

Misoprostol

Charakterisierung

IUPAC (englisch): methyl 7-(((1R,2R,3R)-3-hydroxy-2-((S,E)-4-hydroxy-4-methyloct-1-enyl)-5-oxocyclopentyl)heptanoate

Summenformel: C₂H₃₈O₅

Molekulargewicht: 383.5 g/mol

Pharmakologische Wirkstoffklasse: Prostaglandin-E1-Analogon

Wirkungsweise

Misoprostol hemmt die Sekretion von Magensäure und Pepsin. In diesem Zusammenhang zeigt es in randomisierten kontrollierten Studien eine Schonung der Magenschleimhaut unter der Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) [1]. Wegen der Uterus kontrahierenden und Zervix reifenden Wirkung ist Misoprostol eines der wichtigsten Medikamente in der geburtshilflichen Praxis [2]. Dabei erfolgt eine selektive Bindung von Misoprostol an die uterinen E Prostaglandin (EP) Rezeptorsubtypen mit einer Affinität an EP₃ > EP₂ > EP₁ [3].

Pharmakokinetik

Nichtschwängere

Distribution: Die Proteinbindung beträgt unabhängig von der Dosis < 90%. *Metabolismus:* Misoprostol wird rasch und vollständig zur freien Misoprostolsäure metabolisiert. *Elimination:* Als polare Metaboliten renal zu 73% und über den Darm zu 15% [4]

Schwängere

- Orale Gabe: Rascher Beginn der Wirkung mit einem Peak der max. Wirkstoffkonzentration C_{max} nach 27.5 ± 14.8 Min. (Mittelwert ± SA). Terminale Halbwertszeit 20-40 Min., d.h. rasches Abklingen der Blut- (Serum-/ Plasma-) konzentration nach 60 Min. (optimal bei der Behandlung der postpartalen Hämorrhagie, PPH).
- Vaginale Gabe: Beginn der Wirkung langsamer: Max. Wirkstoffkonzentrationen nach 72.0 ± 34.5 Min., terminale Halbwertszeit 4 Std.; nach 240 Min. sind noch 42% der max. Konzentration nachweisbar, weniger ausgeprägte Nebenwirkungen als bei oraler Applikation. Aus dem Vaginalinsert mit 200 µg in slow-release form (Misodel®) werden durchschnittlich 7 µg/Std. freigegeben; die maximale Plasmakonzentration von Misoprostol wird nach 7 Std. erreicht [4].
- Rektale Gabe: Die Pharmakokinetik entspricht der bei der vaginalen Applikationsform: Langsamer Anstieg, max. Wirkstoffkonzentration nach 45-120 Min., anschliessend langsamer Abfall bei insgesamt tieferen Blutspiegeln.
- Sublinguale Gabe: Rascher Beginn der Wirkung wie bei der oralen Applikation mit einem Peak nach 26.0 ± 11.5 Min., erreicht aber unter allen Applikationsformen die höchste Blutspitzenkonzentration [5]. Muttermilchkonzentrationen: Nach oraler Einnahme von 250 µg Misoprostol Nachweis der max. Konzentration der Misoprostolsäure im mütterlichen Serum von 124 pg/ml bei 0.5 Std. und in der Muttermilch von 3.6 pg/ml bei 1.0 Std. [6].

Anwendung

Schwangerschaftsabbruch im ersten und zweiten Trimenon

In Form des Präparates Cytotec® (Misoprostol Tabl. 200 µg) zum Schwangerschaftsabbruch, bei Früh- und Spätaborten, intrauterinem Fruchttod in Kombination

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

mit Mifepriston 200 mg; mindestens gleich wirksam wie Alternativen, allerdings praktikabler, weniger maternale Nebenwirkungen und deutlich günstiger. Alternativen werden zunehmend weniger eingesetzt. Für die Indikationen Abortus incompletus und Missed Abortion ist Misoprostol von der WHO unter "essentielle Medikamente" gelistet [7].

Zervixreifung (Priming) zur Geburtseinleitung am Termin

Mehrere systematische Reviews/Metaanalysen mit 280 randomisierten, kontrollierten Studien (Randomised Controlled Trials, RCT) und 48'000 Schwangeren zeigen, dass Misoprostol im Vergleich zu Placebo wirksamer und gleichwertig oder sogar effizienter ist als herkömmliche PGs [8]. Seit 2014 steht für diese Indikation in der CH das Präparat Misodel® als Vaginalinsert in derselben galenischen Form wie das Arzneimittel Propess (Dinoproston, PGE₂) zur Verfügung.

