

Wie Cytotec in die Medien kam – und warum es Hebammen (auch) aus ganz anderen Gründen beschäftigt



Nina Drexelius Mitte Februar löste die Berichterstattung der Süddeutschen Zeitung und des Bayerischen Rundfunks über die Verwendung von Misoprostol (Cytotec®) in Kreißsälen eine aufgeregte öffentliche Debatte aus. Was dahintersteckt, was an den Berichten stimmt (und was nicht) – und was Fachleute dazu sagen.

Anfang des Jahres schaffte eine kleine sechseckige Tablette, die schon seit über 30 Jahren weltweit verwendet wird, den Sprung in die deutschen Medien. Was da berichtet wurde, ist für Menschen, die in der Geburtshilfe arbeiten, nicht neu – manche Hebamme wird sich angesichts des plötzlichen öffentlichen Interesses verwundert die Augen gerieben haben.

Für viele Unbeteiligte aber klangen die Berichte wie die Enthüllung von Horrorszenarien.

»Ärzte verwenden umstrittenes Medikament in der Geburtshilfe« titelte die Süddeutsche Zeitung am 11. Februar 2020. Zusammen mit dem Bayerischen Rundfunk hatte das Blatt recherchiert, dass es nach der Gabe von Cytotec zu schweren Komplikationen im Zu-

sammenhang mit dem Medikament kommen kann. In seltenen Fällen seien Mütter verstorben, nachdem ihre Gebärmutter nach der Gabe von Cytotec gerissen sei.¹ Die Nachricht erregte viel öffentliches Aufsehen, schaffte es auch in die Tagesschau und in Die Zeit.



Cytotec: Eine Packung aus Frankreich

Zur Geburt ein Magenmittel

Fast noch schlimmer als die Nebenwirkungen scheint der Autorin der Süddeutschen, dass das Medikament eine Zulassung als Magenmedikament hat. »Cytotec ist ein Magenschutzmittel, das Ärzte dafür verwenden, Föten abzutreiben und Wehen einzuleiten, weil man zufällig entdeckt hat, dass es die Gebärmutter anregt«, schreibt sie. Und zitiert den Hersteller: »Pfizer schreibt auf Anfrage, es gebe bis heute keine ausreichenden, randomisierten und verblindeten Studien, die eine Anwendung zur Einleitung der Geburt rechtfertigen würden.«

Das Bild, das hier gezeichnet wird: In deutschen Kreißsälen wird (mindestens) gedankenlos mit dem Leben und der Gesundheit der Gebärenden gespielt – ohne dass die Handelnden so genau wissen, was sie da eigentlich tun. Am Folgetag schiebt die Süddeutsche noch einen Artikel hinterher. Titel: »Zur Geburt ein Magenmittel«.²

Was diese Veröffentlichungen angeregt hat, darüber können wir nur spekulieren. Verständlich ist immerhin, dass es für Laien ein ungewohnter Gedanke ist, dass Medikamente für Indikationen verwendet werden, für die sie keine Zulassung haben. Und auch wer im Gesundheitswesen arbeitet, blickt vielleicht nicht so durch beim Off-Label-Use.

Das Hebammenforum nimmt die Cytotec-Story zum Anlass, das Medikament und den Umgang damit im Kreißaal genauer unter die Lupe zu nehmen. Und zu klären: Warum kann eigentlich ein Magenmittel eine Geburt einleiten? Dazu kommen wir gleich. (Versprochen: Es ist gar nicht so kompliziert.) Dafür fangen wir ganz von vorne an – bei den Prostaglandinen.

Die Indianer ...

Prostaglandine sind Gewebshormone, die im Körper Nachrichten an Zellen übermitteln. Die quirligen Tausendsassas sind auf fast allen Partys unterwegs – in allen Menschen und höher entwickelten Tieren, und dort wiederum fast überall.

