

# Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio – ein „No-Go“ für immer?

## Misoprostol for Labour Induction after Previous Caesarean Section – Forever a “No Go”?

### Autoren

W. Rath<sup>1</sup>, P. Tsikouras<sup>2</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, Gynaecology and Obstetrics, University Hospital RWTH Aachen, Aachen

<sup>2</sup> Democritus University of Thrace, Department of Obstetrics and Gynecology, Alexandroupolis, Greece

### Schlüsselwörter

- Geburtseinleitung
- vorangegangene Sectio caesarea
- Misoprostol
- Uterusruptur
- kritische Neubewertung

### Key words

- labour induction
- previous caesarean section
- misoprostol
- uterine rupture
- critical reappraisal

**eingereicht** 20.5.2015

**revidiert** 7.7.2015

**akzeptiert** 22.7.2015

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1558171>  
Geburtsh Frauenheilk 2015; 75: 1–9 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 0016-5751

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Werner Rath**  
Gynäkologie und Geburtshilfe  
Medizinische Fakultät  
Universitätsklinikum  
Wendlingweg 2  
52074 Aachen  
wrath@ukaachen.de

### Zusammenfassung

Die orale oder vaginale Gabe von Misoprostol ist weltweit eine etablierte Methode zur Geburtseinleitung. Allerdings sollte Misoprostol aufgrund des hohen Risikos für eine Uterusruptur nach internationalen Leitlinienempfehlungen nicht bei Schwangeren mit vorangegangener Sectio caesarea angewendet werden. Grundlage dieser Leitlinienempfehlungen sind Fallberichte, eine randomisierte, vorzeitig beendete Studie sowie retrospektive Datenanalysen mit niedriger Qualität, die zwischen 1997–2004 publiziert wurden. Vor dem Hintergrund neuer Erkenntnisse (Resorptionskinetik, Dosierungen und Applikationsintervalle, dosisabhängige Rate uteriner Überstimulierungen) und wachsender klinischer Erfahrungen im Umgang mit Misoprostol wurden daher diese „historischen“ Studien einer kritischen Analyse unterzogen. Danach ist die Evidenz, vaginales und vor allem orales Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio zu verbieten, unzureichend, um daraus überzeugende, aktuelle Leitlinienempfehlungen ableiten zu können. Im Hinblick auf die evidenten Vorteile von Misoprostol (effektiver, kostengünstiger) im Vergleich zu zugelassenen, konventionellen Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Präparaten ist zu empfehlen, in einem retrospektiven Datenregister die Häufigkeit und Umstände von Uterusrupturen nach Misoprostol zu evaluieren. Auf der Grundlage dieses Registers könnte dann eine prospektive, randomisierte Studie (z. B. orales Misoprostol versus vaginales Prostaglandin E<sub>2</sub>) initiiert werden, welche die Selektion für eine vaginale Geburt infrage kommender Schwangerer und die bekannten Risikofaktoren für eine Uterusruptur einschließlich der uterinen Schnittführung bei der vorangegangenen Sectio zu berücksichtigen hat. Bevor allerdings keine neuen Ergebnisse aus gut konzipierten Studien vorliegen, bleibt Misoprostol zur Geburtseinlei-

### Abstract

Misoprostol in oral or vaginal form is an established method of labour induction worldwide. Its use after previous caesarean section is associated with a high rate of uterine rupture; according to international guidelines it is therefore contraindicated in this setting. However the evidence base for this recommendation comprises case reports, one randomised trial that was discontinued prematurely, and numerous low quality retrospective data analyses published between 1997 and 2004. New insights into e.g. resorption kinetics, dosage and application intervals, dose dependant uterine hyperstimulation rates, as well as increasing clinical experience with misoprostol have lead to a critical reappraisal of these “historical” studies. Accordingly the evidence supporting a ban on vaginal and particularly oral misoprostol for labour induction in the context of a scarred uterus is currently insufficient for a convincing guideline recommendation. In view of the clear advantages of misoprostol over prostaglandin E<sub>2</sub> (cheaper, more effective) a retrospective review of registry data should be conducted to determine the incidence of uterine rupture following misoprostol and the circumstances in which it occurs. A prospective, randomised trial could then be conducted on the basis of these findings (e.g. oral misoprostol vs. vaginal prostaglandin E<sub>2</sub>); known risk factors for uterine rupture including the type of uterine scar would need to be taken into account when selecting patients for vaginal delivery. Until new data from well-designed studies are available, misoprostol will continue to be contraindicated in clinical guidelines for use in labour induction after previous caesarean section.

tung nach vorangegangener Sectio entsprechend aktuellen Leitlinien kontraindiziert.

## Einleitung

Die Frequenz an Geburtseinleitungen hat sich in den letzten 10 Jahren nahezu verdoppelt auf derzeit 18–25% aller Geburten, in den Niederlanden liegt sie sogar bei 33% [1] und in Deutschland im Jahr 2013 bei 22% [2]. Nach einer bundesweiten Umfrage 2013 (Ergebnisse aus 538 Kliniken) setzen 66% der Geburtshelfer das PGE<sub>1</sub>-Analogon Misoprostol im Off-Label-Use vorwiegend oral (95%) zur Geburtseinleitung ein [3], in der Schweiz waren es nach einer Publikation von 2011 sogar 78% [4].

Die Vorteile von Misoprostol gegenüber konventionellen Prostaglandin-E<sub>2</sub>-(PGE<sub>2</sub>-)Präparaten liegen in der Stabilität bei Raumtemperatur, dem einfachen Applikationsmodus, dem schnellen Wirkungseintritt und den niedrigen Kosten [5]. Im Gegensatz zu PGE<sub>2</sub> ist Misoprostol auch bei Asthma bronchiale und bei (schwerer) Hypertonie/Präeklampsie anzuwenden [6]. Wie eine jüngste Cochrane-Analyse zeigte [7], ist orales Misoprostol (WHO-Empfehlung 2013: 25 µg alle 2 h) [8] zur Geburtseinleitung äquieffektiv zu vaginalem PGE<sub>2</sub> bei vergleichsweise niedrigerer Sectorate. Die Häufigkeit uteriner Überstimulierungen ist bei niedrig dosiertem oralem Misoprostol der konventioneller PGE<sub>2</sub>-Präparate vergleichbar [7].

Vaginales Misoprostol (WHO-Empfehlung 2013: 25 µg alle 6 h) [8] weist im Vergleich zu vaginalem PGE<sub>2</sub> eine höhere Rate vaginaler Geburten/24 h, eine geringere Frequenz an Regionalanästhesien sowie einen niedrigeren Oxytocinbedarf zur Wehenverstärkung auf [9]. Aufgrund der geringeren Rate uteriner Überstimulierungen und postpartaler Blutungen sowie des besseren Fetal Outcome (5-Minuten-Apgar-Werte < 7) ist laut Cochrane-Analyse 2014 die orale der vaginalen Applikation vorzuziehen; unabhängig von der Applikationsform ist Misoprostol kostengünstiger als PGE<sub>2</sub> [7].

Aufgrund dieser evidenten Vorteile wird Misoprostol in den meisten internationalen Leitlinien als Methode zur Geburtseinleitung empfohlen sowohl vaginal [10] als auch oral oder vaginal [11–13].

Misoprostol wurde 1985 zur Prävention und Behandlung von Gastroduodenalulzera zugelassen, ist aber laut Angaben der Herstellerfirma in der Schwangerschaft kontraindiziert und wurde in Deutschland 2006 vom Markt genommen.

