

Prostaglandine zur Geburtseinleitung

Gibt es ein optimales Regime?

Die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durch weheneinleitende Maßnahmen betrifft rund 20% aller Geburten. Neben mechanischen, alternativen und anderen hormonellen Methoden gehören Prostaglandine zu den meist genutzten Instrumenten, um den Geburtsbeginn herbeizuführen.

Simone Prüß stellt einen Vergleich der zurzeit gängigen Prostaglandin-Präparate an.

Einleiten oder „primen“?

Steigende Einleitungsraten durch häufiger gestellte Indikationen zur Einleitung, genauere Festlegung des Gestationsalters, höheres mütterliches Alter mit steigenden Komplikationsraten und sicherlich auch das Selbstbestimmungsrecht von schwangeren Frauen stellen GeburtshelferInnen nicht selten vor das Problem geburtsunreifer Befunde. Diese ziehen oft frustrane Einleitungsversuche und schlussendlich die operative Geburtsbeendigung nach sich. Die Fülle von Einleitungsmethoden, uneinheitliche Leitlinien und das große Forschungsinteresse an diesem Thema zeigen, dass das optimale Handlungsschema wohl noch nicht gefunden wurde. Neue Prostaglandin-Präparate und neu kombinierte Maßnahmen geben Hoffnung. Doch werden sie den Erwartungen gerecht?



Erwartungen an die Einleitungsmethode

- besseres Outcome als bei abwartener Haltung
- vaginale Geburt innerhalb von 24 h
- keine Überstimulation des Uterus
- reduzierte Sectiorate
- reduzierte frustrane Verläufe
- hohe mütterliche Zufriedenheit
- Kosteneffektivität

Anders als bei der Weheninitierung durch Oxytocin kann bei der Anwendung von Prostaglandinen nicht von einer „Einleitung“, also dem Auslösen von Wehen im ursprünglichen Sinn gesprochen werden. Vielmehr wird durch die Hormone ein Reifungsprozess der Zervix herbeigeführt, der in weiterer Folge das Myometrium sensibler für das Ansprechen von Wehen machen soll. Priming, also Geburtseinleitung durch Beeinflussung der zervikalen Kollagenfasern, ist demnach vor allem bei unreifen Befunden sinnvoll (5).

Anwendung und Effektivität verschiedener Präparate

Die individuelle Bestimmung des Zeitpunkts, des Reifegrads der Zervix, aber auch Faktoren wie Parität, Body-Mass-Index und Alter der Mutter bestimmen den Erfolg einer Methode. Zur Einleitung bzw. zum „Primen“ werden Prostaglandine der Gruppe E1 (Misoprostol) und E2 (Dinoproston) verwendet.

Dinoprostin

Die am häufigsten angewendeten und zugelassenen Präparate von Prosta-

glandinen der Gruppe E2 in Österreich sind in Form von Tabletten (Prostin®), als Gel (Prepedil®) oder vaginales Insert (Propess®) verfügbar.

Das Gel ist seit 1990 zur Geburtseinleitung in Österreich zugelassen. Vorteile sind die einfache Applikationsart und die ausschließlich lokale Wirkung. Der unvorhersehbare Wirkungseintritt und die schlechte Steuerbarkeit sprechen gegen diese Methode. Auch die Vaginaltabletten, die schon seit 1988 zum Zweck der Geburtseinleitung verwendet werden, werden lokal angewandt und zeigen ähnliche Probleme bei der Vorhersehbarkeit der Wirkung. Diverse Untersuchungen und Metaanalysen zeigen, dass Gel und Tabletten ähnlich effizient sind (1,4,16).

Im Gegensatz zu Dinoprostin in Gel- bzw. Tablettenform ist das Vaginalinsert ein relatives junges Produkt. Die Wirkung ist mit den Vorgängerpräparaten in Bezug auf die Geburtsdauer vergleichbar. Ein detaillierter Vergleich zwischen den verschiedenen Dinoprostin-Präparaten ist aufgrund mangelnder Daten allerdings nicht möglich. Das vaginale Insert kann bis zu 24 Stunden eingelegt bleiben und bei Bedarf jederzeit entfernt werden. Diese Steuerung ist ein geschätzter Vorteil gegenüber den anderen Methoden. Vor allem bei Erstgebärenden mit ungünstigen Einleitungsbedingungen ist Propess® eine häufig genutzte Methode. Sie stellt eine zugelassene, nebenwirkungsarme Alternative zu anderen Präparaten dar, die allerdings auch mit hohen Medikamentenkosten verbunden ist (11).

