

Sonderheft 1/2020

Anwendung von Cytotec®/ Misoprostol zur Geburtseinleitung

**Mütterlicher Verblutungstod nach Sectio caesarea –
ein tragischer forensischer Fall**

Cytotec® und der nicht beherrschbare Wehensturm

**Misoprostol zur Geburtseinleitung:
Eine kritische Analyse**

Misoprostol in der Geburtshilfe

Vaginalgeburt nach Sectio

**Zunahme des maternalen Alters
und kindliche Gefährdung**

P. Husslein

Editorial: Warum es entgegen meiner ursprünglichen Absicht ein zusätzliches vorletztes Speculumheft über die Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) zur Geburtseinleitung gibt..... Seite 3

G. J. Gerstner

Editorial: Meine Cytotec®-Geschichte – ein seltener Erfolg eines Privatgutachtens Seite 5

G. J. Gerstner

Mütterlicher Verblutungstod nach Sectio caesarea wegen vorzeitiger Plazentalösung nach hochdosierter Cytotec®-Geburtseinleitung – ein tragischer forensischer Fall..... Seite 7

R. Schultze-Zeu

Cytotec® und der nicht beherrschbare Wehensturm Seite 15

D. Surbek

Misoprostol zur Geburtseinleitung: Seite 16

F. Kainer, S. Kehl

Misoprostol in der Geburtshilfe Seite 18

Ch. Brezinka

Vaginalgeburt nach Sectio Seite 22

H. Helmer

Zunahme des maternalen Alters und kindliche Gefährdung..... Seite 26

IMPRESSUM

Herausgeber: o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein und Univ.-Prof. Dr. Johannes Huber
Universitätsklinik für Frauenheilkunde, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Redaktion: Univ.-Prof. Dr. Kinga Chalubinski, Universitätsklinik für Frauenheilkunde,
Abteilung für Geburtshilfe und Gynäkologie, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

Medieninhaber, Produktion: Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21, Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10,
Homepage: www.kup.at/speculum

Herstellung: Wallig Ennstaler Druckerei und Verlag Ges.m.b.H., A-8962 Gröbming, Mitterbergstraße 36

Erscheinung: bis zu 4× jährlich

Abonnementwünsche und Adressenänderungen:

Krause & Pachernegg GmbH, A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21, Fax 02231/61 258-10

Besonderer Hinweis: Namentlich gezeichnete Artikel, Leserbriefe, sonstige Beiträge und die darin enthaltenen Therapieangaben sind die wissenschaftliche und/oder persönliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Druckwiedergabe wird sorgfältig geprüft, erfolgt jedoch ohne Gewähr. Nachdruck nur mit schriftlicher Genehmigung und Quellennachweis gestattet.

Angaben von Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen usw. erfolgen außerhalb der Verantwortung der Redaktion und des Verlages und sind vom jeweiligen Anwender im Einzelfall auf ihre Richtigkeit zu prüfen. Eine Markenbezeichnung kann geschützt sein, auch wenn beim Namen kein Hinweis auf ein Schutzrecht angegeben ist.

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Übersetzung, Vervielfältigung, Nachdruck, Reproduktion sowie Einspeicherung in elektronische Systeme zur kommerziellen Nutzung ausschließlich mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Um den Lesefluss zu erleichtern, wurde auf eine gleichzeitige Erwähnung der männlichen und weiblichen Formen verzichtet. Es sind aber immer gleichermaßen sowohl männliche als auch weibliche Personen gemeint.

Angaben lt. Pressegesetz § 25, Abs. 4: SPECULUM ist eine internationale medizinische Fachzeitschrift zur wissenschaftlichen Information und Weiterbildung von Gynäkologen und gynäkologisch interessierten Ärzten.

Editorial

Warum es entgegen meiner ursprünglichen Absicht ein zusätzliches vorletztes Speculumheft über die Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) zur Geburtseinleitung gibt

P. Husslein

Als mich im Februar dieses Jahres die *Süd-deutsche Zeitung* über meine Meinung zur Geburtseinleitung mit Cytotec bei lebendem Kind befragte, hatte ich mich mit diesem Thema nur marginal beschäftigt.

An der Frauenklinik in Wien verwenden wir Cytotec sehr erfolgreich zur Fruchtausstoßung, vor allem bei medizinisch indizierten Abbrüchen im II. Trimenon, und gelegentlich auch zur Behandlung einer postpartalen Atonie.

Zur Geburtseinleitung bei lebendem Feten habe ich allerdings eine Cytotec-Anwendung nie zugelassen; und zwar wegen der seit Jahren bekannten Komplikationsrate, die zum Teil zu spektakulären Gerichtsverfahren geführt hat, zum Verbot der Anwendung in einzelnen Ländern, zur Feststellung der Firma Pfizer, dass das Medikament nicht zur Geburtseinleitung entwickelt wurde und sich die Firma daher von einer Anwendung zur Geburtseinleitung distanziert und auf der Basis der Tatsache, dass es ausreichend Möglichkeiten gibt, Geburten mit für diese Indikation entwickelten und dafür registrierten Präparaten einzuleiten.

Ich war kurz vor diesem Interview gebeten worden, ein Gutachten über eine tatsächlich katastrophale Komplikation einer Cytotec-Anwendung in inakzeptabel hoher Dosierung, mit nachfolgend insuffizientem geburtshilflichen Management, zu schreiben, wo am Ende der Behandlung die Mutter verstorben und das Kind beträchtlich geschädigt war (detaillierter Fallbericht im vorliegenden Heft).

Meine pointiert formulierte Ablehnung der Anwendung von Cytotec zur Geburtseinleitung bei lebendem Kind in der „Süddeutschen“ hat zu

einem Aufschrei des deutschen geburtshilflichen Establishments mit zahlreichen „Cytotec-Unterstützungen“ in den Medien und zu einer uneingeschränkt positiven Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe geführt.

Der Versuch Prof. Gerstners, diesen Fallbericht im Frauenarzt zu publizieren, wurde durch persönliche Intervention des Präsidenten der Deutschen Gesellschaft, Prof. Scharl, verhindert; gleichzeitig wurde in der Süddeutschen argumentiert, es gäbe ja gar keinen publizierten Fall eines mütterlichen Todesfalls nach Anwendung von Cytotec ...

In Folge der Berichterstattung in der Süddeutschen haben sich innerhalb kürzester Zeit insgesamt 324 Betroffene mit behaupteten Nebenwirkungen bzw. Komplikationen nach Cytotec-Anwendung gemeldet. Ich habe diese Fälle gesichtet – subjektiv unangenehm empfundene Überstimulationen, CTG-Alterationen, gelegentlich sekundäre Sectio unter Akutbedingungen, der eine oder andere hypoxische Hirnschaden, Uterusrupturen – also durchaus das, was man bei Einsatz eines hochwirksamen, aber nicht ungefährlichen Wehenmittels erwarten würde.

Naturgemäß sind solche Berichte von Betroffenen nicht automatisch als nachgewiesene Cytotec-/Misoprostol-Nebenwirkung einzustufen, aber der Eindruck passt schon zu den erwartenden Komplikationsmöglichkeiten.

Die Bayerische Gesellschaft hat die lobenswerte Initiative unternommen, bei ihrer Jahrestagung in Kempten, im Juli dieses Jahres, eine Pro- und Contra-Sitzung zu diesem Thema aufs Programm

zu setzen. Bedauerlicherweise ist diese sicherlich interessante Diskussion zwischen dem mit mir befreundeten Prof. Kainer (dem der „Pro-Beitrag“ zugefallen wäre) und mir der Corona-Pandemie zum Opfer gefallen. Deshalb habe ich Prof. Kainer angeboten, seinen Beitrag zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in dieser Speculum-Sonderausgabe zu publizieren.

Der letzte Anstoß für ein eigenes „Cytotec-Heft“ in der von mir seit 38 Jahren herausgegebenen Zeitschrift Speculum – vor meiner finalen Ausgabe im Herbst 2020 im Zuge meiner Emeritierung – war die Rote-Hand-Warnung der Behörde für Arzneimittelsicherheit, auf die die Deutsche Gesellschaft sofort mit einer unterstützenden vorläufigen Leitlinie reagiert hat, ohne auf die kritischen Kommentare der Behörde einzugehen.

Ich finde, dass eine so wichtige Frage einer umfassenden – faktenbasierten – Diskussion bedarf, die ich bisher vermisste.