Die weltweit steigende Sectiofrequenz und damit die steigende Rate an Uterusrupturen stellt den Geburtshelfer neben anderen (z.B. Zunahme der Plazentaimplantationsstörungen) auch vor das Problem, ob überhaupt, und wenn ja, mit welcher Methode die Geburtseinleitung in Folgeschwangerschaften möglich ist. Bei immerhin 25% der Schwangeren, die für eine vaginale Geburt nach vorangegangener Sectio infrage kommen, liegen mütterliche Indikationen zur Geburtseinleitung vor [14]. In den USA ist die Rate vaginaler Geburten nach vorheriger Sectio von 28,3% 1996 auf 8,3% 2007 zurückgegangen [15]. Ein wesentlicher Grund für diese Entwicklung ist die Sorge des Geburtshelfers vor einer Uterusruptur bei vaginalem Entbindungsversuch (Abwarten spontaner Wehen, Geburtseinleitung), die mit einer signifikanten Erhöhung der kindlichen Morbidität (z.B. hypoxisch-ischämische Enzephalopathie), der perinatalen Mortalität und schwerer mütterlicher Komplikationen (u. a. schwere postpartale Blutung, Hysterektomie) belastet ist [16–18].

Abb. 1 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit der Uterusrupturen nach elektiver Re-Sectio, Abwarten spontaner Wehen und verschiedenen Einleitungsverfahren. Ein Kardinalproblem in diesem Zusammenhang sind die in diesbezüglichen Studien unterschiedlichen Definitionen der Uterusruptur (symptomatische Uterusruptur, Narbendehiszenz/gedeckte Uterusruptur).

Erste Berichte aus Studien zwischen 1998 und 2001 über das hohe Rupturrisiko nach Anwendung vaginalen Misoprostols zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio hatten 2002 das ACOG [19] zu der Empfehlung veranlasst, Misoprostol in dieser Situation zu verbieten, die Applikation von PGE<sub>2</sub> aber unter Hinweis auf das erhöhte (aber insges. niedrige) Rupturrisiko bei medizinischer Indikation zu erlauben. Diesen Empfehlungen haben sich in den Folgejahren andere internationale Leitlinien [11–13] angeschlossen, sodass Misoprostol heute nicht mehr zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio eingesetzt wird, in Einzelfällen dessen Anwendung zu einer Verurteilung des Geburtshelfers geführt hat [20] und das – wie eine eigene Literaturrecherche in PubMed ergab – seit mehr als 10 Jahren keine diesbezüglichen randomisierten Studien mehr publiziert wurden.

Vor dem Hintergrund stetig wachsender Erfahrungen im Umgang mit Misoprostol zur Geburtseinleitung (außer nach vorangegangener Sectio) und der evidenten Vorteile dieses PGE<sub>1</sub>-Analogons gegenüber konventionellen PGE<sub>2</sub>-Präparaten ist es notwendig, die „historischen“ Studien vor allem im Hinblick auf die Selektion der Patientinnen (Risikofaktoren für eine Uterusruptur), den Applikationsmodus, die Dosierung, die Dosierungsintervalle, die zusätzliche Gabe von Oxytocin zur Wehenverstärkung und die Rate uteriner Überstimulierungen erneut zu evaluieren. Ziel dieser Arbeit war, durch die detaillierte Analyse der Studien, die richtungswesend für diesbezügliche Empfehlungen in Leitlinien waren, das Bewusstsein für einen kritischen Umgang mit Studienergebnissen zu wecken.

## Randomisierte Studie

### Wing et al. 1998 [21]

Dies ist die einzige randomisierte Studie, die deshalb von Bedeutung ist, da sie – in allen Leitlinien zitiert – maßgeblich als Begründung gegen die Anwendung von Misoprostol nach vorangegangener Sectio angeführt wurde. Die Publikation erfolgte ohne detaillierte Angaben z.B. zu demografischen Daten, Einleitungsindikationen, initialem Bishop Score, uterinen Überstimulierungen als Zusammenfassung von 2 Kasuistiken mit Kommentar. Aufgrund ihrer Bedeutung soll diese Untersuchung näher betrachtet werden.

Sie wurde begonnen bei Schwangeren mit Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio, die entweder 25 µg Misoprostol vaginal alle 6 h bis zu 4 Applikationen oder Oxytocin intravenös nach einem klinikinternen Standardprotokoll (keine näheren Angaben) erhielten. Bei 23 Patientinnen lag nachweislich ein uteriner Querschnitt, bei einer ein tiefer vertikaler Schnitt vor, bei 13 Frauen war die uterine Schnittführung bei der vorangegangenen Sectio nicht bekannt. Die Autoren berufen sich auf eine Publikation von Miller et al. 1994 [22], nach der auch bei unklarer uteriner Schnittführung anlässlich der vorherigen Sectio eine Geburtseinleitung möglich ist. In der Oxytocin-Gruppe (n = 21) trat

**Risiko für Uterusruptur**  
(isthm. Querschnitt)

ohne vorangegangene  
vaginale Geburt:  
1,5 vs. 0,8% **s.**  
**mit:** 0,4 vs. 0,6% **n.s.**

|  |  |
|--|--|
| elektive Re-Sectio:                      | <b>0,11–0,19%</b>  |
| Abwarten spontaner Wehen:                | <b>0,3–0,7%</b>  |
| Oxytocin (dosisabhängig):                | <b>0,7–1,2%</b>  |
| Oxytocin zur Wehenverstärkung:           | <b>0,5–1,0%</b>  |
| Prostaglandin-E <sub>2</sub> :           | <b>1,4–2,9%</b>  |
| Prostaglandin-E <sub>2</sub> + Oxytocin: | <b>0–4,5%</b><br>(im Mittel: 1,5%)                               |
| Misoprostol (vaginal 25–50 µg):          | <b>6,2%</b><br>(0–18,8%)<br><b>n = 307 in 7 Studien</b>          |
| Misoprostol oral:                        | Cochrane-Analyse 2014 [7]:<br>n = 158: <b>keine</b> Uterusruptur |



**Abb. 1** Rate an Uterusrupturen nach vorangegangener Sectio caesarea. Daten aus Ophir et al. [31] und Al-Zirqui et al. [18].

keine Uterusruptur auf, nach Misoprostol vaginal bei 2 von 17 Patientinnen (11,7%).

**Fall 1**

Hier erfolgte die Geburtseinleitung bei unreifer Zervix; nach 2 Misoprostol-Applikationen konnte eine ausreichende Zervixreifung erreicht werden, sodass dann Oxytocin zur Wehenverstärkung appliziert wurde (Dosis unklar); ca. 22 h nach Beginn der Geburtseinleitung wurde klinisch eine Chorioamnionitis diagnostiziert, 1 Stunde später war der Muttermund vollständig und nach 2 weiteren Stunden ohne Geburtsfortschritt wurde bei fetaler Tachykardie und späten Dezelerationen die Indikation zur Re-Sectio gestellt. Uterine Überstimulierungen wurden nicht angeben. Bei der Sectio fand sich ein 10 cm langer, vertikaler Defekt an der Uterusvorderwand, der konservativ-chirurgisch behandelt wurde. Außer einer postpartalen Blutung bei der Mutter traten bei ihr und dem Kind keine Komplikationen auf.

**Kommentar**

Die Geburtseinleitung wurde bei mehreren ungünstigen prädiktiven Faktoren für eine vaginale Geburt (unreife Zervix, keine vorangegangene vaginale Geburt, Übertragung) und unklarer uteriner Schnittführung vorgenommen. Bei protrahiertem Geburtsverlauf wurde Oxytocin intravenös in unklarer Dosierung gegeben, trotz klinisch verifizierter Chorioamnionitis und Geburtsstillstands bei vollständigem Muttermund wurde 2 weitere Stunden abgewartet, bis bei pathologischem CTG die Re-Sectio durchgeführt wurde. Aufgrund der vertikal verlaufenden Ruptur muss von einem uterinen Längsschnitt bei der vorangegangenen Sectio ausgegangen werden.