Misoprostol

Misoprostol in Tablettenform ist seit Jahren als effektives und gegenüber anderen Prostaglandinen kostengünstiges Medikament zur Einleitung bekannt. Durch die ausschließliche Zulassung für die Behandlung von gastroduodenalen Ulzera wird das Medikament in der Geburtshilfe nur im off-label-use angewendet. Am gängigsten ist die vaginale oder orale Verabreichung, wobei sich die Dosierungen durch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Wirkstoffes bei den beiden Verabreichungswegen unterscheiden (10). In

einer aktuellen Studie wurden die Effektivität und mütterliche Zufriedenheit bei oraler und vaginaler Misoprostol-Gabe verglichen. Die vaginale Verabreichung zeigte minimale Vorteile in Bezug auf die Geburtsdauer (9). Vaginale Verabreichungsformen scheinen Übersichtsstudien zufolge auch effektiver als vaginal verabreichtes Dinoprostin (7). Klare Empfehlungen zur Applikationsart und Dosierung fehlen jedoch.

Misodel™ – eine neue Lösung?

Seit vergangenem Jahr ist in Österreich das Misoprostol-Freisetzungssystem als Vaginalinsert für die Einleitung bei unreifen Zervixbefunden zugelassen. Das vaginale Insert mit einem Wirkstoffreservoir von 200µg Misoprostol kann wie das vaginale Dinoprostin-Insert 24 Stunden liegen bleiben. Pro Stunde werden in etwa 7µg Misoprostol freigesetzt. Wie Propess® wird auch Misodel™ bei -10 bis -25°C im Gefrierschrank gelagert. Somit teilt es den großen Vorteil der Thermostabilität von Misoprostol in Tablettenform nicht (8).

Vor der Zulassung des Präparates wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Beste Wirkungen wurden mit einer Dosis von 200µg erzielt (13). Im direkten Vergleich mit dem Dinoprostin-Vaginalinsert 10mg zeigte das vaginale 200µg Misoprostol-Insert eine deutlich verkürzte Zeit bis zur Geburt. Die Rate an sekundären Sectiones war bei beiden Behandlungswegen gleich (14). Auch in einer Untersuchung bei der Verwendung von Misodel™ nach vorzeitigem Blasensprung zeigte sich das Präparat effektiver als das Dinoprostin-Vaginalinsert (12).

Aufklärung

Ein Aufklärungsgespräch mit Risiko-Nutzen-Abwägung, zum Ausschluss von Kontraindikationen, zu möglichen Alternativen und dem Zeitrahmen sollte vor jeder Einleitung mit der schwangeren Frau geführt werden. Eine australische quasi-experimentelle Studie (15) zeigte, dass Informationsbroschüren in Kombination mit Aufklärung durch den Arzt oder die Hebamme zur informierten Entscheidung

der Frauen führten. Die aufgeklärten Frauen hatten wesentlich realistischere Vorstellung in Bezug auf die Zeit der Anwendung von Prostaglandinen bis zur Geburt und zeigten sich damit kooperativer und zufriedener.

Kontraindikationen zur Einleitung mit Prostaglandinen (2,4)

- Placenta oder Vasa praevia
- vorzeitige Plazentalösung
- Querlage
- Nabelschnurvorfällen od. -vorfall
- aktiver Herpes genitalis
- manifestes Amnioinfektionssyndrom
- Status asthmaticus in der Vorgeschichte
- st. p. transmurale Uterotomie
- Allergie gegen Prostaglandin-Präparate oder deren Bestandteile

Aufklärung ist auch im Falle eines Einsatzes von Misoprostol-Tabletten im off-label-use zwingend notwendig. Die Patientin muss darüber informiert werden, dass das Medikament zwar erprobt und häufig zum Zweck der Einleitung angewendet wird, jedoch dafür nicht zugelassen ist. Eine schriftliche Einverständniserklärung muss eingeholt werden (4).

Was sagen Leitlinien?

In den Leitlinien der WHO (1), NICE (3) und AWMF (2) finden sich mehr oder weniger genaue Angaben zur Anwendung und Dosierung der Prostaglandin-Präparate. Die Leitlinien des AWMF und NICE werden derzeit überarbeitet. Die Anwendung des Misoprostol-Vaginalinsert findet bislang in den drei verglichenen Leitlinien noch keine Beachtung (siehe Tabelle 1, S. 22).