Meine persönliche Position zu Cytotec zur Geburtseinleitung bei lebendem Kind ist in etwa folgende:

- Cytotec ist außerordentlich wirksam (deswegen kann es ja so erfolgreich zur Schwangerschaftsbeendigung – zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft – eingesetzt werden), birgt daher aber naturgemäß höhere Risiken für eine Überstimulation mit den sich daraus ableitenden Komplikationen bei lebendem Kind.
- Die derzeit vorhandenen Möglichkeiten, „vernünftige“ Mengen von Cytotec (also 25 bzw. 50 µg) zu applizieren, erfüllen nicht Qualitätsstandards, die man bei anderen Medikamenten fordert und gewohnt ist (die vorhandene 200 µg-Tablette ist weder teilbar noch auflösbar und dieses Problem ist auch durch die Herstellung durch eine hauseigene Apotheke nicht ausreichend qualitätsgesichert lösbar).

- Die Gefahr der Existenz eines äußerst wirksamen wehenauslösenden Medikaments birgt vor allem dann, wenn man die Senkung der Sectiofrequenz als ein wichtiges Ziel ansieht (was ich persönlich hinterfrage), die Gefahr einer unnötig weiten Indikationsstellung.
- Unter anderem durch das Europäische Arbeitszeitgesetz ist es – leider – überall zu einem nicht zu verhindernden Qualitätsverlust in der geburtshilflichen Betreuung über 24 Stunden hinweg gekommen.

Die Kombination eines wirksamen, aber daher auch potentiell gefährlichen, oft unkritisch angewendeten Medikaments, verbunden mit punktuell schlechter geburtshilflicher Betreuungsqualität (durch die bedauerliche, erzwungene Umsetzung des europäischen Arbeitszeitgesetzes) erhöht naturgemäß das Risiko für folgenschwere Komplikationen.

Weil ich nicht selber die Gestaltung des Heftes koordinieren wollte, habe ich Herrn Prof. Dr. Georg Gerstner, der in der letzten Zeit geradezu überschwemmt wird mit Gutachtensanfragen über Cytotec-assoziierte geburtshilfliche Komplikationen, gebeten, dieses Heft zusammenzustellen, wobei ich Auflagen im Sinne der akademischen Prämisse *audiatur et altera pars* vorgegeben habe.

o. Univ.-Prof. Dr. Peter Husslein
Vorstand der Univ.-Klinik für Frauenheilkunde

Editorial

Meine Cytotec®-Geschichte – ein seltener Erfolg eines Privatgutachtens

G. J. Gerstner

Alles begann im Sommerurlaub in den Bergen: ein Anruf sichtlich aus Deutschland. Man wäre wegen meiner Bücher auf mich gekommen. Es ginge um einen mütterlichen Todesfall nach einer Geburtseinleitung und ein geschädigtes Kind. Gefragt wird nach einem geburtshilflichen Gutachten außerhalb Deutschlands, da sich dort kein entsprechender unbefangener Gutachter fände. Wie immer in solchen Fällen erkläre ich den hohen Aufwand und die entsprechenden Kosten.

Monate später kommt es zu dem Auftrag, das Gutachten zu erstellen, und zu einem Besuch in Wien. Es folgen wochenlange Studien der Literatur über Cytotec®. Mein damaliger (Un-) Wissensstand war der, dass Cytotec®, in Österreich Cyprostol, für Abtreibungen verwendet wurde und von ganz Gewieften zum Cervix-Softening vor IUD-Einlagen. Bemerkenswerter Weise war dies auch der Wissensstand der Schriftleitung des *Frauenarzt*, Publikationsorgan der DGGG, wie sich erst kürzlich herausstellen sollte.

Nach wochenlangem Studium zum Experten gereift, fiel es mir bald wie Schuppen von den Augen: Mir wurde klar, dass es sich in meinem Gutachterfall um einen der schlimmsten, wenn nicht den schlimmsten Fall einer Überstimulation von Cytotec® mit tragischem Ausgang handelte. Nach 350 µg Cytotec® kam es bei der Mutter zu einer massiven Blutung im unteren Uterinsegment mit Plazentaablösung und schwerster Geburtsasphyxie des Kindes. Die Mutter verblutete trotz zweier Revisionsoperationen mit Gabe von 7 ½ Litern Blutprodukten.

Alle in Deutschland eingeholten Sachverständigengutachten sprachen von einem schicksalhaften Ereignis. Der geschädigte Kindesvater hatte mittlerweile, nach knapp 5 Jahren, eine neue, durchschlagskräftige Partnerin an seiner Seite und konnte das so nicht akzeptieren. Der Tod seiner Frau steht bis heute zwischen ihm und seiner neuen Partnerin. Das Gutachten wurde nach wo-

chenlanger Intensivarbeit wieder in den Bergen am Heiligen Abend des Jahres 2018 vollendet. Leider kam es zu einem – retrospektiv gesehenen – entscheidenden Fehler: Das in der Rechtsmedizin Essen bei der Obduktion asservierte Präparat des Uterus und seiner Anhangsgebilde wurde aufgrund des Aufwandes und der Kosten nicht primär von mir begutachtet, sondern erst ein Jahr später. Dabei zeigte sich, dass sich letztlich die tödliche Massenblutung im unteren Uterinsegment weit über die vordere Blasenumschlagsfalte sowie rechts und links in das lockere Bindegewebe der Ligamenta lata ausgebreitet hatte.

Auf flapsige Stellungnahmen des geburtshilflichen Gerichtsgutachters zu meinem 50-seitigen Gutachten folgten weitere, ebenso flapsige, die zwar meinen gutachtlichen Ausführungen immer zustimmten, an der Endaussage jedoch nichts änderten.

Wie in Österreich üblich, schlug ich daher dem Oberstaatsanwalt vor, zur Klärung ein weiteres Gutachten in Auftrag zu geben und empfahl Prof. Husslein, einen erfahrenen Gerichtsgutachter und Vorstand der Universitätsfrauenklinik in Wien, hierfür. Prof. Husslein fasste alle vorhandenen Gutachten zusammen und entschied sich klar für meine Sicht der Dinge, nämlich dass dieser bedauernswerte mütterliche Todesfall auf mehr als ein Dutzend grobe Behandlungsfehler zurückzuführen war.

Sowohl im Erstgutachten als auch in zwei Ergänzungen bemängelte ich bereits den klaren juristischen Formalfehler, dass es kein endgültiges rechtsmedizinisches (in Österreich gerichtsmedizinisches) Gutachten gab. Dies sah der Oberstaatsanwalt schließlich ein und beauftragte den Obduzenten kurz vor der 5-jährigen Verjährung des Falles mit einem definitiven rechtsmedizinischen Gutachten, das interessanterweise auch ein geburtshilfliches Gutachten war. Nach intensiver Beratung mit zwei Gynäkologen der Universität Essen schloss sich der Rechtsmediziner in seinem

Gutachten meiner Gutachtermeinung an, was zu einer Wiederaufnahme des Verfahrens führte. Details entnehmen Sie bitte unserer folgenden Originalarbeit. Wir glauben, dass es sich um einen Präzedenzfall handelt.

LITERATUR:

Gerstner GJ. Forensische Geburtshilfe. Geburtshilfliche Gutachten in Verfahren. De Gruyter, Berlin, 2012.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof. Dr. Georg J Gerstner
Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Allg. beeid. gerichtl. zertifiz. Sachverständiger
A-1010 Wien, Stadiongasse 5/6
E-mail: prof.gerstner@inode.at*

Mütterlicher Verblutungstod nach Sectio caesarea wegen vorzeitiger Plazentalösung nach hochdosierter Cytotec®-Geburtseinleitung – ein tragischer forensischer Fall

G. J. Gerstner¹

Einleitung

Cytotec® (Misoprostol) ist ein synthetisches Prostaglandin-E1-Analogon, welches in den deutschsprachigen Ländern, vor allem in Deutschland und in der Schweiz, zur Geburtseinleitung nicht zugelassen ist, jedoch im großen Stil als sog. „off-label“-Anwendung Verwendung findet [1–9, 13–25]. Aufgrund seiner stark kontraktilen Wirkung auf den Uterus ist es für Schwangere gemäß Fachinformation der DFAM kontraindiziert [14]. *Expressis verbis* steht dort, dass für den sog. „off-label-use“ folgende Nebenwirkungen berichtet wurden:

- Abnorme Kontraktionen der Gebärmutter
- Gebärmutterblutungen
- Uterusruptur
- Plazentaretention, Abort
- Fruchtwasserembolien
- Unvollständige Fehlgeburt (Abort und Frühgeburt)
- Tod des Fetus und Geburtsschaden

Cytotec® 200-Tabletten sind nicht dosisgleich teilbar (ABDA Datenbank) und unlöslich in Wasser [14]. Trotz dieser umfangreichen Warnhinweise wird das Präparat vor allem in Deutschland, aber auch in der Schweiz in großem Umfang zur Geburtseinleitung verwendet. Laut Stellungnahme der DGGG gibt es mittlerweile mehr als 80 randomisierte, kontrollierte Studien zur Verwendung von oralem Misoprostol zur Geburtseinleitung und Dutzende randomisierte, kontrollierte Studien zur vaginalen Applikation. Die Evidenz sei unstrittig und Misoprostol wäre das effektivste Medikament zur Geburtseinleitung und führt vor allem bei der

oralen Anwendung zu weniger Kaiserschnitten als mit anderen Medikamenten, wie Dinoproston und Oxytocin. Zu den seltenen Nebenwirkungen würden erhöhte Temperatur/Fieber, Zittern und Überstimulation der Gebärmutter gehören [16].