**Fall 2**

Die 39-jährige Schwangere wurde bei unreifer Zervix in der 36. SSW wegen intrauteriner Wachstumsrestriktion und Oligohydramnion mit Misoprostol eingeleitet, die uterine Schnittführung bei der vorangegangenen Sectio war nicht bekannt. Nach 3 Applikationen vaginalen Misoprostols ohne Hinweise auf uterine Überstimulierungen wurde bei 4 cm Muttermundsweite die Amniotomie durchgeführt; während der Anlage einer Periduralanästhesie wurde sonografisch eine fetale Bradykardie nachgewiesen mit anschließender eiliger Re-Sectio bei gleichzeitigem Verdacht auf Uterusruptur. Es bestätigte sich eine 8 cm lange, querverlaufende Ruptur, die konservativ versorgt wurde. Mutter und Kind waren ohne weitere Komplikationen.

**Kommentar**

Die Patientin wurde bei mehreren ungünstigen prädiktiven Faktoren für eine vaginale Geburt (unreife Zervix, keine vorangegangene vaginale Geburt, mütterliches Alter > 35 Jahre, terminferne Schwangerschaft) eingeleitet. Aufgrund der Befunde bei der Laparotomie vermuteten die Autoren einen isthmischen Querschnitt.

Letztendlich wurde die Studie nach der 2. Uterusruptur unter Misoprostol abgebrochen mit der Warnung, kein Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio anzuwenden!

**Randomisierte Studien unter Einschluss von Schwangeren nach vorangegangener Sectio****Chuck et al. 1995 [23]**

Im Rahmen dieser randomisierten Studie (gesamt n=99) wurden auch 15 Schwangere nach vorangegangener Sectio eingeschlossen, die zwischen der 35.–42. SSW bei unreifer Zervix (Bishop Score = BS < 5) entweder mit 50 µg Misoprostol vaginal (alle 4 h bis zu 5 Applikationen) oder mit 0,5 mg PGE<sub>2</sub>-Gel intrazervikal (Applikationsschema wie Misoprostol) eingeleitet wurden, nach der 5. Applikation war bei mangelndem Geburtsfortschritt intravenöses Oxytocin zur Wehenverstärkung möglich. Die Rate uteriner Hyperstimulationssyndrome lag bei 2 bzw. 4%. Es wurde keine Uterusruptur beobachtet, Angaben zur uterinen Schnittführung bei der vorangegangenen Sectio wurden nicht mitgeteilt.

**Carlan et al. 1997 [24]**

In dieser randomisierten Studie mit insgesamt 467 Schwangeren wurden auch 59 nach vorangegangener Sectio mit isthmischem Querschnitt bei medizinischen Indikationen (hauptsächlich Hypertonie/Präeklampsie) und unreifer Zervix (medianer BS=4) zwischen der 35.–40. SSW wie folgt eingeleitet:

**A:** 50 µg Misoprostol als Tablette vaginal oder **B:** 50 µg Misoprostol als Vaginalgel (Tylose), nach jeweils 2 Applikationen mit 50 µg im Abstand von 8 h, Dosiserhöhung jeweils auf 100 µg bis zu 500 µg Gesamtdosis, ab einem BS von 7 erfolgte die Wehenverstärkung mit intravenösem Oxytocin, falls notwendig (48,7 vs. 52,8%). Die Rate uteriner Hyperstimulationssyndrome betrug 15,8% (**A**) bzw. 7,7% (**B**) (p=0,05). Es wurde keine Uterusruptur registriert.

**Tab. 1** Randomisierte Studien unter Einschluss von Schwangeren mit Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio.

| Autor/Jahr                   | Misoprostol vag.<br>Dosis/Intervalle | Zahl der<br>Pat. | Ruptur<br>n/% | Vergleichsgruppe                               | Zahl der<br>Pat. | Ruptur<br>n/% |
|------------------------------|--------------------------------------|------------------|---------------|--|------------------|---------------|
| Chuck et al. 1995 [23]       | 50 µg/4 h                            | 5                | 0/0           | 0,5 mg PGE <sub>2</sub> -Gel intrazervikal     | 10               | 0/0           |
| Carlan et al. 1997 [24]      | 50 µg/8 h                            | 59               | 0/0           | –  | –                | –             |
| Perry et al. 1998 [25]       | 25 µg/4 h                            | 10               | 0/0           | Foley-Katheter + 4 mg PGE <sub>2</sub> vaginal | 9                | 0/0           |
| Vengalil et al. 1998 [26]    | 25 µg/4 h                            | 12               | 0/0           | Foley + NaCl extraamnial                       | 20               | 0/0           |
| Blanchette et al. 1999* [27] | 25 oder 50 µg/4 h                    | 16               | 3 (18,8%)     | 0,5 mg PGE <sub>2</sub> -Gel intrazervikal     | 9                | 0/0           |
| gesamt                       |                                      | 102              | 3 (2,9%)      |  | 48               | 0/0           |

\* > 1 vorangegangene Sectio n = 1

uterine Schnittführung unklar n = 1

### Perry et al. 1998 [25]

Insgesamt wurden 127 Schwangere mit unreifer Zervix (BS im Mittel 2) zwischen der 35.–40. SSW aus medizinischer Indikation (41% Präeklampsie, 20% Terminüberschreitung), davon 19 Patientinnen nach vorangegangener Sectio (uterine Schnittführung nicht angegeben) wie folgt eingeleitet:

**A:** 25 µg Misoprostol vaginal als Tablette alle 4 h bis zu einer adäquaten Wehentätigkeit (3–4 Wehen/10 min), maximal bis 6 Applikationen, Gesamtdosis: 150 µg oder **B:** Foley-Katheter mit 50 ml Füllungsvolumen und gleichzeitige Applikation von 4 mg PGE<sub>2</sub>-Vaginalgel alle 4 h (Maximaldosis 12 mg). Bei unzureichender Muttermundöffnung über eine Stunde wurde Oxytocin intravenös in ansteigender Dosierung frühestens 4 h nach der letzten Prostaglandin-Gabe appliziert. Die Frequenz uteriner Hyperstimulationssyndrome war in Gruppe **A** mit 11% signifikant höher als in Gruppe **B** mit 3% (Tachysistolien 26 vs. 6%).

Es wurde keine Uterusruptur beobachtet.

### Vengalil et al. 1998 [26]

Ziel dieser randomisierten Studie (n = 250) war der Vergleich von 25 µg vaginalem Misoprostol (alle 4 h bis zu 3 Appl., **A**) versus extraamniärer Applikation von physiologischer Kochsalzlösung über einen Foley-Katheter (Füllungsvolumen 30 ml, **B**) zur Geburtseinleitung bei unreifer Zervix aus medizinischer Indikation. In Gruppe **A** wurden 12 und in Gruppe **B** 20 Schwangere mit vorangegangener Sectio (uterine Schnittführung nicht angegeben) eingeschlossen. Bei fehlender Wehentätigkeit wurde Oxytocin in ansteigender Dosierung nach der 3. Misoprostol-Applikation gegeben. Knapp 17% der Schwangeren wiesen uterine Überstimulierungen auf. In beiden Gruppen traten keine Uterusrupturen auf.

### Blanchette et al. 1999 [27]

In dieser prospektiven Vergleichsstudie wurden insges. 226 Schwangere mit unreifer Zervix (BS durchschnittlich 3) zwischen der 39.–42. SSW aus medizinischen Indikationen eingeleitet (vgl. **Tab. 1**); entweder **A:** mit 25 oder 50 µg Misoprostol vaginal alle 4 h (bis max. 6 Appl.) oder **B:** mit 0,5 mg PGE<sub>2</sub>-Gel intrazervikal alle 6 h (max. 3 Appl.), davon in Gruppe **A** 16 und in Gruppe **B** 9 nach vorangegangener Sectio; falls notwendig wurde 4 h nach der letzten Misoprostol-Gabe Oxytocin intravenös zur Wehenverstärkung in ansteigender Dosierung (Details nicht angegeben) verabreicht.