Entdeckt wurden die umtriebigen Botenstoffe in den 1930er-Jahren – zuerst in menschlichem Spermia. Weil man damals noch nicht wusste, dass sie auch an vielen anderen Stellen vorkommen, und weil man dachte, sie seien Teil der spezifischen Prostatasekretion, bekamen sie den Namen Prostaglandine – und haben ihn bis heute behalten. (Sie teilen also das Schicksal der Indianer, die nur so heißen, weil Kolumbus damals dachte, er sei in Indien gelandet.)

Im Lauf der Zeit entdeckte man immer mehr Familienmitglieder, die (grob gesagt) den drei Clans zugeordnet werden – nach ihrer chemischen Herkunft unterscheidet man Serie I, II und III. Und man fand die Stellen, an denen sie andocken: Prostaglandin-Rezeptoren auf den Zellmembranen.

Mäuse ohne Prostaglandin-Rezeptoren können nicht gebären

Je nach Organ, Rezeptor und Prostaglandin löst das Andocken sehr unterschiedliche Wirkungen aus – manchmal direkt, manchmal über andere Botenstoffe. So sind Prostaglandine an so unterschiedlichen Mechanismen wie Erektion, Fieber und Weitstellung der

Bronchien beteiligt. Weil der Platz hier begrenzt ist, beschränken wir uns auf einige wenige Beispiele und werfen dabei der Einfachheit halber alle Familienmitglieder in einen Topf – auch wenn das ihren unterschiedlichen Talenten ein bisschen Unrecht tut.

Eine wichtige Rolle spielen Prostaglandine bei Schmerzen und Entzündungen. Viele Schmerzmedikamente/Entzündungshemmer wirken, indem sie die Prostaglandinproduktion hemmen; dazu gehören zum Beispiel Acetylsalicylsäure (ASS, Handelsname Aspirin und andere), Diclofenac und Ibuprofen.

Im Magen reduzieren Prostaglandine die Produktion von Magensäure, steigern die Durchblutung der Magenschleimhaut und die Freisetzung von Schleim und neutralisieren dem Bikarbonat – und schützen so den Magen vor der aggressiven Säure.

Wenn Sie jetzt gut aufgepasst haben, fragen Sie sich vielleicht: Wenn ich durch Aspirin oder Ibuprofen die Prostaglandin-Bildung hemme, gefährdet das dann nicht den Magen, weil diese Schutzmechanismen außer Kraft gesetzt werden? Stimmt! Werden viele dieser Entzündungshemmer eingenommen, steigt deshalb das Risiko, ein Magengeschwür zu bekommen – eine bekannte Nebenwirkung.

Am schwangeren Uterus machen Prostaglandine die Zervix weicher, lösen Muskelkontraktionen aus und sensibilisieren für Oxytocin. (Mäuse, denen wegen eines genetischen Defekts Prostaglandin-Rezeptoren an der Uterusmuskulatur fehlen, können nicht gebären.)

Jetzt wissen Sie, warum ein und dieselbe Substanz sowohl den Magen schützen als auch eine Geburt auslösen kann – und noch einige andere mögliche Wirkungen hat (die sich auch als Nebenwirkungen bemerkbar machen können).

... in der Geburtshilfe

Wegen ihrer vielfältigen Wirkungen lag es nahe, Prostaglandine (und Substanzen, die ähnlich wirken) als Medikamente einzusetzen – eben zum Beispiel als Magenschutz oder in der Geburtshilfe. Dort wird ihr Einfluss auf den Uterus für Geburtseinleitungen, zur Zervixreifung und zur Prophylaxe und Bekämpfung postpartaler Atonien genutzt.³ Und: Je nach Zeitpunkt und Dosierung können Uteruskontraktionen auch einen Abort auslösen – auch dafür werden Prostaglandine eingesetzt.

Geeignet sind für diese Anwendungen Prostaglandin E₁ (als Arzneimittel: Misoprostol⁴ und Gemeprost) und E₂ (Dinoproston und Sulproston). Für die Geburtseinleitung werden Dinoproston und Misoprostol verwendet.

Nicht ohne meinen Rezeptor

Dabei erleben Hebammen oft erstaunliche Unterschiede: Bei manchen Frauen klappt die Geburtseinleitung mit Prostaglandinen wun-

derbar; sie eröffnen zügig, können die Wehen ganz gut ertragen und gebären geschmeidig. Andere haben starke Schmerzen, der Muttermund öffnet sich trotzdem kaum, und in Gang kommt erst einmal gar nichts.