Anfang 2020 kam es in Deutschland zu einer umfangreichen Berichterstattung der ARD und der Süddeutschen Zeitung über mütterliche Todesfälle nach Uterusruptur und mehrere Babys, die verstarben. Auch der Autor dieser Zeilen wurde dazu von der ARD interviewt. Laut DGGG würden diese „Einzelfälle“ vor allem Geburten betreffen, bei denen im Vorfeld eine Operation der Gebärmutter (z. B. Kaiserschnitt) oder Entfernung von Myomen oder Endometriose erfolgte. Hier gäbe es unabhängig von einer Geburtseinleitung immer das Risiko, dass es zu einer Uterusruptur mit entsprechend erhöhtem Risiko für Mutter und Kind kommen kann. „In dieser Situation darf Misoprostol nicht zur Geburtseinleitung verwendet werden, was seit vielen Jahren bekannt ist und im klinischen Alltag beachtet werden muss. Ebenso dürfen Prostaglandin-Präparate (Misoprostol und Dinoproston) nicht gegeben werden, wenn Wehentätigkeit vorhanden ist, da dies zu Überstimulationen (Wehenstürmen) führen kann [16]. Komplikationen würden kontinuierlich erfasst und an zentrale Stellen gemeldet und aus diesen Daten könne man folgern, dass Frauen, die zur Geburt eingeleitet werden und keine Gebärmutteroperationen in der Anamnese haben, sogar ein niedrigeres Risiko für schwere Komplikationen erleiden. Hinsichtlich der kindlichen Komplikationsraten müsse immer das Risiko berücksichtigt werden, das zur Einleitung geführt hat.“ [16]

Innerhalb weniger Wochen gingen jedoch beim Deutschen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 311 Meldungen über

¹Allgemein beeideter gerichtlich zertifizierter Sachverständiger in Wien

Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie Gebärmutterrisse, Wehenstürme oder Abfall der kindlichen Herztöne im Mutterleib ein. Laut Datenbank kam es zu 14 Uterusrupturen, 2 mütterlichen Todesfällen, einem kindlichen Todesfall unmittelbar nach der Geburt und einem kindlichen Todesfall, der 3 Monate nach der Geburt eintrat [15]. Daraufhin kam es am 16. März 2020 zu einer sog. Roten Hand-Mitteilung über Cytotec® (Misoprostol): „Für die Anwendung von Cytotec® bei der Geburtseinleitung liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor. Die Dosierungen lagen teilweise deutlich über denen, die seitens der WHO empfohlen wurden, bzw. für die in anderen EU-Mitgliedsländern zugelassenen Arzneimittel zur oralen oder vaginalen Verabreichung gelten. Bereits 2017 wurde mittels Rote-Hand-Brief auf die Gefahr exzessiver uteriner Tachysystolie, die möglicherweise nicht auf eine Tokolyse anspricht, hingewiesen. Diese und weitere Nebenwirkungen, wie Uterusruptur mit vorzeitiger Plazentaablösungen, sind auch für das Arzneimittel Cytotec® bekannt.“ [18]

Zwei Tage später konterte die DGGG (Pressemitteilung), dass der Rote Hand-Brief zu Cytotec® konsequent und richtig wäre, da er sich explizit auf das Medikament Cytotec®, das in Form einer 200 µg-Tablette im Handel erhältlich ist, bezieht [19]. Cytotec® 200 µg wäre zur Verwendung zur Geburtseinleitung ungeeignet. Zur Geburtseinleitung verwendet werden kann Misoprostol in deutlich niedrigerer Dosierung (z. B. 25–50 µg). Dafür gäbe es zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen, die belegen, dass Misoprostol teilweise wirksamer ist und nicht mehr Nebenwirkungen hat als für die Geburtseinleitung zugelassene Medikamente. Klinikapotheken würden Misoprostol-Tabletten in der gewünschten Dosierung herstellen. Das eigenhändige Zerteilen der Tablette ist kein geeignetes Vorgehen, um eine korrekte Dosierung zu erhalten. Vor dem „off-label“-Einsatz müssen Patientinnen ausführlich über mögliche Risiken und Nebenwirkungen aufgeklärt werden und ebenso darüber, ob die „off-label“-Anwendung bereits ausreichend geprüft ist oder nicht. Beim Wirkstoff Misoprostol wäre eine positive Nutzen-Nebenwirkungsbilanz für einen „off-label-use“ gegeben. Mittlerweile gäbe es mehr als 80 randomisierte kontrollierte Studien zur Verwendung von oralem Misoprostol in einer niedrigeren als der in Cytotec® vorhandenen Dosierung zur Geburtseinleitung und Dutzende randomisierte kontrollierte Studien zur vaginalen Applikation, in denen festgestellt wurde, dass Misoprostol in dieser niedrigeren Dosierung eher wirksamer und nicht nebenwirkungsreicher ist als für die Geburtseinleitung zugelassene Medikamente. Cytotec® 200 µg würde zur Geburtsein-

leitung nicht verwendet. Obwohl der Unterschied in der Dosierung für Wirkung und Nebenwirkung entscheidend ist, wurde in der aktuellen Debatte der Unterschied zwischen dem Wirkstoff Misoprostol und dem zugelassenen Arzneimittel Cytotec® nicht ausreichend berücksichtigt. In anderen Ländern ist Misoprostol in der niedrigeren Dosierung für die Geburtseinleitung zugelassen (Angusta®, Vagiprost®) [19].

Dem steht eine Umfrage der Hebamme Schwarz et al. bei 738 Kliniken in Deutschland gegenüber [13]. 65 % der Kliniken setzten Misoprostol zur Geburtseinleitung ein, aber lediglich 35 % der Kliniken hielten sich primär an die von der WHO und DGGG empfohlene Einzeldosis von 25 µg, wobei von diesen Kliniken nur rund 2,5 % keine Dosissteigerung im Verlauf vornahmen [13]. Die Hebammen beschreiben Einleitungsraten von durchschnittlich 27,5 %, Sectio-Raten von 30,5 %, und 43,8 % der Hebammen beobachteten bei Geburtseinleitungen schwere Komplikationen (Uterusruptur, vorzeitige Plazentalösung, fetale Notlage, Atonie). 60 % berichteten von starken Schmerzen, uteriner Überstimulation oder CTG-Pathologien. In den meisten Regionen ist Misoprostol als Tablette (Cytotec®) das bevorzugte Mittel zur Einleitung, sowohl bei unreifem als auch bei reifem Befund, wenn es sich um die erste Geburt handelt. Cytotec® wird in 40,4 % der Kliniken im Kreißaal per Hand zerteilt. 59,6 % der Kliniken lassen sich die Tabletten von der Apotheke portionieren. 3 % der Befragten gaben an, dass Cytotec® trotz bekannter Kontraindikation auch nach vorangegangener Sectio eingesetzt wird. Die Anwendung von Cytotec® wird bevorzugt oral vorgenommen, wobei etwa jeweils die Hälfte der Kliniken 25 µg bei Erstgebärenden oder 50 µg bei Erstgebärenden als Erstdosis anwendet. Eine Steigerung der Dosis erfolgt bei 89 % der Befragten meist nach 4 Stunden [13]. In einer früheren Studie von Goecke et al. verwendeten 66 % der Kliniken in Deutschland Misoprostol zur Geburtseinleitung [5].

Vor diesem Hintergrund publizieren wir nun hier den ersten, uns bekannten Fall eines mütterlichen Todesfalles [10–12] in Zusammenhang mit einer Cytotec®-Geburtseinleitung.

Kasuistik

Die im Jahr 2014 36-jährige Schwangere war nach einem Abortus zum zweiten Mal schwanger. Der zunächst im Mutterpass festgelegte Entbindungstermin wurde korrigiert. Der Schwangerschaftsverlauf war weitgehend unauffällig, in SSW 37 traten jedoch erstmals Symptome einer Präeklampsie, wie erhöhter Blutdruck und Eiweiß im Urin, auf.

Die Patientin wurde deswegen auch einen Tag hospitalisiert. Das CTG war unauffällig.