Konsequenzen für die Praxis

Das Problem der sehr uneinheitlichen Empfehlungen könnte auch damit zusammenhängen, dass die meisten Studien und Metaanalysen immer zwei Methoden miteinander vergleichen und so falsche Schlüsse gezogen werden könnten. Davon gehen Alifervic und Team in der Anfang 2015 veröf-

	AWMF (2010)	NICE (2008)	WHO (2011)
Dinoprostin: vag. Gel	1 mg initial, dann je nach Geburtsfortschritt 1-2mg 6stdl. max. 3mg/24h	max. 2malige Gabe im Abstand von 6h	niedrig dosierte vag. Prostaglandine werden empfohlen
Dinoprostin: vag. Tabletten	3mg initial, ev. Wiederholung in 6-8h max. 6mg/24h		
Dinoprostin: vag. Insert	10mg mit stdl. Freisetzung von 0,3-0,4 mg Liegedauer von 24h		
Misoprostol: Tabletten	25µg vag. alle (4-)6h, nicht bei st.p. Sectio	Zur Einleitung nur bei IUFT empfohlen	25µg vag. alle 6h oder 25µg oral alle 2h nicht bei st.p. Sectio
Misoprostol: vag. Insert	keine Angaben		

Tabelle 1: Dosierungsangaben von Leitlinien

fentlichten Übersichtsarbeit aus. Die Studie prüfte die zwölf am häufigsten verwendeten Prostaglandin-Präparate auf Wirksamkeit und Sicherheit. Eingeschlossen wurden 280 randomisierte klinische Studien mit insgesamt mehr als 48.000 Frauen. Die Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass Misoprostol als Prostaglandin zur Einleitung Dinoprostin überlegen ist. Unter Einbezug der Zeit bis zur Geburt, der Häufigkeit von sekundären Kaiserschnitten und der Sicherheit erzielte oral verabreichtes Misoprostol mit einer Dosierung <50µg die besten Ergebnisse, gefolgt von hoch dosierten und danach niedrig dosierten vaginalen Misoprostol-Tabletten. Um Aussagen über das vaginale Misoprostol-Freisetzungssystem (Misodel™) in diesem Kontext zu treffen, gibt es nach Angaben der Autoren noch zu wenige verwertbare Ergebnisse (6).

Sicherlich besteht Bedarf, vor allem neuere Methoden weiter zu untersuchen und damit auch Handlungsempfehlungen und Leitlinien zu aktualisieren. Fest steht, dass für jede Einleitung mit dem Ziel eines besseren Outcome neben Effektivität und Sicherheit der Methode auch die individuellen Voraussetzungen der Schwangeren und ihre Einstellung berücksichtigt werden müssen.

Quellen:

- (1) WHO (2011). Recommendations for Induction of Labour. Geneva: World Health Organization. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131963/> [25.04.2015]
- (2) AWMF-Leitlinie (2010). Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. AWMF. <http://www.awmf.org/> [15.04.2015]
- (3) NICE (2008). Guidance Induction of labour. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg70> [15.04.2015]
- (4) Kehl, Sven (2014). Geburtseinleitung. *Geburtsh Frauenheilk* 74: R41-R54.
- (5) Höslü et al. (2009). Welche Einleitungsmethode ist die beste? Ein Vergleich. *Die Hebamme* 22(4): 210-215.
- (6) Alifervic et al. (2015). Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h217>
- (7) Hofmeyr et al. (2013). Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour (Review). <http://thechochranelibrary.com> [22.04.2015]
- (8) Ferring (2013). Das entfernbare vaginale Misoprostol-Freisetzungssystem (Vaginal-Insert) von Ferring erhält im Rahmen des dezentralen europäischen Verfahrens die Zulassung. 30.10.2013 www.pharmazeitung.de [14.04.2015]
- (9) Ezechukwu et al. (2015). Oral versus vaginal misoprostol for induction of labor in Enugu, Nigeria: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 291(3):537-544
- (10) Allemann (2014). Misoprostol in der Geburtshilfe und Gynäkologie. <http://www.imail-offizin.ch> [30.04.2015]

- (11) Faschingbauer et al. (2011). Ist Propess eine effektivere Einleitungsmethode für Erstgebärende mit besonders ungünstigen Einleitungsbedingungen? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 71(4): 277-218.
- (12) Abraham et al. (2014). Labor Induction for Premature Rupture of Membranes Using Vaginal Misoprostol versus Dinoprostone Vaginal Insert. *American Journal of Perinatology* 31(3):181-186
- (13) Wing et al. (2011). Misoprostol vaginal insert and time to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *Obstet and Gynecol* 122(2): 201-209.
- (14) Wing et al. (2013). Misoprostol vaginal insert für successful labor induction: a randomized controlled trial. *Obstet and Gynecol* 117(3): 533-541.
- (15) Cooper, Warland (2010). Improving women's knowledge of prostaglandin induction of labor through the use of information brochures. *Women and Birth* 24: 156-164
- (16) www.pharmazie.com [29.04.2015]

Simone Prüß, BSc

ist Hebamme im Krankenhaus St. Veit/Glan und Mitglied im Redaktionsteam der ÖHZ. Kontakt: simone.pruess@icloud.com