Der Grund ist ziemlich simpel. »Für die Prostaglandinwirkung bei der Eröffnung des Muttermundes ist auch eine ausreichende Zahl an Prostaglandin-Rezeptoren nötig«, erklärt Geburtshelfer Prof. Frank Louwen.⁵ Diese Rezeptoren am Uterus bilden sich erst gegen Ende der Schwangerschaft, vermutlich infolge der Prostaglandinbildung durch die Plazenta. »Und wenn genug Rezeptoren da sind, können die Prostaglandine auch bei schmerzärmer Geburt den Muttermund öffnen.« Trifft das Prostaglandin nicht auf die entsprechenden Rezeptoren, weil das Kind noch nicht das Signal zur Geburt gegeben hat, kann es keine Muttermundöffnung auslösen, »– und die Prostaglandine tun weh, denn Prostaglandine sind ja auch Schmerzmediatoren.«

Ein Medikament macht Karriere

Misoprostol ist seit 1985 auf dem Markt. Es ist in über 80 Ländern als Magenmittel zugelassen.⁶ In Brasilien (und möglicherweise auch andernorts) wurde es Ende der 1980er-Jahre oft für illegale Abtreibungen benutzt.⁷ Dadurch wurde man auf seine uterusstimulierende Wirkung aufmerksam. 1992 berichteten Margulies et al. über den Einsatz zur Geburtseinleitung.⁸ Danach setzten immer mehr Kreißsäle das Medikament ein, und die Anwendung wurde Gegenstand zahlreicher Studien.⁹

Im Vergleich zu Dinoproston hat Misoprostol einige Vorteile:

- Es kann oral, sublingual, vaginal oder rektal verabreicht werden.
- Es ist sehr effektiv bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen.
- Es ist preisgünstig.
- Es ist bei Raumtemperatur und bei Licht stabil, erfordert also wenig Aufwand bei der Lagerung.⁹

Diese Punkte machen Misoprostol zu einem wichtigen Medikament – vor allem (aber nicht nur) für arme Länder mit einem kleinen Gesundheitsbudget und eingeschränkten Möglichkeiten für Kühlketten und Ähnliches. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Misoprostol 2005 in die Liste der »essential drugs« (unentbehrlichen Medikamente) aufgenommen.¹⁰

Oral oder vaginal?

Zur Geburtseinleitung wird Misoprostol in der Regel oral oder vaginal verabreicht. Welche Applikationsart bevorzugt wird, hängt oft davon ab, was in der Klinik üblich ist. Differenziertere Entscheidungskriterien sind die Vorlieben der Frau und die gewünschte Geschwindigkeit der Wirkung.

Misoprostol wird im Körper zur aktiven Substanz umgewandelt. Nach oraler Gabe steigt die Konzentration dieses aktiven Metaboliten sehr schnell an und fällt dann innerhalb von vier Stunden wieder auf den Ausgangswert. Nach vaginaler Gabe steigt und sinkt die Konzentration sehr viel langsamer.⁹ Das erklärt, warum das Medikament nach vaginaler Gabe oft stärker wirkt und es auch eher zu unerwünschten Wirkungen wie Tachysystolie und Überstimulationssyndrom kommt.¹¹

Wegen der Gefahr der Überstimulation sollte Misoprostol nicht eingesetzt werden, wenn die Frau bereits eine Sectio oder andere größere Gebärmutteroperationen hatte. Bei solchen Patientinnen wurden Fälle von Uterusrupturen beschrieben.¹² Diese und andere Kontraindikationen sollten vor der Anwendung unbedingt beachtet werden.

Weitere unerwünschte Wirkungen sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfall sowie (bei höheren Dosierungen) Fieber und Schüttelfrost. Weil das Prostaglandin zu einer peripheren Gefäßerweiterung führt, kann außerdem ein Blutdruckabfall auftreten.