Nachdem der niedergelassene Facharzt die Schwangere neuerlich unter der Diagnose „hypertensive Schwangerschaftserkrankung, geplante Geburtseinleitung“ in das Krankenhaus einwies, erfolgte die Aufnahme 2 Tage vor dem errechneten Geburtstermin in SSW 40. Der Blutdruck betrug 140/100 mmHg, die Doppleruntersuchung lieferte grenzwertige Befunde an der Arteria umbilicalis und der rechten Arteria uterina. Bei erhaltenem unreifen Portiobefund erhielt die Patientin um 17:00 Uhr erstmals 50 µg Cytotec®, das CTG wurde mit FIGO normal bezeichnet, obwohl es bereits 30-minütige silente Phasen aufwies und Wehen alle 3–5 Minuten zeigte. Diese wiederholten sich bei den folgenden CTGs, insbesondere in den Abendstunden.

Am nächsten Tag (Tag 2) wurde um 9:40 Uhr 100 µg Cytotec® gegeben, obwohl das CTG wiederum bis zu 25-minütige silente Phasen aufwies und somit als FIGO s1 zu klassifizieren war. Um 13:25 Uhr fanden sich Wehen in 4-minütigem Abstand und um 14:05 Uhr wurde nochmals 100 µg Cytotec® verabfolgt, obwohl das CTG vorher 10 Minuten silent war. Ab etwa 18:00 Uhr fanden sich Wehen im Abstand von 1,5–3 Minuten, das CTG wies wiederum bis zu 24-minütige silente Phasen auf (FIGO s2).

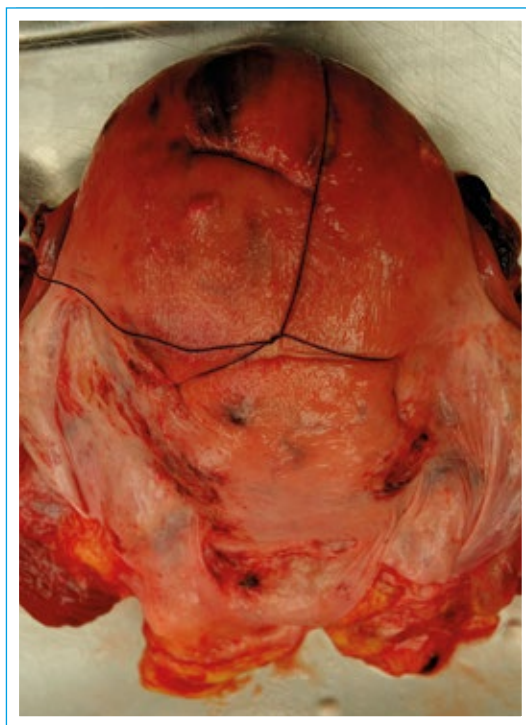
Ohne vaginale Untersuchung wurden daraufhin um 18:40 Uhr nochmals 100 µg Cytotec® verabfolgt unter dem Vermerk „spürt Wehen kaum“, obwohl diese am CTG alle 1,5–3 Minuten aufgezeichnet waren. Wegen suspekten, silentem CTG erhielt die Patientin um 19:10 Uhr 1000 ml Infusion. Um 21:58 Uhr war das CTG eindeutig pathologisch und die Patientin beschrieb ein unangenehmes Gefühl im Bauch, der Bauch drückte. Deswegen erhielt sie um 22:30 Uhr nochmals 1000 ml Infusion. Das CTG wurde erst um 22:45 Uhr vom betreuenden Personal vidiert und wies Wehen im Abstand von 1 bis 1,5 Minuten auf (Tachysystolie). Um 22:34 Uhr normalisierte sich das CTG wiederum, die Patientin sucht die Toilette auf und es entstand eine Diskussion mit dem betreuenden Personal über die Cytotec®-Einleitung und dass die Patientin damit gar nicht einverstanden gewesen wäre. Sie erhielt nochmals eine Infusion und wurde nach einer Diskussion und einem ausführlichen, dokumentierten Gespräch in Anwesenheit des Ehemanns über die Problematik der Einleitung bei Präeklampsie auf die Station gebracht.

Um 00:00 Uhr (Tag 2) bat die Patientin um ein Schmerzmittel und erhielt nach Rücksprache Talvosilen® und Buscopan® Supp. Um 00:30 Uhr „fraglicher Blasensprung, schmerzhaftes Wehen,

kein Schwindel“. Um 00:33 Uhr ging die Patientin in den Kreißsaal, um 00:39 Uhr Vermerk „Flüssigkeitsabgang, Rückenschmerzen, Übelkeit“. Um 00:41 bis 00:48 Uhr ging sie auf die Toilette und kniete dort am Boden, ein Aufhelfen war unmöglich – „hängt wie ein nasser Sack am Boden“ stand im Protokoll. Die hinzugerufene Ärztin vermerkte: „reagiert auf Ansprache, kann aber Beschwerden nicht äußern, Würgegefühl, kann nicht aufstehen“. Schließlich gelang es Schwestern und Ärzten, die Patientin gemeinsam aufzuheben und in den Kreißsaal zu verbringen. Um 00:57 Uhr wurde dort eine schwere kindliche Bradykardie von 80 Schlägen/min festgestellt, die Chefärztin verständigt und eine Notsectio ausgelöst. Beim Lagern erfolgte heftige Gegenwehr der Patientin. Um 01:08 Uhr erschien die Chefärztin im Operationssaal, das CTG war mit 60 Schlägen/min silent, die Patientin sehr unruhig, panisch, schreiend, mit Gegenwehr. Das Abdomen war bretthart. Der Blutdruck bei Narkoseeinleitung betrug 170/95 mmHg. Um 01:12 Uhr wurde ein Knabe von 3100 g und 52 cm mit einem Apgar 3/6/6 und einem Nabelarterien-pH von 6,8 entbunden. Laut OP-Bericht war der Uterus im unteren Uterinsegment marmoriert und livide eingebuchtet, passend zum präoperativ brettharten Abdomen. Das Fruchtwasser wurde als grünlich beschrieben. Es wurde eine manuelle Plazentalösung und eine Nachcurettage durchgeführt. Die Chefärztin musste zur primären Reanimation des Kindes von der Operation abtreten und die Operation wurde von der Assistentin beendet.

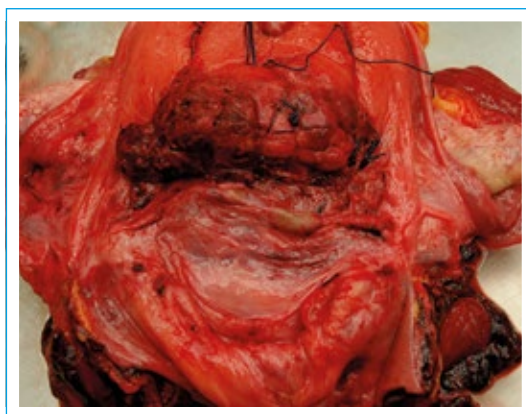
Das Kind wurde initial mit dem Ambu-Beutel beatmet und abgesaugt, das Fruchtwasser aus dem Rachenraum war grünlich. Initial war auch für ca. 30 Sekunden Herzdruckmassage erforderlich, nach einer Minute bestand dann eine gute Herzfrequenz und das Kind wurde rosig, zeigte aber keine Eigenatmung. Nach ca. 3 Minuten lag die Sauerstoffsättigung bei 70 % und stieg bei weiterer Beatmung rasch an. Der Kinderarzt traf erst nach ca. 7 Minuten ein, als bereits ca. eine Minute unregelmäßige Eigenatmung bestand.

Postoperativ kam es zu einer massiven Nachblutung bei schlecht kontrahiertem Uterus, zudem bestand eine Blutung aus den Bauchdecken heraus. Um 04:44 Uhr wurde eine Revisionsoperation durchgeführt und uteruserhaltend vorgegangen, indem sog. B-Lynch-Ligaturen durchgeführt wurden (Abb. 1). Die Patientin erhielt 3,6 l Erythrozyten-Konzentrate, 2,4 l Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrate und 1,2 l Thrombozyten-Konzentrate neben Syntocinon, Tranexamsäure, Fibrinogen, Nalador und Kalzium-Gluconat. Im Narkoseprotokoll stand, dass die Patientin mit einem Blutdruck von knapp 90/40 mmHg aus dem OP kam. Sie schien sich zunächst zu erholen, am nächsten Tag



1. Uterus von hinten mit liegenden B-Lynch-Nähten

kam es jedoch erneut zu einem Hämoglobin-Abfall, sodass nochmals eine Revisionsoperation erforderlich wurde. Unter der Diagnose Bauchdeckenhämatom bei Z.n. Sectio und mit konsekutiver atoner Blutung und Verbrauchskoagulopathie und Anurie wurde um 14:10 Uhr eine Wundrevision, Hämatomausräumung und retrograde Ureterdarstellung gemeinsam mit den Urologen durchgeführt. Dabei fand sich sowohl subkutan, als auch unterhalb der Faszie ein Hämatom von etwa 200 ml, in der Exca-vatio vesicouterina ca. 300–400 ml Blutkoagel, in der Abdominalhöhle Absaugen von ca. 700 ml Blut. Die Ureteren waren frei. Die Patientin erhielt 1,5 l Erythrozyten-Konzentrate.