In der Gruppe **B** trat keine, in der Gruppe **A** immerhin 3 (18,8%) Uterusrupturen auf, darüber hinaus eine Narbendehiszenz. Diese Fälle wurden kasuistisch dargestellt; bei 3 Patientinnen lag ein isthmischer Querschnitt bei der vorangegangenen Sectio vor (davon 1 Fall mit zwei vorangegangenen Kaiserschnitten), bei einer

Patientin war die uterine Schnittführung nicht bekannt. In allen Fällen wurden 3 Misoprostol-Applikationen mit ansteigender Dosierung (25 → 50 µg) durchgeführt, bei 2 Schwangeren zusätzlich Oxytocin intravenös zur Wehenverstärkung. Uterine Überstimulierungen im Zusammenhang mit der Uterusruptur wurden nicht beobachtet. Wegweisend für den Verdacht auf Uterusruptur war bei 3 Patientinnen das pathologische CTG.

Trotz der höheren Effizienz von vaginalem Misoprostol im Vergleich zu PGE<sub>2</sub> warnen die Autoren vor Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio.

### Retrospektive Datenanalysen

#### ▼ Plaut et al. 1998 [28]

In dieser retrospektiven Analyse aus einem computerisierten Datenpool wurde über 5 Fälle mit Uterusruptur bei insges. 89 mit Misoprostol nach vorangegangener Sectio eingeleiteten Schwangeren berichtet; im Vergleich zum Abwarten spontaner Wehen bei 423 Schwangeren nach vorangegangener Sectio (Rupturrate 0,2%) lag die Häufigkeit an Uterusrupturen nach Misoprostol damit bei 5,6%; über 4 Fälle wird kasuistisch berichtet. Misoprostol wurde alle 3 h vaginal in einer Dosierung von 25 µg bis zu insges. 8 Applikationen (200 µg) gegeben, darüber hinaus in allen Fällen Oxytocin in steigender Dosierung zur Wehenverstärkung. Bei allen 4 Schwangeren war eine Sectio (in einem Fall 2) mit isthmischem Querschnitt vorangegangen, bei einer Patientin zusätzlich eine vaginale Geburt. Die Einleitungen erfolgten in Terminnähe aus medizinischer Indikation bei unreifer Zervix. Oxytocin wurde zwischen 3–6 h nach der letzten vaginalen Misoprostol-Gabe zur Wehenverstärkung appliziert, im zeitlichen Zusammenhang mit der Uterusruptur wurden keine uterinen Überstimulierungen beobachtet. Wegweisend für den Verdacht auf Uterusruptur war in allen Fällen eine fetale Bradykardie (z.T. mit Spätdecelerationen), bei 2 Schwangeren zusätzlich Abdominalschmerzen. In 2 Fällen trat die Uterusruptur bei vollständigem Muttermund, in den beiden anderen bei weiterhin unreifer Zervix auf.

#### Cunha et al. 1999 [29]

In dieser retrospektiven Vergleichsanalyse aus Mosambik wurden 57 Schwangere mit Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio aus medizinischen Indikationen, denen 50 µg Misoprostol vaginal (einmalige Wiederholung nach 18 h bei 5 Patientinnen) appliziert wurde, 57 Frauen mit Abwarten spontaner Wehen nach vorangegangener Sectio gegenübergestellt. Angaben zu demografischen Daten, initialem BS, Einleitungsindikationen, Gabe von Oxytocin und zur uterinen Schnittführung bei

dem vorangegangenen Kaiserschnitt fehlen. In der Misoprostol-Gruppe wurden 2 Uterusrupturen (3,5%, ohne weitere nähere Angaben) beobachtet, nach Abwarten spontaner Wehen keine. Die Autoren weisen auf die Möglichkeit eines Selektionsbias (ungewollte Selektion der Schwangeren zu Studienbeginn) hin.

#### Bennet et al. 2000 [30]

Diese Vergleichsstudie zwischen Misoprostol vaginal (25 µg alle 6 h, n=39) versus Abwarten spontaner Wehen (n=560) bei Schwangeren nach vorangegangener Sectio wurde nur in Abstract-Form publiziert, die zurzeit nicht im Netz verfügbar ist. Nach Zitat aus Ophir et al. [31] wurde nach Misoprostol über 3 Uterusrupturen (7,7%) und nach Abwarten spontaner Wehen über 13 Uterusrupturen (2,3%) berichtet ohne weitere detaillierte Angaben. Sanchez-Ramos et al. [32] erwähnten in ihrer Metaanalyse 2000 zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio ebenfalls diese Publikation in ihrem Literaturverzeichnis ohne nähere Informationen.

#### Hill et al. 2000 [33]

In dieser retrospektiven Analyse aus Patientinnenakten wurde über 89 Schwangere mit intravenösem Oxytocin und 48 mit vaginalem Misoprostol (50 µg alle 4 h bis zu 8 Appl.) zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio bei einem initialen BS < 7 berichtet. Detaillierte Angaben zu demografischen Daten, Studiendesign, Einleitungsindikationen, Zeitpunkt und Dosierung von Oxytocin fehlen, vorangegangen war in allen Fällen eine „klassische“ Sectio caesarea. Kasuistisch dargestellt werden 3 Uterusrupturen (6,3%) 7,5–13 h nach der letzten Misoprostol-Applikation. Bei keiner dieser Patientinnen traten uterine Überstimulierungen auf; unklar ist, ob und in welcher Dosierung Oxytocin zur Wehenverstärkung verabreicht wurde. Nach Oxytocin trat eine Uterusruptur (1,1%) auf (keine näheren Angaben).

#### Choy-Hee und Raynor 2001 [34]

Hierbei handelt es sich um eine retrospektive Analyse aus einem computerisierten Datenpool von insges. 425 Frauen, von denen 48 nach vorangegangener Sectio mit Misoprostol 50 µg vaginal in 4-stündlichen Intervallen bis zu 24 h eingeleitet wurden. Oxytocin intravenös wurde zur Wehenverstärkung bei unzureichendem Geburtsfortschritt oder 4 h nach der 6. Misoprostol-Applikation bei mangelhafter Wehentätigkeit gegeben (45%); die 377 Schwangeren ohne vorangegangene Sectio dienten als Kontrollgruppe. Bei 35 Frauen war ein isthmischer Querschnitt vorangegangen, bei 13 die uterine Schnittführung unbekannt, 12 Patientinnen hatten zusätzlich eine vorangegangene vaginale Geburt. Es finden sich keine Angaben zur Rate uteriner Überstimulierungen. In beiden Gruppen wurde **keine Uterusruptur** nachgewiesen, die Autoren empfehlen eine retrospektive Multicenterstudie zum Vergleich Misoprostol versus Oxytocin oder PGE<sub>2</sub> vs. Abwarten spontaner Wehen.

#### Nwachaku et al. 2001 [35]

Diese bisher größte prospektive Datenanalyse bezieht sich auf 382 Geburtseinleitungen nach vorangegangener Sectio mit isthmischem Querschnitt bei unreifer Zervix (BS ≤ 6) am Termin, die wie folgt durchgeführt wurden:

1. Zervixreifung mit Misoprostol vaginal 25 µg alle 4 h bis zu 8 Applikationen, bei reifer Zervix Wehenverstärkung mit Oxytocin ab 3/4 h nach der letzten Misoprostol-Gabe (n = 100),
2. Abwarten spontaner Wehen ohne Einsatz von Oxytocin (n = 115),

3. nur Wehenverstärkung mit Oxytocin nach spontanem Geburtsbeginn (Dosis nicht angegeben, n = 167).