Es bestehen allerdings noch offene Fragen zur optimalen Dosierung und zur Sicherheit in Bezug auf die uterine Hyperstimulation v.a. bei unterschiedlichem geburtshilflichen Befund. Aus diesem Grund gelten für Misodel® strenge Einschlusskriterien wie Einlingsschwangerschaften, Nullipare bzw. Multipare < 3 vaginalen Entbindungen (keine Sektio!), fetaler Zustand mit normalem CTG und ohne Wachstumsretardierung, sowie ein unreifer Bishop-Score (0–4) [4,9].

Bei anderen Befunden ist individuell abzuklären, ob eine Geburtseinleitung mit anderen Wirkstoffen/Präparaten oder allenfalls einer Misoprostol Magistralrezeptur (Kapseln mit 25 oder 50 µg Misoprostol aus Cytotec®) im off-label use indiziert ist. Vergleich Misoprostol (Misodel®) vs. Dinoproston (Propess®) (RCT, n=1358): Misodel® ist Propess® überlegen bzgl. Zeit bis zur Entbindung, zeigt allerdings mehr Polysystolien und mekoniumhaltiges Fruchtwasser als Propess® bei gleichem sonstigen maternalen und neonatalen Outcome [10].

Vergleich Misodel® vs. Misoprostol Magistralrezeptur (25 µg) vaginal (n=400): Auch hier zeigt sich eine signifikant kürzere Entbindungszeit aber auch eine bis zu 4-fach höhere Rate an Polysystolien [11].

Primäre postpartale Hämorrhagie (PPH)

Sowohl zur Prävention als auch zur Therapie der PPH steht Misoprostol als Monotherapie nicht an erster Stelle. Ein Cochrane Review von 2018 mit 140 RCT's und knapp 90'000 Frauen zeigt Evidenz für die Überlegenheit von Oxytocin kombiniert mit Misoprostol bzw. Oxytozin kombiniert mit Methylergometrin bzw. Carbetocin allein gegenüber Oxytozin allein bei der Prävention der PPH [12].

Dosierung

- **Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon:** Vaginal max. 800 µg/24 Std. während max. 3 Tagen [13].
- **Spätabort im zweiten Trimenon:** Vaginal 400 µg alle 6 Std. während max. 2 Tagen [14].
- **Intrauteriner Fruchttod:** 13-17 SSW: Vaginal 200 µg alle 6 Std., max. 4 Einzeldosen; 18-26 SSW: Vaginal 100 µg alle 6 Std., max. 4 Einzeldosen; 27-43 SSW: Vaginal 25-50 µg alle 4 Std. max. 6 Einzeldosen [15,16].
- **Zervixreifung (Priming) am Termin:**
Mit Misodel®. Ein Vaginalinsert enthält 200µg Misoprostol. Es wird einmalig in die Vagina eingelegt und nach maximal 24 Std. entfernt [4,9].
In Form der Magistralrezeptur. Vaginal: Unter 25 µg treten weniger häufig Tachysystolie oder Hyperstimulation auf als mit 50 µg. Hinsichtlich Erreichen einer Geburt innerhalb 24 Std. oder zusätzlichem Oxytozinbedarf ist die 50 µg Dosie-

rung effizienter [17]. Oral: 50 µg wahrscheinlich gleichwertig der vaginalen Form hinsichtlich erfolgreicher Einleitung innerhalb 24 Std. und, Rate an uterinen Hyperstimulationen [18]. Niedrigere Dosierungen wie 20-40 µg, auch in titrierter Form (200 µg in 200 ml NaCl), haben in RCT den gleichen Effekt hinsichtlich Geburt innerhalb 24 Std. gezeigt wie 50 µg bei allerdings tieferer Sektiorate [19,20]. Sublingual: Vergleich Misoprostol sublingual vs. oral zeigt gleiche Wirksamkeit bei gleicher Dosierung. Ungenügende Daten hinsichtlich Komplikationen [21].

Merke: Bei Dosen <200 µg sind die Applikationsformen als Magistralrezeptur herzustellen oder es sind die 200 µg Tabletten zu teilen.