Vorsichtig dosieren

Die Frauenärztin und Geburtshelferin Hendrikje Lukoschus bevorzugt die orale Anwendung, »da die Effektivität des Misoprostol genutzt wird und gleichzeitig das Auftreten von Nebenwirkungen weitestgehend vermieden werden kann.«⁹ Dafür solle mit einer niedrigen Testdosis von 25 Mikrogramm (nüchtern oder zwischen den Mahlzeiten) begonnen werden. »CTG-Kontrollen werden für 20 Minuten vor der Einnahme durchgeführt und bis mindestens 45 Minuten nach der Einnahme weitergeführt.« Die Gabe kann in Abständen von mindestens vier Stunden wiederholt und bei Bedarf die Dosis gesteigert werden.

In der Praxis wird Misoprostol zur Geburtseinleitung aber von Klinik zu Klinik sehr unterschiedlich dosiert. Karla Laitko, Hebammenstudentin im fünften Semester an der Evangelischen Hochschule Berlin, hat im Rahmen ihrer Ausbildung schon in einigen



picture alliance/NAVAPP

Cytotec aus Spanien

Kreißsälen gearbeitet. Ihre eigenen Erfahrungen und die Ergebnisse einer kleinen (nicht repräsentativen) Umfrage unter Kommilitoninnen und Kommilitonen in Kliniken in Berlin, Dresden und Leipzig fasst sie so zusammen: »Einige Kliniken starten mit einer Testdosis von 25 Mikrogramm und steigern danach die Dosis, andere geben gleich 50 oder gar 100 Mikrogramm. Setzt dann eine leichte Wehentätigkeit ein, wird manchmal ›nach Gefühl‹ weiterdosierte.«

Wird Cytotec verwendet, müssen die 200-Mikrogramm-Tabletten geteilt werden. Ob dabei immer genau dosiert werden kann, ist ungewiss.

Auch Hebammenwissenschaftlerin Christiane Schwarz hat in einer Umfrage deutschlandweit eine sehr unterschiedliche Handhabung der Geburtseinleitung und beim Umgang mit den dafür üblichen Medikamenten festgestellt.¹³ In einer Befragung von Hebammen in Deutschland, Österreich und der

Schweiz hat ihr Team festgestellt, dass sich Hebammen in deutschsprachigen Ländern evidenzbasierte Leitlinien für das Vorgehen bei Einleitungen wünschen.¹⁴

Zugelassen – bei uns als Magenmittel

Ein Nachteil von Misoprostol gegenüber anderen Prostaglandinen ist, dass es in Deutschland nur als Magenmittel zugelassen ist – nicht für die Geburtseinleitung. Es darf im Kreißsaal deshalb nur »off label« verordnet werden, also außerhalb der Zulassung als Magenmittel. Das ist grundsätzlich möglich und keineswegs verboten (zum Off-Label-Use siehe auch S. 8). Ärztinnen und Ärzte dürfen Arzneimittel in eigener Verantwortung auch außerhalb der zugelassenen Indikation einsetzen. Im Fall von Komplikationen haften dann allerdings sie – und nicht der Hersteller. Deshalb sollten sie die Patientinnen und Patienten darüber aufklären, dass das Medikament »off label« ver-

ordnet wird, und ihnen besonders ausführlich erläutern, welcher Nutzen und welche Risiken mit der Anwendung verbunden sind.¹⁵

Eine weitere Schwierigkeit: Der Hersteller Pfizer stellte 2006 den Vertrieb von Cytotec (Misoprostol) in Deutschland ein. Die Prävention und Behandlung von Magen-Darm-Geschwüren mit dem Medikament sei überholt, begründete Pfizer die Entscheidung. In anderen Ländern ist das Präparat allerdings nach wie vor erhältlich und kann von dort problemlos importiert werden.¹⁶

Warum Pfizer nie eine Zulassung zur gynäkologischen Anwendung des Medikaments beantragt hat, ist unklar. Prof. Klaus Vetter, damals Leiter der Klinik für Geburtshilfe im Vivantes Klinikum Neukölln in Berlin und Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), vermutete 2006: »Die Firma will nicht mit der Problematik des Schwangerschaftsabbruchs in Verbindung gebracht werden.«¹⁷