In allen 3 Gruppen traten keine Uterusrupturen auf! Auf der Grundlage ihrer Ergebnisse fordern die Autoren die Durchführung prospektiver randomisierter Studien.

#### Aslan et al. 2004 [36]

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurde die Geburtseinleitung mit Misoprostol im II. und III. Trimenon (mittleres Gestationsalter 26/27 SSW!) bei 41 Schwangeren mit vorangegangener Sectio (davon 8 mit 2 vorangegangenen Sectiones) hinsichtlich der Rate an Uterusrupturen mit der von 50 Patientinnen ohne vorherige Sectio und Abwarten spontaner Wehen verglichen: 50 µg Misoprostol vaginal 2-malig im Abstand von 4 h, gefolgt von oralem Misoprostol 100 µg alle 4 h bis zu 6 Applikationen; die Misoprostol-Gabe wurde bei einer Muttermundweite von 2 cm oder bei Eintreten regelmäßiger Wehen gestoppt. Bei unzureichendem Geburtsfortschritt erfolgte die intravenöse Applikation von Oxytocin 6 h nach der letzten Misoprostol-Gabe, die nach vorangegangener Sectio mit 41% signifikant höher war als ohne vorangegangenen Kaiserschnitt mit 20%. Patientinnen mit bekanntem uterinen Längsschnitt wurden von der Studie ausgeschlossen, der initiale BS war < 6.

Die Autoren berichten über 4 Fälle mit Uterusruptur (9,7%) nach vorangegangener Sectio in Kasuistiken mit folgenden Gemeinsamkeiten: die Schwangeren wurden teilweise nach 2 vorangegangenen Kaiserschnitten bei unreifer Zervix, terminfernen Schwangerschaften (2-mal 26. SSW, 29. und 31. SSW) mit in Einzelfällen hohen oralen Misoprostol-Dosen eingeleitet, in allen Fällen wurde Oxytocin intravenös mit steigender Dosierung z.T. < 4 h nach der letzten Misoprostol-Gabe appliziert; uterine Überstimulierungen im Zusammenhang mit der Uterusruptur traten nicht auf.

#### Lin und Raynor [37]

Diese 2004 publizierte, retrospektive Datenanalyse (n = 3533) schloss Frauen mit einer oder mehreren vorangegangenen Sectiones und Geburtseinleitung nach der 28. SSW mit Oxytocin (n = 430) oder Misoprostol (n = 142) ein; über den Applikationsmodus, die Dosierung und die Dosierungsintervalle von Misoprostol wurden keine Angaben gemacht; evaluiert wurde auch die Rate an Uterusrupturen bei Abwarten spontaner Wehen und nach elektiver Re-Sectio.

Die Gesamtrate an Uterusrupturen lag bei 0,5% (19/3533), nach Geburtseinleitung insges. bei 1,2%, nach Oxytocin: 1,2%, nach Misoprostol: 1,4% (kein statistisch signifikanter Unterschied), nach elektiver Re-Sectio: 0,2% und nach Abwarten spontaner Wehen: 0,4%. Nach einer vorangegangenen Sectio betrug die Rupturrate mit Oxytocin 1,1% (4/376), nach mehr als einem vorangegangenen Kaiserschnitt 1,9% (1/54), nach Misoprostol 0,8% (1/123) bzw. 5,3% (1/19). Diese Unterschiede waren aufgrund der geringen Fallzahl statistisch nicht signifikant.

Darüber hinaus wurden 1997/1998 auch Kasuistiken mit Uterusruptur im Zusammenhang mit der Anwendung von vaginalem Misoprostol (25 und 50 µg alle 3–4 h) mitgeteilt [38, 39].

Erstauskunft unzureichend ist die Datenlage zu oralem Misoprostol, die vor Kurzem in einer Cochrane-Analyse [7] zusammengefasst wurde. Zitiert werden 2 Publikationen:

#### Gherman 2001 [40]

Diese retrospektive Studie ohne Vergleichsgruppe wurde nur als kurzer Abstract publiziert: 10 Schwangere mit vorangegange-

nem isthmischem Querschnitt wurden ab der 36. SSW bei einem initialen BS  $\leq 6$  mit 50  $\mu\text{g}$  Misoprostol oral alle 4 h bis zu 6 Applikationen eingeleitet, zur Wehenverstärkung war Oxytocin intravenös (Dosierung nicht angegeben) erlaubt. Bei 5 Patientinnen wurde eine Re-Sectio durchgeführt, 4 hatten eine Spontangeburt, und bei einer Patientin trat nach 5-maliger Misoprostol-Applikation und 20-stündiger Oxytocin-Infusion zur Wehenverstärkung eine Uterusruptur auf.

### Aslan et al. 2004 [36]

Diese Studie mit sequenzieller Gabe von vaginalem und oralem Misoprostol wurde bereits diskutiert (s. o.).

Eine Metaanalyse von Weeks und Alfirevic 2006 [5] beschäftigte sich auch mit der Anwendung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio. Im Rahmen der Gesamtauswertung von 8000 Schwangeren lag bei 155 ein vorangegangener Kaiserschnitt vor, bei keiner dieser Patientinnen trat eine Uterusruptur auf.

### Diskussion

Die medikamentöse Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio stellt für den Geburtshelfer ein Dilemma dar. Einerseits ist in durchschnittlich 75% der Fälle (60–85%) eine vaginale Geburt zu erreichen [19] und damit die Re-Sectio und deren Kurz- und Langzeitmorbidität vermeidbar, andererseits wird in aktuellen Leitlinien vor der erhöhten Rupturgefahr nach Geburtseinleitung mit Oxytocin und vor allem Prostaglandinen gewarnt.

Nach den Produktinformationen der Herstellerfirmen ist die vorangegangene Sectio eine Kontraindikation für die Gabe von PGE<sub>2</sub>-Präparaten zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio, laut aktueller Roter Liste gilt die Anwendung von Oxytocin zumindest als Anwendungsbeschränkung.

In dieser Situation dürfte derzeit die Anwendung von Misoprostol aufgrund der klaren klinischen Empfehlungen internationaler Leitlinien und unter Berücksichtigung nach wie vor bestehender forensischer Unsicherheiten (off-label use) ein „No-Go“ sein.

Will man dieses „No-Go“ angesichts der evidenten Vorteile von Misoprostol und dessen breiter Anwendung nicht für die Zukunft festschreiben, ist zunächst eine kritische Analyse der („historischen“) Studien unter Berücksichtigung des aktuellen Wissensstands erforderlich. Mitte bis Ende der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts, also zu einem Zeitpunkt, zu dem Geburtshelfer weltweit die hohe Effizienz von Misoprostol zur Geburtseinleitung erkannt hatten, wurden in randomisierten Vergleichsstudien „eher unbeabsichtigt“ auch Schwangere mit vorangegangener Sectio einbezogen; in diesen Studien wurde keine Uterusruptur mit vaginalem Misoprostol beobachtet [23–26].

Erst die 1999 von Blanchette et al. [27] veröffentlichte Vergleichsuntersuchung zwischen Misoprostol vaginal (25–50  $\mu\text{g}$ ) und PGE<sub>2</sub>-Gel intrazervikal ergab bei 3 von 16 Schwangeren mit vorangegangener Sectio eine Uterusruptur nach Misoprostol. In einem dieser Fälle erfolgte die Geburtseinleitung mit Misoprostol nach 2 vorangegangenen Sectiones, in einem weiteren Fall war die uterine Schnittführung nicht bekannt. Die Ergebnisse dieser Studie lassen sich nicht wegdiskutieren, stehen aber im Gegensatz zu den 4 anderen Vergleichsstudien mit ähnlichen Einleitungsschemata (vgl. **Tab. 1**), in denen über keine Uterusrupturen berichtet wurde. Zusammenfassend betrachtet lässt sich daraus keine klare Evidenz ableiten.