- **Primäre postpartale Hämorrhagie:** 600-1000 µg/24 Std. oral oder rektal als Einzeldosis [22,23].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Schwangerschaftsunspezifisch

Diarrhöe, Abdominalkrämpfe, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schüttelfrost, Shivering, Fieber, Hypotonie bedingt durch Erweiterung der peripheren Gefässe.

Schwangere

Hyperstimulation, Tachysystolie, Risiko der Uterusruptur bei Status nach uterinen Eingriffen. Die Rupturrate wird in Fallbeschreibungen und retrospektiven Studien höher angegeben bei Status nach Sektio (5.6%) als nach spontanem Wehenbeginn (0.2%) [2].

Embryo/Fetus

Im Tierversuch keine teratogene Wirkung. Aus epidemiologischen und Beobachtungsstudien gehäuft Fehlbildungen beim Einsatz im ersten Trimenon: Möbiussequenz (kongenitale Fazialisparese) zum Teil mit Reduktionsfehlbildung von Endgliedmassen, Defekt des frontotemporalen Schädelknochens, Disruptionsfehlbildungsmuster ev. bedingt durch uterine Minderperfusion [24].

Gestillte Neugeborene

Bei gestillten Neugeborenen sind in den ersten Stunden nach Einnahme Zittern, Diarrhö, Fieber oder andere PG Effekte möglich, aber eher unwahrscheinlich, da die Misoprostolkonzentration in der Muttermilch sehr gering ist [6].

Kontraindikationen

Status nach uterinen Eingriffen, Unverträglichkeit von Prostaglandinen.

Bei Frauen mit koronarer Herzkrankheit oder zerebraler Gefässkrankheit kann das Absinken des Blutdruckes zu Komplikationen führen [25].

Interaktionen

Durch die gleichzeitige Einnahme von Antazida wird die Bioverfügbarkeit reduziert. In Verbindung mit (fettreicher) Nahrung wird die Absorptionsgeschwindigkeit vermindert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Misoprostol und Indometacin kommt es zur Erhöhung der Indometacin Blutkonzentration. Es sind keine weiteren spezifischen Interaktionen bekannt [4].

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** 25 µg (ohne Angabe der Applikationsform) alle 3-6 Std. Eine höhere Dosierung (50 µg) kann in ausgewählten Situationen geeignet sein, allerdings scheint mit steigender

Dosierung die Rate an uterinen Tachysystolien, Hyperstimulationen und mekoni- umhaltigem Fruchtwasser zuzunehmen. Oxytozin frühestens 4 Std. nach letzter Misoprostolgabe, kein ambulantes Priming, Kontraindikation: Status nach uteri- nem Eingriff [26].

- **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG):** Empfeh- lung zurzeit in Überarbeitung [25].
- **Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG):** Mi- soprostol in Form von Misodel® Vaginalinsert eignet sich bei strenger Indikati- onsstellung zur Einleitung am Termin [9].

Fachorganisationen

- **National Institute for Health and Care Excellence, UK (NICE):** Kein Einsatz von Misoprostol zum Priming, Misoprostol sollte nur bei intrauterinem Fruchttod unter klinischen Studienbedingungen gegeben werden [27].
- **WHO:** “For cervical ripening and labour induction, vaginal misoprostol appears to be more effective than conventional methods. The studies reviewed were not large enough to exclude the possibility of rare but serious adverse events, particu- larly uterine rupture, which has been reported anecdotally following misoprostol use in women with and without previous caesarean section” [28].

Empfehlung der SAPP

Im ersten und zweiten Trimenon zum Schwangerschaftsabbruch als Cytotec® Tabl. in Kombination mit Mifepriston (Mifegyne®). Am Termin zur Zervixreifung (Geburtseinleitung) in Form des zugelassenen Vaginalinserts Misodel® bei strenger Indikationsstellung bzw. im „off-label use“ als Magistralrezeptur (Kapseln 25-50 µg aus Cytotec®) vaginal oder oral. Bei postpartaler Blutung als Cytotec® Tabl. im off-label use nur in Kombination mit Oxytocin.