Verbände nehmen Stellung

Auf die Veröffentlichungen der Süddeutschen Zeitung und des Bayerischen Rundfunks (die von anderen Medien aufgegriffen wurden) reagierte die Ärzteschaft mit einer Stellungnahme, die die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) gemeinsam mit anderen Fachgesellschaften veröffentlichte.¹⁸ »Entgegen der Berichterstattung ist der Wirkstoff Misoprostol zur Geburtseinleitung bei geburtshilflichen Experten nicht umstritten, weshalb fast alle Perinatalzentren höchster Ordnung diesen Wirkstoff verwenden«, betont sie dort. »Hierbei wird nicht ›Cytotec 200‹ genutzt, sondern ein Misoprostol-Präparat geringerer Dosierung.«

Vehement wehrt sich die Stellungnahme gegen die Behauptung, Ärzte würden sich bei der Anwendung lediglich auf Erfahrungswerte und Anwendungsbeobachtungen stützen. »Es gibt keinen Wirkstoff zur Geburtseinleitung, der ähnlich gut in Studien untersucht wurde! Mittlerweile gibt es mehr als 80 randomisiert-kontrollierte Studien zur Verwendung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung und Dutzende randomisiert-kontrollierte Studien zur vaginalen Applikation.«

Die Evidenz sei unstrittig: Der Wirkstoff Misoprostol sei das effektivste Medikament zur Geburtseinleitung und führe vor allem bei der oralen Anwendung zu weniger Kaiserschnitten als mit anderen Medikamenten (Dinoproston, Oxytocin). Einzelne Todesfälle betrafen vor allem Geburten nach Gebärmutteroperationen.

Im Zusammenhang mit dem Off-Label-Use verweisen die Geburtshelferinnen und Geburtshelfer darauf, dass Misoprostol in vielen Ländern zur Geburtseinleitung zugelassen und dort beispielsweise unter den Handelsnamen Angusta und Vagiprost verwendet wird.

Angesichts dieser Datenlage seien sie »irritiert über die aktuelle einseitige Berichterstattung, die zu einer unnötigen Verunsicherung der Schwangeren und der in die Betreuung der Schwangeren eingebundenen Fachkräfte führt(e)«. Aktuell sei eine Leitlinie zur Geburtseinleitung in Erstellung. Nach Sichtung der Literatur werde die Verwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung dort im Einklang mit anderen internationalen Leitlinien empfohlen.

Zu dieser Literatur gehört ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2014, das 76 randomisiert-kontrollierte Studien mit zusammen über 14.400 Teilnehmerinnen zur Geburtseinleitung mit oraler Misoprostolgabe ausge-

wertet hat. Er kommt zu dem Schluss: »Oral verabreichtes Misoprostol ist ein wirksames Mittel zur Einleitung der Wehentätigkeit. Es ist wirksamer als Placebo, genauso wirksam wie vaginal verabreichtes Misoprostol und führt zu weniger Kaiserschnitten als vaginal verabreichtes Dinoproston oder Oxytocin.«

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat auf die Berichterstattung ebenfalls mit einer Stellungnahme reagiert.¹⁹ Das BfArM warnt vor der Verwendung von Cytotec – wegen der fehlenden Zulassung und weil bei einer Teilung der Tabletten eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann. Es weist aber darauf hin: »In anderen EU-Mitgliedsländern sind misoprostolhaltige Arzneimittel u.a. zur oralen oder zur vaginalen Anwendung für die Geburtseinleitung (z. B. Angusta oder Vagiprost) zugelassen, die unter bestimmten Voraussetzungen für deutsche Patientinnen eingeführt werden können.«