Evidenzrelevant (El I+/-) ist nur die randomisierte, vielfach zierte Studie von Wing et al. [21], die primär zum Ziel hatte, die Effizienz von vaginalem Misoprostol versus Oxytocin intravenös bei Schwangeren nach vorangegangener Sectio zu vergleichen und dann nach Auftreten von 2 Uterusrupturen bei 17 Patientinnen der Misoprostol-Gruppe vorzeitig abgebrochen wurde. Im Hinblick auf diese vorzeitige Beendigung der Studie ist ein Publikationsbias zumindest möglich, wie auch ein Selektionsbias, da, wie in randomisierten Studien zu fordern, Angaben zu Einschluss- und Ausschlusskriterien fehlen und damit eine ungewollte Selektion von Patientinnen bei Studienbeginn nicht sicher auszuschließen ist. Darüber hinaus ist das geburtshilfliche Vorgehen im Fall 1 kritisch zu betrachten (siehe Kommentar), offenbar wurde die Geburtseinleitung bei uterinem Längsschnitt anlässlich der vorangegangenen Sectio durchgeführt.

Im Fall 2 wurde die Patientin bei damals noch nicht, aber inzwischen bekannten ungünstigen prädiktiven Faktoren für eine vaginale Geburt und Risikofaktoren für eine Uterusruptur nach vorangegangener Sectio eingeleitet (s. Kommentar).

Darüber hinaus fehlen in beiden Fällen mit Uterusruptur relevante Angaben zur maximalen Oxytocin-Dosierung, zum Intervall zwischen der letzten Misoprostol-Gabe und dem Beginn der Oxytocin-Infusion sowie zum Auftreten/Rate uteriner Überstimulierungen im direkten Zusammenhang mit dem Auftreten der Uterusrupturen.

Aus der Sicht der Autoren ist der Abbruch der Studie unter dem Eindruck von 2 Uterusrupturen bei 17 Schwangeren nachvollziehbar, allerdings waren zu diesem Zeitpunkt die spezifischen Kriterien für die vorzeitige Beendigung der Studie [41] nicht erfüllt, was auch in der Metaanalyse von Sanchez-Ramos et al. [32] kritisiert wurde. Darüber hinaus räumen die Autoren die Ungenauigkeit ihrer Ergebnisse resultierend aus dem vorzeitigen Abbruch der Studie ein und kommentieren „we acknowledge ... that we may have experienced merely a statistical quirk“, leiten aber aus ihrer Untersuchung die ausdrückliche Warnung an andere Untersucher ab, kein Misoprostol in Studien zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio anzuwenden. Diese Warnung hat in Verbindung mit den Empfehlungen aus nachfolgenden internationalen Leitlinien bis heute Bestand.

Die in **Tab. 2** dargestellten, meist retrospektiven Case-Control-Studien (Misoprostol versus Abwarten spontaner Wehen), vorwiegend generiert aus computerisierten Datenpools, sind im Hinblick auf einen möglichen Selektions- und Publikationsbias mit Vorsicht zu interpretieren. Ihre Aussagekraft ist durch die mangelnde Präzision der Datenerfassung und das Fehlen wichtiger Einflussgrößen bzw. fehlender Daten limitiert. Beispielhaft hierfür ist die bisher größte Studie zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio von Lydon-Rochelle et al. 2001 [42], die im Hinblick auf die hohe Rupturrate nach Anwendung von PGE die Leitlinien der Zeit geprägt hat, der aber nachfolgend evidente Mängel in der Datenerfassung anhand von ICD-Codes nachgewiesen wurden [43, 44]; so war u. a. keine Differenzierung in durch PGE<sub>2</sub>- oder Misoprostol-assoziierte Uterusrupturen möglich.

Die nähere Betrachtung der retrospektiven Vergleichsstudien macht auch die mangelnde Studienqualität im Hinblick auf das Fehlen relevanter Angaben zu demografischen Daten, zu Einleitungsindikationen, initialem Bishop Score vor Geburtseinleitung, Risikofaktoren für eine Uterusruptur, Informationen zur uterinen Schnittführung bei der vorangegangenen Sectio, Dauer und Maximaldosierung der Oxytocin-Gabe zur Wehenverstärkung, Intervall zwischen der letzten Misoprostol-Gabe und Beginn der

**Tab. 2** Retrospektive Datenanalyse: vaginales Misoprostol vs. Abwarten spontaner Wehen oder Oxytocin intravenös (außer Abstracts).

| Autor/Jahr                | Misoprostol Dosis/Intervalle | Zahl der Pat. | Ruptur n (%) | Zahl der Pat.          | Ruptur n/%               |
|---------------------------|------------------------------|---------------|--------------|------------------------|--------------------------|
| Plaut et al. 1998 [28]    | 25 µg/3 h                    | 89            | 5 (5,6%)     | 423                    | 0/0                      |
| Cunha et al. 1999 [29]    | 50 µg/18 h                   | 57            | 2 (3,5%)     | 57                     | 0/0                      |
| Hill et al. 2000* [33]    | 50 µg/4 h                    | 48            | 3 (6,3%)     | Oxytocin iv.<br>n = 89 | 1/1,1%                   |
| Choy Hee 2001 [34]        | 50 µg/4 h                    | 48            | 0/0          | 377                    | 0/0                      |
| Nwachaku et al. 2001 [35] | 25 µg/4 h                    | 100           | 0/0          | 115                    | 0/0                      |
| Aslan et al. 2004* [36]   | 50 µg/4 h → 100 µg oral/4 h  | 41            | 4/9,7%       | 50                     | 0/0                      |
| gesamt                    |                              | 383           | 14 (3,7%)    | 1111                   | 0/0,1%<br>(mit Oxytocin) |

\* nach uterinem Längsschnitt

\* Patientin im II./III. Trimenon (mittleres Gestationsalter 26/27 SSW)

Oxytocin-Infusion deutlich – Faktoren, die einen erheblichen Einfluss auf das Risiko einer Uterusruptur haben können. Nicht zuletzt sind das heterogene Studiendesign (z.B. unterschiedliche Dosierungen und Applikationsintervalle von Misoprostol, unterschiedliches Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburtseinleitung, unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, unterschiedlicher initialer Bishop Score vor Geburtseinleitung) sowie die kleine Fallzahl zu kritisieren, sodass sich zusammenfassend aus diesen Studien keine klinische und leitlinienrelevante Evidenz ableiten lässt.

Im Hinblick auf das seltene Ereignis der Uterusruptur ist eine Studie mit mehr als 60 000 Schwangeren erforderlich, um den Nachweis einer Erhöhung der Uterusrupturrate um 0,5% über dem Basisrisiko (0,5–0,7%) zu erbringen [7].

Letztlich muss die in den Studien beobachtete hohe Rate an Uterusrupturen vor dem Hintergrund seitdem publizierter, neu gewonnener Erkenntnisse/klinischer Erfahrungen im Umgang mit Misoprostol re-evaluiert werden. Evidenzbasiert und der inzwischen bekannten Resorptionskinetik von Misoprostol entsprechend empfiehlt die WHO 2013 zur Geburtseinleitung (ohne vorangegangene Sectio) für vaginales Misoprostol 25 µg alle 6 h [8], was in Übereinstimmung mit anderen Leitlinien steht [10, 12, 13].

In keiner der retrospektiven Vergleichsstudien mit Uterusrupturen wurde dieses Applikationsschema angewandt, es kamen höhere Misoprostol-Einzeldosen und/oder kürzere Applikationsintervalle zum Einsatz. Auf die Korrelation zwischen applizierter PG-Dosis und dem Risiko der Uterusruptur wurde vor Kurzem hingewiesen [45].