Literatur

Cochrane Database Reviews

- [1] Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID- induced gastroduodenal ulcers. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4):CD002296.
- [12] Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Merriel A, Gee H, Lissauer D, Moorthy V, Tobias A, Deeks JJ, Widmer M, Tunçalp Ö, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Coomarasamy A. Uterotonic agents for prevent- ing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2018 Apr 25;4:CD011689.
- [18] Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD001338.
- [21] Muzonzini G, Hofmeyr GJ. Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2004;(4):CD004221.

Metaanalysen

- [8] Alfirevic Z, Keeney E, Dowswell T, Welton NJ, Dias S, Jones LV, Navaratnam K, Caldwell DM. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2015 Feb 5;350:h217. doi: 10.1136/bmj.h217. Review
- [17] Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Labor induction with 25 microg versus 50 microg in- travaginal misoprostol: a systematic review. Obstet Gynecol 2002;99:145-51.
- [20] Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a sys- tematic review. Obstet Gynecol 2009;113:374-83.
- [22] Villar J, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Forna F. Systematic review of randomized controlled trials of misoprostol to prevent postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2002;100:1301-12.

Randomisierte Studien

- [10] Wing DA, Brown R, Plante LA, Miller H, Rugarn O, Powers BL. Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 201–9.
- [13] Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for elective termination of early pregnancy. *Hum Reprod* 2002;17:1477-82.
- [14] Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003;101:1294-9.
- [15] Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003;101:70-3.
- [16] Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C: Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99 Suppl 2:S190-3.
- [19] Dällenbach P, Boulvain M, Viardot C, Irion O. Oral misoprostol or vaginal dinoprostone for labor induction: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:162-7.
- [23] Gülmezoglu AM, Villar J, Ngoc NT, Piaggio G, Carroli G, Adetoro L, Abdel-Aleem H, Cheng L, Hofmeyr G, Lumbiganon P, Unger C, Prendiville W, Pinol A, Elbourne D, El-Refaey H, Schulz K; WHO Collaborative Group. WHO multicentre randomised trial of misoprostol in the management of the third stage of labour. *Lancet* 2001;358(9283):689-95.

Retrospektive Fall-Kontroll-Studie

- [11] Bolla D, Weissleder SV, Radan AP, Gasparri ML, Raio L, Müller M, Surbek D. Misoprostol vaginal insert versus misoprostol vaginal tablets for the induction of labour: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 18:149. doi: 10.
- [22] Pastuszek AL, Schüler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwarz IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998;338:1881-5.

Pharmakokinetik

- [5] Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17:332-6.
- [6] Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K, Schweer H, Watzler B, Zimmermann R, von Mandach U. Misoprostol vs methylethylgometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:2168-73.

In vitro-Studie

- [3] Asboth G, Phaneuf S, Lopez Bernal AL. Prostaglandin E receptors in myometrial cells. *Acta Physiol Hung* 1997-1998;85:39-50.

Review

- [2] Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001;344:38-47.

Fachinformationen

- [4] Arzneimittelinformation der Schweiz. <https://compendium.ch>; www.swissmedicinfo.ch

Empfehlungen

- [7] WHO: WHO Model List of Essential Medicines 16th list (updated) March 2010 http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_sixteenth_adult_list_en.pdf
- [9] SGGG: Expertenbrief No 49. Misodel® und Misoprostol off-label und zur Geburtseinleitung. https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/49_Misodel_und_Misoprostol_off-label_zur_Geburtseinleitung_ersetzt_No_38.pdf
- [25] DGGG bzw. AWMF: Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie, 2008. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-031_S1_Anwendung_von_Prostaglandinen_in_Geburtshilfe_und_Gynaekologie_abgelaufen.pdf (abgelaufen, wird zur Zeit überprüft)

[26] ACOG: Practice Bulletin. Induction of Labor. Obstet Gynecol 2009;114:386-97.
https://www.mnhospitals.org/Portals/0/Documents/patientsafety/Perinatal/acog--practice_bulletin_107_2009.pdf

[27] NICE: Induction of labour, 2008.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12012/41255/41255.pdf>

[28] WHO: Hany Abdel-Aleem. Misoprostol for induction of labour: RHL commentary (last revised: 16 September 2004). The WHO Reproductive Health Library, No 9, Update Software Ltd, Oxford, 2006.
http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/induction/CD000941_abdel-aleemh_com/en/index.html

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
<http://www.cebm.net/?o=1025>

https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

15.8.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): IH,OL,UM