2. Uterotomie mit völlig eingeblutetem oberen Wundrand, vielfach umstochen. Rechts und links Massenhämatom im unteren Uterinsegment.

Die Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt und im Arztbrief waren folgende Diagnosen vermerkt:

- Präeklampsie mit Notsectio bei kindlicher Bradykardie und Uterusatonie
- Akute Nierenschädigung am Tag 3
- Atypisch hämolytisch-urämisches Syndrom (Tag 5)
- Pneumonie (Tag 6)
- Pleuraergüsse bds. (Tag 7)
- Fulminante Lungenembolie (Tag 10)

Therapie:

- Notsectio (Tag 1)
- Gerinnungstherapie, Revision bei Bauchdeckenhämatom (Tag 2)
- Respiratortherapie mit Extubation (Tag 5 und Tag 11)
- Reintubation (Tag 7 und Tag 10)
- Intermittierende Hämodialyse, Plasmapherese und Thoraxdrainagen-Anlage (Tag 8)
- Kardio-pulmonale Reanimation (Tag 10)

Dem Dekurs war zu entnehmen, dass es laufend zu Hämoglobin-relevanten Blutverlusten aus den Drains gekommen war. Am Tag 11 wurde ein großes Serom-Hämatom im Bereich der Wunde diagnostiziert, welches sich entleerte. Aufgrund weiterer Nachblutungen aus dem Bereich der Wunde mussten spritzende Gefäße umstochen werden. Am 13. Tag kam es unter Plasmapherese zu einer perakuten Kreislaufdepression mit Schnappatmung und die Patientin verstarb schließlich im Beisein ihres Lebensgefährten und dessen Vater unter der Annahme einer fulminanten Lungenarterienembolie.

Das Kind befand sich wegen schwerer Geburtsasphyxie 21 Tage in stationärer Behandlung der Klinik für Neu- und Frühgeborene. Es wurde eine Hypothermie-Therapie über 2 Tage durchgeführt. Ebenso wurde das Kind wegen respiratorischen



3. Formalin-fixierter Uterus von vorne mit völlig durchgebluteter Uterotomie; insbesondere im Bereich des oberen Wundrandes reicht das Hämatom bis zur Mitte des Uterus.



4. Längsschnitt durch Formalin-fixierten Uterus, Harnblase und Rektum: ringförmige Blutung im unteren Uterinsegment.

Versagens 2 Tage beatmet. Es traten auch Krampfanfälle auf. Weitere Diagnosen lauteten arterielle Hypotonie, disseminierte intravasale Gerinnung, milde Pulmonalklappenstenose, Hypokaliämie, Trinkschwäche, soziale Problematik. Im weiteren Verlauf entwickelte sich beim Kind eine sekundäre Mikrozephalie, ein Plagiozephalus links okzipital, eine allgemeine Entwicklungsverzögerung und eine Verhaltensstörung.

Bei der Obduktion wurden in der Bauchhöhle ca. 1,8 l Blut gefunden. Im Übergangsbereich zwischen Harnblase und Gebärmutter fand sich eine deutliche Wulstbildung in einer Ausdehnung von $10 \times 4 \times 2$ cm (Abb. 2, 3). Überall befand sich massenhaft Nahtmaterial und geschwulstartig relativ poröses Gewebe am äußersten Wundwinkel der Uterotomie. Die B-Lynch-Nähte waren noch in situ, an der Rückseite der Gebärmutter war ein Wanddefekt von $2,5 \times 2$ cm, sowie immer wieder fleckförmige Einblutungen in einem Areal von 8×4 cm (Abb. 1).

Außerdem fanden sich sowohl in der Leber als auch in den Nieren ausgeprägte Gewebsuntergänge



5. Blick auf die Portio und die völlig eingebluteten Parametrien und Parakolpien



6. Ausgedehnte herdförmige Lebernekrosen

mit scharfwandigen Abgrenzungen der Nekrosen (Abb. 6). Als Todesursache wurde eine Blutung in die Bauchhöhle nach operativ behandelter Gebärmutterruptur und Multiorganversagen mit Leber- und Nierennekrosen festgestellt.

Das Operationspräparat wurde schließlich erst im Februar 2020 nochmals begutachtet. Dabei zeigte sich, dass die hoch angesetzte Uterotomie stark eingeblutet war, wobei auch die obere Wundleiste wulstartig, nach zahllosen Umstechungen, ausgebildet war (Abb. 2, 3). Rechts und links finden sich Einblutungshöhlen, die auf den Formalinfixierten Präparaten bis an die Beckenwand reichten (Abb. 5). Diese Höhlen waren besonders ausgeprägt im Bereich beider Parametrien und Parakolpien. Auf den Schnitten, die durch das Parametrium gelegt wurden, sah man, dass die ganze Gefäßloge massiv eingeblutet war. Aufgrund dieser massiven Einblutungen im unteren Uterinsegment bis über die Blasenumschlagsfalte und rechts und links bis an die Beckenwand wurde klar, dass das Setzen von B-Lynch-Nähten naturgemäß hier niemals zu einer adäquaten Blutstillung hätte führen

können, da der Hauptteil der Blutungsareale sich unterhalb der Ebene dieser Nähte befand (Abb. 1, 4, 5).

Beurteilung

Im Folgenden sind die groben Aufklärungs-, Organisations- und Behandlungsfehler, die zum Tod der Patientin geführt haben, zusammengefasst:

- 1) Mangelhafte Aufklärung, da auf Uterusatonie und häufigere uterine Überstimulation nach Cytotec® nicht nachweislich hingewiesen wurde.
- 2) Fehlinterpretation des CTGs bei der Geburtseinleitung mit Cytotec®
- 3) Fehlende kontinuierliche CTG-Überwachung spätestens ab Wehenbeginn
- 4) Völliges Fehlen vaginaler Untersuchungen zur Feststellung der Muttermunderöffnung während des gesamten Geburtsverlaufes
- 5) Überdosierung von Cytotec® mit insgesamt 350 µg innerhalb eines Tages bzw. 300 µg innerhalb von 9 Stunden, was zur Auslösung eines Wehensturmes mit vorzeitiger Plazentalösung und Massenblutung im unteren Uterinsegment geführt hat.
- 6) Fehlen klinikinterner Behandlungsrichtlinien für Cytotec® (Organisationsmangel)
- 7) Nichterkennen des hochpathologischen CTGs am Tag 2 um 21:58 Uhr und Unterlassung einer sofortigen Sectio caesarea
- 8) Fehlende Notfalltokolyse bei pathologischem CTG
- 9) Nichterkennen der typischen Abdominalsymptomatik am Tag 2 um 21:58 Uhr und Unterlassung einer sofortigen Sectio caesarea
- 10) Verzögerte Reaktion auf den Totalkollaps am Tag 3 um 00:58 Uhr bei einer kindlichen Herzfrequenz von 70 SpM
- 11) Daraus resultierend schwere perinatale Asphyxie des Kindes nach Notsectio mit APGAR 3/6/6 und Nabelarterien-pH von 6,8
- 12) Mangelhafte Blutstillung bei der Notsectio bei unvollständiger Plazenta mit Nachcurettag
- 13) Nichterkennen des offensichtlich vorgelegenen Couvelaire-Syndroms, wobei Blut durch den hohen Druck ins Myometrium bis zur Serosa eingedrungen war (Abb. 4).
- 14) Zu spätes Erkennen der massiven Nachblutung (RR 70/40 mmHg)
- 15) Bei lebensbedrohlicher Blutung (Transfusion von 7 ½ Litern Blutprodukten) Anlegen von B-Lynch-Nähten, anstelle von Uterusklemmen (Abb. 1).
- 16) Auch bei der zweiten Revisionsoperation wegen dauernden Blutverlustes und Anurie keine Uterusexstirpation zur Ausschaltung der Blutungsquelle (Abb. 1–5).

17) Auf der Intensivstation Fehlen weiterer diagnostischer Maßnahmen zur Identifikation der Blutungsquelle und Fehlen weiterer therapeutischer möglicher Maßnahmen, wie Tamponade, Versuch mit Ballonkatheter, Embolisation der Arteria uterina oder Ligatur der Arteria iliaca interna.

18) Weiterer kontinuierlicher Blutverlust auf der Intensivstation bis zum Tod am Tag 12, sodass sich bei der Obduktion insgesamt 1,8 l Blut in der Bauchhöhle befanden.