Interessant in diesem Zusammenhang ist die bisher größte retrospektive Studie von Nwachuku et al. [35], in der bei 100 Schwangeren, die zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio mit ausschließlich isthmischem Querschnitt 25 µg Misoprostol vaginal alle 4 h erhielten, keine Uterusrupturen auftraten. Die Autoren begründen ihr Ergebnis mit der sorgfältigen Selektion ihrer Schwangeren und dem Einleitungsprotokoll: Geburtseinleitung nur bei dokumentiertem isthmischem Querschnitt, Anwendung einer niedrigen vaginalen Misoprostol-Dosis von 25 µg, kontinuierliche CTG-Überwachung während der Misoprostol-Applikation und Stopp der Misoprostol-Zufuhr bei regelmäßigen Wehenabständen von < 5 Minuten. Demgegenüber steht die Studie von Aslan et al. 2004 [36] mit der höchsten Rupturrate von 9,7% (4/41), in der hohe vaginale Misoprostol-Dosierungen (50 µg) gefolgt von 100 µg Misoprostol oral alle 4 h zur Anwendung kamen. Darüber hinaus zeigt die nähere Analyse dieser Stu-

die, dass die Patientinnen vorwiegend bei terminferner Schwangerschaft (mittleres Gestationsalter 26./27. SSW) und in 20% der Fälle nach mehrfacher vorangegangener Sectio eingeleitet wurden. Die Uterusrupturen traten zwischen der 26.–31. SSW auf.

Als weiterer Risikofaktor für eine Uterusruptur gilt die Wehenverstärkung mit intravenösem Oxytocin nach initialer Geburtseinleitung mit PGE, allerdings ist die Datenlage unter Einschluss von 8 Studien widersprüchlich [31]. Studien mit einem 2,5- bis 5,6-fach höheren Rupturrisiko im Vergleich zum Abwarten spontaner Wehen stehen andere gegenüber ohne erhöhtes Rupturrisiko (Übersicht bei [31]). Fasst man die Studien zusammen, so treten nach PGE<sub>2</sub> gefolgt von Oxytocin in 1,5% der Fälle und nach PGE<sub>2</sub> allein nur in 0,4% Uterusrupturen auf [29]. Wichtige Einflussgrößen in diesem Zusammenhang sind die Dauer und die maximale Dosierung der Oxytocin-Gabe. So ergab eine Dosisvergleichsstudie zwischen Patientinnen mit und ohne Uterusruptur, dass das Rupturrisiko bei Überschreiten einer Oxytocin-Dosis von 20 mE/min (bis 40 mE/min) exponentiell um das 4-Fache ansteigt [46]. Zur Anwendung von Misoprostol mit nachfolgender Oxytocin-Gabe zur Wehenverstärkung nach vorangegangener Sectio und dem Risiko einer Uterusruptur fehlen bisher klinisch relevante Ergebnisse.

In diesem Zusammenhang sollte vor einer „unkritischen“ Anwendung von Oxytocin nicht nur wegen des erhöhten Rupturrisikos, sondern auch im Hinblick auf andere mütterliche Komplikationen (z.B. erhöhte Rate postpartaler Blutungen) gewarnt werden.

Unzureichend ist auch die Datenlage mit oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio. Die nur als Abstract publizierte retrospektive Studie von Gherman 2001 [40] mit Auftreten **einer** Uterusruptur nach oralen Misoprostol-Dosen von 50 µg alle 4 h und langdauernder Oxytocin-Infusion zur Wehenverstärkung (> 20 h) stehen die Ergebnisse einer jüngsten Cochrane-Analyse [7] gegenüber, nach denen unter Auswertung von 2 weiteren randomisierten Studien [47, 48] bei 158 Schwangeren mit oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio keine Uterusrupturen auftraten.

Orales PGE<sub>2</sub> wurde bisher in keiner Studie zur Geburtseinleitung in dieser Situation eingesetzt, nur vaginales PGE<sub>2</sub>. Ob in diesem Zusammenhang der für die vaginale Applikation von Progesteron bekannte „first uterine pass effect“ [49] mit hoher lokaler/uteriner Wirkstoffkonzentration auch für vaginales Misoprostol zutrifft und in diesem Zusammenhang eine Rolle spielt, ist spekulativ. Die Beobachtung, dass PGE<sub>2</sub>-induzierte Uterusrupturen im Bereich der alten Uterusnarbe auftreten, Oxytocin-induzierte

aber nicht, veranlasste Buhimschi et al. [50] zu der Hypothese, dass PG im Sinne eines „Softening-Effekts“ zu einer lokalen biochemischen Auflockerung/Widerstandsverminderung des Narbenbereichs führen. Interessanterweise wurden in diese Studie auch 2 Patientinnen (von 10) mit Uterusrupturen nach vaginalem Misoprostol eingeschlossen. Eine plausible Erklärung, warum nach Misoprostol das Rupturrisiko höher ist als nach PGE<sub>2</sub>, lässt sich nicht abgeben. Auch die Hypothese, dass vaginales Misoprostol dosisabhängig durch eine mechanische „Belastung“ der Uterusnarbe infolge uteriner Überstimulierungen (im Vergleich zu vaginalem PGE<sub>2</sub>) zu einer höheren Rate an Uterusrupturen führt, ist vor dem Hintergrund zitierter Studien nicht stichhaltig, da hier die Uterusrupturen nach Misoprostol ausschließlich bei Schwangeren ohne uterine Überstimulierungen auftraten [21, 27, 28, 33, 36].

### Fazit und Zukunftsperspektiven

Unabhängig davon, ob Oxytocin, PGE<sub>2</sub> oder Misoprostol eingesetzt wird, gilt die medikamentöse Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio als unabhängiger Risikofaktor für eine Uterusruptur. Ziel dieser Analyse war die kritische Re-Evaluation „historischer“ Studien zur Geburtseinleitung mit Misoprostol nach vorangegangener Sectio bezogen auf den derzeitigen Kenntnisstand, um so nach Jahren der Stagnation die Diskussion dieses Problems im Hinblick auf die Konzipierung neuer Studien zu stimulieren. Ziel dieser Analyse war es **nicht**, das Problem der Uterusruptur im Zusammenhang mit Misoprostol zu verharmlosen oder sogar dessen unkritische Anwendung nach vorangegangener Sectio zu propagieren. Gängige Leitlinien haben daher diesbezüglich nach wie vor ihre Gültigkeit.

Vielmehr sollte anhand einer detaillierten Betrachtung bisheriger Studienergebnisse zu Misoprostol nachvollziehbar dargestellt werden, dass die Evidenz derzeitiger Leitlinienempfehlungen gegen die Anwendung von Misoprostol unzureichend ist. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob diese Leitlinienempfehlungen für die Zukunft ohne weiteres festgeschrieben werden sollten oder ob nicht inzwischen ein Nachholbedarf durch die Generierung neuer Daten besteht. Da – wie eine eigene bundesweite Umfrage 2013 zeigte [3] – verschiedene Kliniken in Deutschland über Erfahrungen mit oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio verfügen, könnte zunächst die Erstellung eines retrospektiven Registers zur Rupturhäufigkeit einschließlich einer Analyse, unter welchen Bedingungen diese auftreten, hilfreich sein. Möglicherweise liefern diese Daten die Grundlage für eine prospektive, randomisierte Studie (z. B. orales Misoprostol vs. vaginales PGE<sub>2</sub>), die – multizentrisch konzipiert – die Selektion für eine vaginale Geburt infrage kommender Schwangerer und die bekannten Risikofaktoren für eine Uterusruptur einschließlich der uterinen Schnittführung bei der vorangegangenen Sectio berücksichtigen und unter kontinuierlicher Überwachung von Mutter und Kind durchgeführt werden sollte. Entsprechende Prädiktionsmodelle hinsichtlich des Erreichens einer vaginalen Geburt wurden in den letzten Jahren wiederholt publiziert [51–53].

