoproston besteht ein im Vergleich dazu erhöhtes Uterusrupturrisiko. Falls Dinoproston (Propess® oder Prostin®) dennoch angewendet wird, sind zusätzliche Vorsichtsmassnahmen und eine vorgängige Aufklärung der Patientin über das im Vergleich zu den anderen Methoden erhöhte Rupturrisiko und den off-label use dringend empfohlen.**

Ib

Ib

IIa

Ib / IIa

III

Ib

IIa / IIb

<ul style="list-style-type: none"> • Prinzipiell ist es empfehlenswert, bei jeder Geburtseinleitung (unabhängig von der Methode) eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientin über die Geburtseinleitung, deren Vorteile und Risiken (inklusive Uterusruptur) einzuholen. Die SGGG hat eigens dafür ein Aufklärungsprotokoll erstellt, welches auf der Webseite downloadbar ist. • Andere für diese Indikation nicht zugelassene Misoprostol-Präparate werden zur Geburtseinleitung bei lebendem Fetus und unreifem Vaginalbefund nicht mehr empfohlen. Wer trotzdem Misoprostol im off-label use anwenden will, muss sicherstellen, dass das Präparat die geforderte Stabilität hat, und dass die Patientin vorgängig ausführlich über den off-label use und die vorhandenen zugelassenen Alternativen (inklusive Misodel) aufgeklärt wird (siehe auch Expertenbrief No. 23). • Es muss daran erinnert werden, dass unabhängig vom verwendeten Arzneimittel für Geburtseinleitungen in seltenen Fällen gravierende Nebenwirkungen für Mutter und Kind auftreten können. Die Verwendung von Kontraktionsmitteln soll deshalb immer stationär in Kliniken in denen jederzeit eine Notsectio möglich ist und unter entsprechenden Überwachungs- und Vorsichtsmassnahmen erfolgen. 	la / lb
--	---------

Datum: 05. April 2017

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 randomisierte klinische 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 Expertenkreisen 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 Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

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

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., 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

13. Wing DA et al. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 201–9
14. Bolla D, Weissleder S, Radan A, Gasparri M, Raio L, Mueller M, Surbek D. Efficacy and safety of misoprostol vaginal insert compared to misoprostol vaginal tablets for induction of labor (submitted for publication)
15. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Induction of labour. NICE clinical guideline 70. 2008 (online access)
16. SOGC Clinical Practice Guideline. Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (9): S1-18
17. DGGG Leitlinie. Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. AWMF Leitlinien-Register 015 / 031, 2008 (online access), zur Zeit in Überprüfung
18. ACOG Practice Bulletin. Induction of Labor. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (2) 386-97
19. Wing D et al. Techniques for ripening the unfavorable cervix prior to induction. UpToDate update January 5th 2017 (online access).

Interessenkonflikte der Autoren im Zusammenhang mit diesem Expertenbrief

- D. Surbek: Referenten-Honorare, unrestricted grant für investigator-initiierte Studie (Ferring)
I. Höfli: Referenten-Honorare, unrestricted grant für investigator-initiierte Studie (Ferring)
O. Irion: keine
R. Zimmermann: keine
Y. 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.