Diskussion

Ohne Zweifel stellt ein mütterlicher Todesfall in der Geburtshilfe das absolute „worst case“-Szenario dar und im vorliegenden Fall kam es auch noch zu einer beträchtlichen Schädigung des Kindes durch die perinatale Asphyxie [10–12].

Völlig unverständlich war, dass gerichtlich beidete Sachverständige diesen tragischen Todesfall, verursacht durch eine Vielzahl von medizinischen Fehlleistungen, in einer ganzen Reihe von Gutachten als schicksalhaft bezeichneten. Klar war, dass hier eine einzige Kausalkette vorlag: Diese begann mit der ersten Cytotec®-Gabe bei bereits suspektem CTG und Vorliegen von Kontraktionen und führte über die 3 weiteren Gaben von jeweils 100 µg Cytotec® am Tag 2 zum Wehensturm in den späten Abendstunden, mit dem nicht erkannten pathologischen CTG, hin zum Kollaps und dem Notkaiserschnitt, mit den daraus resultierenden weiteren Komplikationen, wie schwerster atonischer Nachblutung, die trotz zweier Revisionsoperationen nicht beherrscht werden konnte, und letztlich zum Verblutungsstod geführt hatte.

Ohne Zweifel hat sich hier die nach Cytotec® gefürchtete Komplikation der Überstimulation des Uterus mit Tachysystolie (mehr als 5 Wehen in 10 Minuten über 20 Minuten anhaltend) bzw. einem uterinen Hypertonus (Wehendauer länger als 2 Minuten) und den daraus resultierenden kindlichen Herzfrequenz-Veränderungen verwirklicht. Cytotec® wurde bei bereits bestehenden Kontraktionen in extremer Überdosierung von 300 µg in 9 Stunden gegeben, ohne die Geburt entsprechend zu überwachen. Daher bestand für den Autor kein Zweifel, dass dieser bedauerliche mütterliche Todesfall verbunden mit dem kindlichen Geburtsschaden iatrogen durch die Geburtseinleitung mit Cytotec® verursacht war [1–9].

Tachysystolien nach Cytotec® mit entsprechenden CTG-Veränderungen sind in der Literatur ebenso bekannt wie Uterusrupturen [2–9, 13–21] und finden sich auch in den jüngsten Daten der

BfArM von 324 Fällen mit Cytotec®-Einleitungen [15]. In unserem Fall kam es offensichtlich zu einem Couvelaire-Syndrom, wobei die Uteruswand durch den starken Druck des Hämatoms durch das Myometrium hindurch bis zur Serosa mit Blut durchsetzt wird. Der Uterus ist dann dunkelblau-rot verfärbt, wie bei einer hämorrhagischen Infarzierung, und dies entsprach auch dem Operationsbefund (Abb. 3, 4, 5) [26–28].

Unseres Wissens handelt es sich hier um den ersten, in der Literatur publizierten mütterlichen Todesfall in Zusammenhang mit Cytotec®. Bemerkenswerterweise wurde das Manuskript von der Schriftleitung des *Frauenarzt*, dem Publikationsorgan der DGOG, zunächst zugesagt, schließlich aber über Intervention des Präsidenten nicht angenommen.

Das Problem im vorliegenden Fall liegt bei weitem nicht nur am Präparat Cytotec® und dessen falscher Verwendung, sondern vor allem auch in der fehlenden, adäquaten Überwachung der Geburt: Vaginale Untersuchungen und kontinuierliche CTG-Überwachung, *notabene* bei bereits vorhandenen silenten Phasen, sind nicht nur Facharzt-Standard, sondern Studenten-Wissen. Das hierfür fehlende erforderliche Know-how macht eine potente Substanz, wie Cytotec®, daher noch gefährlicher.

Cytotec® wurde in Frankreich, wie bereits zuvor schon in Deutschland 2006, aufgrund von Sicherheitsbedenken der Herstellerfirma und der schweren Nebenwirkungen bei der Geburtseinleitung im Rahmen des „off-label-use“ vom Markt genommen [8].

Das erste Hauptproblem des „off-label“-Gebrauches der 200 µg Cytotec®-Tabletten liegt naturgemäß in der potentiellen Überdosierung: Aus den BfArM-Daten geht hervor, dass den Patientinnen häufig Teildosen der sechseckigen 200 µg Tablette verabreicht wurden, obwohl diese nicht für eine Teilung konzipiert ist, sodass eine ungenaue Dosierung resultiert. Sowohl die Einzeldosen von 100 µg, die von der AGG noch bis zum Erscheinen des Rote-Hand-Briefes am 16.03.2020 empfohlen wurden, als auch die Gesamtdosen sind laut Literatur viel zu hoch [22–25]. *Sola dosis facit venenum* – nur die Dosis macht das Gift, wusste bereits Paracelsus um 1500.

Das zweite Hauptproblem sind die seit 2010 fehlenden Leitlinien der DGOG. Diese empfiehlt bekanntlich auch erst seit 18.03.2020 – nach dem Erscheinen des Rote-Hand-Briefes – die Verwendung von 25 µg Misoprostol zur Geburtseinleitung.

Ein neues Präparat, das 25 µg Misoprostol enthält, mit dem Namen Angusta® ist in Frankreich und den nordischen Ländern bereits für die Geburtseinleitung zugelassen und steht in Deutschland vor der Einführung. Es darf ausschließlich oral verwendet werden, in einer Dosierung von 25 µg alle 2 Stunden oder 50 µg alle 4 Stunden (maximal 200 µg in 24 Stunden) und nur in einer Klinik und nur wenn andere Einleitungsmethoden nicht zur Verfügung stehen [8, 22–25].

Derzeit wird an der Erstellung einer neuen S2K-Leitlinie zur Geburtseinleitung im deutschsprachigen Raum gearbeitet. Es bleibt zu hoffen, dass durch neue Dosierungsrichtlinien für Misoprostol Überdosierungen bzw. zu häufige Anwendungen mit den bekannten Schäden wie Wehensturm mit der Folge einer fetalen Asphyxie, bis zu Uterusrupturen oder gar mütterlichen Todesfällen in Zukunft vermieden werden.

Verfahrensverlauf

Das Verfahren gegen die diensthabende Ärztin wurde vom Staatsanwalt gemäß § 153a Abs. 1 der deutschen Strafprozessordnung – vorbehaltlich der Zahlung eines Geldbetrages an die Landeskasse – eingestellt.

Das Verfahren gegen die restlichen Beschuldigten (Chefärztin und Hebamme) wurde nach § 170 Abs. 2 der deutschen Strafprozessordnung eingestellt.

LITERATUR:

1. Cochrane Database. Oral verabreichtes Misoprostol zur Einleitung der Wehentätigkeit, 2014.
2. Uphoff R. Misoprostol zur Geburtseinleitung: Haftungsrechtliche Konsequenzen. *Frauenarzt* 2014; 55: 734–8.
3. Kainer F. Misoprostol. In: *Facharztwissen Geburtsmedizin*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier 2016; 809.
4. Rath W. Misoprostol zur Geburtseinleitung – eine aktuelle Übersicht. *Frauenarzt* 2014; 55: 346–53.
5. Goecke TW, Voigt F, Maass N, Rath W. Off-Label-Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung, Ergebnisse einer deutschlandweiten Umfrage. *Frauenarzt* 2015; 56: 304–9.
6. Ratzel R. Rechtsfragen im Zusammenhang mit der Anwendung von Cytotec im Rahmen der Geburtshilfe. *Frauenarzt* 2014; 55: 738–40.
7. Sina F, Wolff F. Geburtseinleitung mit Misoprostol – Erfahrungen an einem Perinatalzentrum. Indikationen, Einleitungsverlauf, maternales und neonatales Outcome. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 68: FV1_3.
8. Surbek D, Hösli I, Irion O, Zimmermann R, Vial Y. Misoprostol zur Geburtseinleitung. Expertenbrief Nr. 63, Gynäcologie suisse, SGGG 2019.
9. Henrich W, Dudenhausen JW, Hanel C, Chen FCK. Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich von Misoprostol oral mit Dinoprostol vaginal bei der Geburtseinleitung am Termin. *Z Geburtsh Neonatol* 2008; 212: 183–8.