Vor dem Hintergrund eigener Erfahrungen mit Ethikkommissionen dürfte allerdings eine derartige Studie in Deutschland wohl nicht zu realisieren sein.

### Interessenkonflikt

▼  
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

### Literatur

- Huisman CM, Jozwiak M, de Leeuw JW et al. Cervical ripening in the Netherlands: a survey. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 745159
- AQUA-Institut. Geburtshilfliche Qualitätsindikatoren – Bundesauswertung nach Erfassungsjahr 2013. Göttingen: 2014; 16/1
- Voigt F, Goecke TW, Najjari L et al. Off-label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 187: 85–89
- Krause E, Malorgio S, Kuhn A et al. Off-label use of misoprostol for labor induction: a nation-wide survey in Switzerland. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159: 324–328
- Weeks A, Alfirevic Z. Oral misoprostol administration for labour induction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49: 658–671
- Weeks AD, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG* 2005; 112: 269–272
- Alfirevic Z, Aflaifel N, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD001338
- Tang J, Kopp W, Dragoman M et al. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynaecologic indications. *Int J Gynecol Obstet* 2013; 121: 186–189
- Hofmeyr GI, Gülmezoglu AM, Pileggi C. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 2: CD00941 (update 2013)
- ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 107: Induction of labour. *Obstet Gynecol* 2009; 114 (2 Pt 1): 386–397
- WHO recommendations for induction of labour. Online: <http://wholibdoc.who.int/hg/2011WHORHR11.10eng.pdf>; Stand: 30.04.2015
- FIGO Misoprostol recommendations for induction of labour 2012. Online: <http://www.figo-org2012>; Stand: 30.04.2015
- SOGC Clinical Practice Guideline No. 296: Induction of labour. *JOGC* 2013; 35: 840–857
- Locatelli A, Regalia AL, Ghidini A et al. Risks of induction of labour in women with a uterine scar from previous low transverse caesarean section. *BJOG* 2004; 111: 1394–1399
- Martin JA, Hamilton BP, Sutton PD et al. Births: final data for 2007. *Natl Vital Stat Rep* 2010; 58: 1–85
- Landon MB, Hauth JC, Levano KJ et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2581–2589
- Chauhan SP, Martin JN, Henrichs CE et al. Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after cesarean delivery: A review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 408–417
- Al-Zirqui I, Stray-Pedersen B, Forsen L et al. Uterine rupture after previous caesarean section. *BJOG* 2010; 117: 809–820
- ACOG Committee on Obstetric Practice. Induction of labour for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 679–686
- Uphoff R. Misoprostol zur Geburtseinleitung: Haftungsrechtliche Konsequenzen. *Frauenarzt* 2014; 55: 734–740
- Wing DA, Lovett K, Paul RH. Disruption of prior uterine incision following misoprostol for labor induction in women with previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 828–830
- Miller DA, Paul RH. Vaginal birth after cesarean: A 10-year experience. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 255–258
- Chuck FJ, Huffaker BJ. Labor induction with intravaginal misoprostol versus intracervical prostaglandin E2 gel (Prepidil gel): randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1137–1142
- Carlan SJ, Bouldin S, O'Brien WF. Extemporaneous preparation of misoprostol gel for cervical ripening: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 911–915
- Perry KG jr., Larmon JE, May WL et al. Cervical ripening: a randomized comparison between intravaginal misoprostol and an intracervical balloon catheter combined with intravaginal dinoprostone. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1333–1340
- Vengalil JR, Guinn DA, Olabi NF et al. A randomized trial of misoprostol and extraamniotic saline infusion for cervical ripening and labor induction. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 774–779

- 27 *Blanchette HA, Nayak S, Erasmus S.* Comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol (prostaglandin E1) with those of dinoprostone (prostaglandin E2) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1551–1559
- 28 *Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL.* Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1535–1542
- 29 *Cunha M, Bulgalno A, Biquie C et al.* Induction of labor by vaginal misoprostol in patients with previous cesarean delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 633–634
- 30 *Bennett KA, Elmore L, Fleischman S et al.* Prostaglandin induction in women with a prior cesarean delivery increased induction time and risk of uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: S130
- 31 *Ophir E, Odeh M, Hirsch Y et al.* Uterine rupture during trial of labor: Controversy of induction's methods. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67: 734–745
- 32 *Sanchez-Ramos L, Francisco L, Kaunitz AM.* Cervical ripening and labor induction after previous cesarean delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 513–523
- 33 *Hill DA, Chez RA, Quinlan J et al.* Uterine rupture and dehiscence associated with intravaginal misoprostol cervical ripening. *J Reprod Med* 2000; 45: 823–826
- 34 *Choy-Hee L, Raynor BD.* Misoprostol induction of labor among women with a history of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1115–1117
- 35 *Nwachuku V, Sison A, Quathic C et al.* Safety of misoprostol as a cervical ripening agent in vaginal birth after cesarean section. *Prim Care Update Obstet/Gyn* 2001; 8: 244–247
- 36 *Aslan H, Unlu E, Agar M et al.* Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 45–48
- 37 *Lin C, Raynor BD.* Risk of uterine rupture in labor induction of patients with prior cesarean section: an inner city hospital experience. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1476–1478
- 38 *Sciscione AC, Nguyen L, Manley JS et al.* Uterine rupture during preinduction cervical ripening with misoprostol in patient with a previous caesarean delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 96–97
- 39 *Bennett BB.* Uterine rupture during induction of labour at term in intravaginal misoprostol. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 832–833
- 40 *Gherman RB.* Trial of labor after cesarean delivery: a pilot study of oral misoprostol for preinduction cervical ripening. *Obstet Gynecol* 2001; 97 (Suppl. 1): S68
- 41 *Pocock SJ.* When to stop a clinical trial. *BMJ* 1992; 305: 235–240
- 42 *Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR et al.* Uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345: 3–8
- 43 *Flamm DL.* Vaginal birth after cesarean and the New England Journal of Medicine: a strange controversy. *Birth* 2001; 28: 276–279
- 44 *Vellekoop J, Roell-Schorer EA, von Roosmalen J.* Uterine scar rupture after previous cesarean section and induction of labor with prostaglandins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 132–134
- 45 *Schmitz T, Pourulat A-G, Moutafaff C et al.* Cervical ripening with low-dose prostaglandins in planned vaginal birth after cesarean. *PLoS One* 2013; 8: e80903
- 46 *Cahill AG, Stamilio DM, Odibo AO et al.* Does a maximum dose of oxytocin affect risk for uterine rupture in candidates for vaginal birth after cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 495.e1–495.e5
- 47 *Carlan SJ, Bouldin S, Blust D et al.* Safety and efficacy on misoprostol orally and vaginally: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 107–112
- 48 *How HY, Leaseburge L, Khoury JC et al.* A comparison of various routes and dosages of misoprostol for cervical ripening and the induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 911–915
- 49 *Ziegler D, Buletti C, Monstier de B et al.* The first uterine pass effect. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 291–299
- 50 *Buhimschi CS, Buhimschi JA, Patel S et al.* Rupture of the uterine scar during term labour! Contractility or biochemistry? *BJOG* 2005; 112: 38–42
- 51 *Grobman WA, Lai Y, Landon MB et al.* Can a prediction model for vaginal birth after cesarean also predict the probability of morbidity related to a trial of labor? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 56.e1–56.e6
- 52 *Schoorel ENC, van Kuijk SMJ, Melman S et al.* Vaginal birth after a caesarean section: the development of a Western European population-based prediction model for deliveries at term. *BJOG* 2014; 121: 194–201
- 53 *Schoorel ENC, Melman S, van Kuijk SMJ et al.* Predicting successful intended vaginal delivery after previous caesarean section: external validation of two predictive models in a Dutch nationwide registration-based cohort with a high intended vaginal delivery rate. *BJOG* 2014; 121: 840–847