»Jetzt ist allen klar, dass es Gesprächsbedarf gibt«

Hebammenwissenschaftlerin Schwarz kann der Diskussion um Cytotec auch Gutes abgewinnen: »Ich begrüße, dass wir über Geburtseinleitungen reden«, freut sie sich im Interview mit Zeit Online.²⁰ »Momentan ist die Debatte viel zu aufgeregt, als dass wir tatsächlich mit Argumenten weiterkommen. Sobald aber die Emotionen runtergekocht sind, werden wir hoffentlich eine gute Grundlage für die weitere Diskussion haben, wie wir mit diesem Mittel umgehen. Zumindest ist jetzt allen klar, dass es Gesprächsbedarf gibt.«

Quellen

- 1 Langhans K: Ärzte verwenden umstrittenes Medikament in der Geburtshilfe. Süddeutsche Zeitung, 11.2.2020
- 2 Langhans K: Zur Geburt ein Magenmittel. Süddeutsche Zeitung, 12.2.2020
- 3 Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. Urban & Fischer, 8. Aufl. 2012
- 4 Streng genommen ist Misoprostol kein Prostaglandin, sondern ein Prostaglandin-Analogon, also eine Substanz, die wirkt wie ein Prostaglandin. Für die Wirkung macht das aber keinen wesentlichen Unterschied, deshalb gehe ich auf diesen Aspekt nicht ein.
- 5 Drexelius N im Gespräch mit Louwen F: Mit dem Kopf gegen die Wand. Hebammenforum 2010; 11: 174–177
- 6 Weeks AD, Fiala C, Safar P: Misoprostol and the debate over off-label drug use. BJOG 2005; 112: 269–272

- 7 Misoprostol (Cytotec) – Mißbrauch als Abortivum in Brasilien. *arznei-telegramm* 1991
- 8 Margulies M, Campos Perez G, Voto LS: Misoprostol to induce labour. *Lancet* 1992; 339: 64
- 9 Lukoschus H, Vetter K: Misoprostol – lange bewährt und noch in Diskussion. *Hebammenforum* 2010; 11: 475–479
- 10 World Health Organization: Model List of Essential Medicines. 21st List 2019
- 11 Sicherheitsrelevante Informationen über Misoprostol (Misodel®): Berichte über exzessive uterine Tachysytolie, die möglicherweise nicht auf eine Tokolyse anspricht. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 22.11.2017
- 12 Hill P: Off license and off label prescribing in children: litigation fears for physicians. *Arch Dis Child* 2005; 90: 17–18
- 13 Umfrage Misoprostol/Cytotec. Erste Ergebnisse unter www.christiane-schwarz.de/pages/projekte.php (Zugriff 17.3.20)
- 14 Schwarz C, Schmidt G, Oehler-Rahman K, Rath W: Midwives' views on induction of labour practice in Germany, Austria and Switzerland. 3rd European Congress on Intrapartum Care, Stockholm, Mai 2017
- 15 Boesch D, Windt R, Glaeske G: Cytotec in der Geburtshilfe: umstritten und umsatzstark. *Hebammenforum* 2013; 14: 930–933
- 16 Cytotec® vom Markt genommen. www.misoprostol.org (Zugriff 16.3.20)
- 17 Der Tagesspiegel, 31.1.2006; Pfizer nimmt Cytotec® vom Markt. *Hebammenforum* 2006; 7: 164
- 18 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Arbeitsgemeinschaft für Geburtshilfe und Pränatalmedizin in der DGGG (AGG in der DGGG), Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPGM), Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin (DGPGM), Bundesarbeitsgemeinschaft Leitender Ärztinnen und Ärzte in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde (BLFG): Stellungnahme zur Berichterstattung über »Cytotec zur Geburtseinleitung«. Pressemitteilung der DGGG, 13.2.2020
- 19 Cytotec (Misoprostol): Risiken im Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung (»off-label-use«). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 16.3.2020
- 20 »Wir machen zu viele Interventionen«. *Zeit Online*, 16.2.2020

Dr. med. Nina Drexelius, Journalistin und Ärztin, freie Mitarbeiterin der Hebammenforum-Redaktion. Kontakt: drexelius@hebammenforum.info, www.nina-drexelius.de

Drexelius N: Wie Cytotec in die Medien kam – und warum es Hebammen (auch) aus ganz anderen Gründen beschäftigt. *Hebammenforum* 5/2020; 21: 40–44