10. Rath W, Heyl W. Vermeidbarkeit von Müttersterbefällen. *Frauenarzt* 2018; 59: 608–10.
11. Rath W, Heyl W. Müttersterbefälle: Fehler analysieren und vermeiden. *Frauenarzt* 2018; 59: 680–7.
12. Der D-A-CH-Algorithmus. Management der postpartalen Blutung. *Frauenarzt* 2013; 54: 11.
13. Schwarz C, Schmidt G, Rath W. Praxis der Geburtseinleitung in Kliniken der deutschsprachigen Länder (D-A-CH-Region) aus der Perspektive der Hebammen – Quantitative Datenanalyse. *Z Geburtsh Neonatol* 2017; 221: e11.
14. ABDA-Datenbank, Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände. Fachinformation Deutsche Fertigarzneimittel (DFAM, Monographie zu Cytotec).
15. Deutsches Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Meldungen über Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittel-Nebenwirkungen, persönliche Mitteilung, 2020.
16. DGGG. Stellungnahme zur Berichterstattung über Cytotec zur Geburtseinleitung. *Frauenarzt* 2020; 61: 232–3.
17. AGG. Empfehlungen zum Umgang mit Misoprostol zur Geburtseinleitung vom 5.3.2020.
18. Rote Hand-Brief Cytotec (Misoprostol): Risiken in Zusammenhang mit einer Anwendung zur Geburtseinleitung außerhalb der Zulassung („off-label-Use“), 16.03.2020.
19. DGGG. Pressemitteilung Rote-Hand-Brief zu Cytotec® ist konsequent und richtig. Pressemitteilung vom 18. März 2020.
20. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer. Stellungnahme der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft zur Anwendung von Cytotec® (Misoprostol) in der Geburtshilfe Berlin 07.04.2020.
21. Moll D. Dosierung von Misoprostol im Klinikalltag, Diskussion um Cytotec Teil 3. PTA Heute online. 26.02.2020.
22. Weeks AD, Navaratnam K, Alfrevic Z. Simplifying oral misoprostol protocols for the induction of labour. *BJOG* 2017; 124: 1642–5.
23. Amini M, Reis M, Wide-Svensson D. A relative bioavailability study of two misoprostol formulations following a single oral or sublingual administration. *Front Pharmacol* 2020; 11: 50. doi: 10.3389/fphar.2020.00050.
24. Handal-Orefice R, Friedman AM, Chouinard SM, Eke AC, Feinberg B, Politch J, Iverson RE, Yarrington CD. Oral or vaginal Misoprostol for labor induction and cesarean delivery risk. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 10–6.
25. Kashanian M, Bahasadri S, Dehkordy AN, Sheikhsari N, Eshraghi N. A comparison between induction of labor with 3 methods of titrated oral misoprostol, constant dose of oral misoprostol and foley catheter with extra amniotic saline infusion (EASI), in women with unfavorable cervix. *Med J Islam Repub Iran* 2019; 33: 115.
26. Rathi M, Rathi S, Pathak A. Couvelaire Uterus. *BMJ Case reports* 2014; 2014: bcr2014204211.
27. Habek D, Selthofer R, Kulas T. Uteroplacental apoplexy (Couvelaire syndrome). *Wien Klin Wschr* 2008; 120: 88.
28. Sunanda N, Sruini T, Sheela SR. Fetomaternal outcome of patients with couvelaire uterus: A 3 year study in a tertiary care hospital in rural Kamatka, India. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018; 7: 503–7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Georg J. Gerstner
Allg. beeid. gerichtl. zertifiz. Sachverständiger
A-1010 Wien, Stadiongasse 5/6
E-mail: prof.gerstner@inode.at

Cytotec® und der nicht beherrschbare Wehensturm

R. Schultze-Zeu

Ich bin Fachanwältin für Medizinrecht in Berlin mit Schwerpunkt im Geburtsschadensrecht. Ich habe mit mehr als 30 Patientinnen gesprochen, bei denen die Geburt mit Cytotec eingeleitet wurde. Sämtliche Fälle wiesen beachtliche Gemeinsamkeiten auf. In keinem dieser Fälle wurden die Patientinnen vollständig über die Risiken dieses Medikamentes sowie über die Behandlungsalternativen aufgeklärt. Gemäß § 630h Abs. 1 BGB muss der Patient vor Beginn einer Behandlung über die entsprechenden Risiken und auch über die in Betracht kommenden Behandlungsalternativen gleichzeitig aufgeklärt werden. Geschieht dies nicht, stellt die Behandlung einen rechtswidrigen Eingriff in die körperliche Unversehrtheit des Patienten dar. Dies kann Schmerzensgeld- und Schadensersatzansprüche zugunsten des Patienten begründen. Im Fall von Cytotec sind nach meinem Dafürhalten folgende Umstände von besonderer Relevanz:

- 1) Cytotec weist ein höheres Risiko für einen Wehensturm auf als die zugelassenen Prostaglandine.
- 2) Im Unterschied zu den zugelassenen Prostaglandinen ist der Wehensturm bei Cytotec erheblich schwieriger zu beherrschen.
- 3) Damit ist das Risiko bei Anwendung von Cytotec für die Ausbildung einer Uterusruptur und auch einer vorzeitigen Plazentaablösung erheblich höher als bei Einsatz von herkömmlichen Prostaglandinen.
- 4) Entsprechendes gilt im Hinblick auf das Risiko einer Sauerstoffmangelversorgung beim Fetus infolge der hyperfrequenten Wehentätigkeit.

Keine meiner Mandantinnen ist über die vorgenannten Umstände aufgeklärt worden. Bei jeder ist ein mehrstündiger schmerzhafter Wehensturm aufgetreten. Bei über 20 meiner Mandantinnen sind in der Folge gravierende Komplikationen eingetreten. So kam es zu Uterusrupturen und vorzeitigen Plazentaablösungen. In über 5 Fällen verstarben die Kinder entweder noch in der Gebärmutter oder unmittelbar nach ihrer Geburt. In den anderen 15 Fällen haben die Kinder schwere Gehirnschäden wegen Sauerstoffmangels erlitten.

In juristischer Hinsicht werfe ich den Geburtskliniken neben den vorbezeichneten Aufklärungsfehlern insbesondere folgendes vor:

- In einigen Fällen wurde ein zweites oder drittes Mal Cytotec verabreicht, obgleich die Patientin bereits regelmäßige Wehen hatte. Das ist nicht nur grob behandlungsfehlerhaft. In diesen Fällen wurde der Wehensturm geradezu herbeigeführt.
- Außerdem werfe ich den Geburtskliniken in allen Fällen Organisationsfehler vor. Es entspricht dem geburtshilflichen Facharztstandard, ab Beginn der regelmäßigen Wehen eine dauerhafte CTG-Registrierung zu veranlassen und das CTG regelmäßig auszuwerten. Das ist jeweils nicht hinreichend geschehen. Dieses Organisationsverschulden war jeweils mitursächlich für den Eintritt von schweren Schäden beim Kind. CTG-Pathologien wurden erst spät erkannt oder es wurde zu spät auf diese reagiert.

Ich wünsche mir für die Zukunft, dass Cytotec nicht mehr eingesetzt wird. Solange das Medikament in einer Übergangszeit weiterhin im geburtshilflichen Bereich genutzt wird, sollten die Patientinnen über die erheblichen Risiken dieses Medikamentes umfassend aufgeklärt werden. Gegebenenfalls ist über die relative Indikation für eine primäre und sekundäre Sectio aufzuklären, denn bei einer Geburtseinleitung mit Cytotec kommt es häufig zu CTG-Pathologien, die eine relative Indikation für eine sekundäre Sectio begründen. Darüber ist die Patientin rechtzeitig aufzuklären – vergleiche hierzu BGH, Urteil vom 28.08.2018, VI ZR 509/17.

Schließlich wünsche ich mir, dass Geburtskliniken keine Kosten scheuen und ausreichend Hebammen und Geburtshelfer zur standardgemäßen Betreuung der Patientinnen einstellen.

Korrespondenzadresse:

Dr. Ruth Schultze-Zeu

Rechtsanwältin und Fachanwältin für Medizinrecht

D-10719 Berlin, Uhlandstraße 161

E-Mail: info@ratgeber-arzthaftung.de

Misoprostol zur Geburtseinleitung: Eine kritische Analyse

D. Surbek

Misoprostol wird seit vielen Jahren zur Geburtseinleitung bei lebendem Kind weltweit verwendet. Im Jahre 1992 erschien die erste Publikation mit der Beschreibung einer Fallserie von Geburtseinleitung bei lebendem Kind in Form eines „Letter to the Editor“ im Lancet, als Autor signierte damals Professor Miguel Margulies aus Buenos Aires, Argentinien [1]. In den 28 Jahren seit dieser Publikation sind in der Folge unzählige randomisierte Studien zur Frage der Effektivität und Sicherheit von Misoprostol zur Geburtseinleitung im Vergleich zu anderen Methoden der Geburtseinleitung (Prostaglandin E2, Oxytocin und Amniotomie, Ballonkatheter usw.) durchgeführt worden. Dabei sind auch unterschiedliche Applikationswege (vaginal, oral, buccal, sublingual, rektal) verglichen worden, teilweise mit pharmakokinetischen Untersuchungen. Der Autor dieser kritischen Analyse war selbst Autor einer der ersten Publikationen [2].

In verschiedenen Metaanalysen wurden die primären Studien sekundär zusammengefasst analysiert. Der Großteil der Studien zeigte eine bessere Wirksamkeit von Misoprostol im Vergleich zu anderen Einleitungsmethoden bei ähnlicher Sicherheit respektive ähnlicher Nebenwirkungsrate, bis auf höhere Rate an Polysystolie und intrauterinem Mekoniumabgang. Ein Problem dieser Studien und der daraus abgeleiteten Metaanalysen ist allerdings, dass unterschiedliche Präparationsarten von Misoprostol, unterschiedliche Dosierungen und Dosierungsintervalle und unterschiedliche Applikationswege verwendet und dann meist ohne Differenzierung in Metaanalysen zusammengefasst wurden. Dennoch fehlt es nicht an wissenschaftlicher Evidenz, dass Misoprostol ein vergleichbar sicheres Medikament ist wie andere Prostaglandine, vorausgesetzt es wird korrekt dosiert und richtig angewendet [3]. In Kauf genommen werden müssen dabei eine erhöhte Rate an Polysystolie und vermehrtem intrauterinen Mekoniumabgang im Vergleich zu der Verwendung von Dinoproston.

Das Hauptproblem von Misoprostol ist allerdings nicht die fehlende wissenschaftliche Evidenz aus klinischen Studien, sondern die Tatsache, dass es in den allermeisten Fällen im „off-label-use“ oder sogar im „off-licence-use“ verwendet wird. Grund dafür ist, dass die pharmazeutische Firma, welche das Medikament unter dem Handelsnamen Cytotec® als Magenulkustherapeutikum vermarktet hat (und dies in vielen Ländern heute noch tut), nie Zulassungsstudien für die Verwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung durchführte, um das Medikament für diese Indikation mit der korrekten Dosierung zuzulassen und zu vermarkten. Als Folge davon wurde und wird das Medikament in den meisten Fällen ohne behördliche Zulassung für diese Indikation – also off-label – angewendet. Des Weiteren muss aus der Tablette Cytotec® mit 200 mcg Misoprostol eine galenische Darreichungsform mit einem Bruchteil dieser Dosis hergestellt werden, damit eine Überdosierung vermieden wird.

Weltweit gibt es einzelne Firmen, welche das Medikament Misoprostol in einer entsprechend kleineren Dosierung produzieren und vermarkten, und dazu auch in gewissen Ländern eine besondere behördliche Zulassung erhielten, meist ohne eigentliche größere Zulassungsstudien (<http://www.misoprostol.org/availability/>). Eine Ausnahme war dabei das Misoprostol-Insert (Misodel®), eine vaginale Verabreichungsform, welche durch eine Firma entwickelt und nach Zulassungsstudien offiziell in vielen Ländern rund um die Welt zugelassen wurde. Leider wurde dieses Medikament von der Firma aus ökonomischen Gründen nach ein paar Jahren wieder vom Markt genommen und ist heute nicht mehr erhältlich.

Vor diesem Hintergrund lassen sich zwei Probleme ableiten, welche sich bei der Verwendung von Misoprostol zur Geburtseinleitung bei lebendem Kind stellen. Im Folgenden möchte ich kurz darauf eingehen.

1. Das Problem „off-label-use“ von Misoprostol

Misoprostol wird in vielen Ländern, so auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz, ohne offizielle Zulassung für diese Indikation für die Geburtseinleitung bei lebendem Kind verwendet. Dieser sogenannte „off-label-use“ ist prinzipiell gesetzlich erlaubt. Im Gegensatz zu der Behandlung mit für diese Indikation zugelassenen Medikamenten besteht allerdings bei der Verwendung von Medikamenten im „off-label-use“ eine erhöhte Verantwortung für die Ärztin respektive den Arzt, wobei diese verpflichtet sind, die ärztliche Sorgfaltspflicht im Allgemeinen und die anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft im Besonderen speziell zu beachten. Dies heisst, dass der „off-label-use“ auf wissenschaftlicher Evidenz, Expertenmeinung oder publizierter Literatur basieren muss.

Bei der Anwendung besteht somit auch eine Legitimationsverpflichtung in dem Sinne, dass bei der Anwendung Rechenschaft darüber abgelegt werden muss, auf welche Weise die ärztliche Sorgfaltspflicht wahrgenommen wurde. Für die Aufklärung der Patientin vor Geburtseinleitung mit Misoprostol im „off-label-use“ heisst dies, dass die schwangere Frau nicht nur über die Geburtseinleitung selbst und deren möglichen Komplikationen, sondern auch über die Tatsache des „off-label-use“ und über die möglichen Alternativen aufgeklärt werden muss. Diese Aufklärung ist umso wichtiger, wenn vergleichbare alternative Medikamente zur Auswahl stehen, welche für die entsprechende Indikation zugelassen sind. Im Bereich der Geburtseinleitung betrifft dies das Medikament Dinoproston, welches in unterschiedlichen Darreichungsformen für die Geburtseinleitung bei lebendem Kind zugelassen ist. Mit dieser Aufklärung ist das Problem des „off-label-use“ nicht aus der Welt, aber die schwangere Frau wird über das Thema „off-label-

use“ und auch dessen Vor- und Nachteile offen informiert und kann letztendlich entscheiden, ob sie ein Medikament im „off-label-use“ wünscht oder das zugelassene Medikament mit ebenfalls guter Wirkung bevorzugt.

2. Herstellung des Präparates Misoprostol

Für die Geburtseinleitung ist es entscheidend, dass der richtige Applikationsweg (vaginal versus oral) und die korrekte Dosierung von Misoprostol mit dem korrekten Dosierungsintervall verwendet werden. Verschiedene Fachgesellschaften haben zu diesen Dosierungen Empfehlungen publiziert. Allerdings muss nicht nur die Einzeldosis bekannt sein, sondern das Präparat muss auch in dieser korrekten Dosierung durch eine Pharmazie hergestellt werden.

Ein bloßes mechanisches Aufteilen einer Tablette Cytotec® (200 mcg Misoprostol enthaltend) ist potentiell gefährlich, da es zu unvorhersehbaren Wirkstoffgehaltsschwankungen in den Präparaten und somit auch zu einer kritischen Überdosierung führen kann. Die pharmazeutische Konfektionierung von korrekt dosierten Misoprostol-Präparaten mit entsprechenden galenischen Eigenschaften ist aufwendig und führt dazu, dass die Kosten des Präparates diejenigen von kommerziell erhältlichen, zugelassenen Dinoproston-Präparaten zur Geburtseinleitung übersteigen können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Anwendung von nicht für diese Indikation zugelassenen Misoprostol-Präparaten zur Geburtseinleitung bei lebendem Kind problembehaftet sein kann. Wenn dieses Präparat angewendet wird, ist eine sorgfältige Berücksichtigung der oben erwähnten Punkte Voraussetzung, um medizinische und juristische Risiken zu vermeiden.

LITERATUR:

1. Margulies M et al. Letter to the editor: Misoprostol to induce labour. *Lancet* 1992; 339 (8784): 64.
2. Surbek DV et al. A double-blind comparison of the safety and efficacy of intravaginal misoprostol and prostaglandin E2 to induce labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1018–23.
3. Alfirevic Z et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: g217.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Daniel Surbek
Co-Klinikdirektor und Chefarzt
Universitätsfrauenklinik
Inselspital Bern
CH-3010 Bern, Friedbühlstraße 19
E-mail: daniel.surbek@insel.ch

Misoprostol in der Geburtshilfe

F. Kainer, S. Kehl

Einleitung

Der Einsatz von „Off-Label-Use“-Medikamenten ist in der Geburtshilfe bei vielen Indikationen eher die Regel denn die Ausnahme. So wird das Medikament Misoprostol seit über 30 Jahren zur Geburtseinleitung angewendet, ohne dass es im deutschsprachigen Raum dafür zugelassen war. Da bei jeder Geburtseinleitung mit Komplikationen für Mutter und Kind gerechnet werden muss, hat vor allem bei einem Off-Label-Use eine gut begründete Indikation mit Bewertung der vorhandenen Literatur einen hohen Stellenwert.

Oxytocin

Die Methode der medikamentösen Geburtseinleitung ist vom Zervixbefund abhängig und erfolgt bei reifer Zervix mit Oxytocin. Die Verwendung von Oxytocin zur Geburtseinleitung bei einer unreifen Zervix erhöht die Rate an Kaiserschnitten. Oxytocin kann neben gastrointestinalen maternalen Nebenwirkungen auch zur Bronchokonstriktion und Myokardischämie führen. Zusätzlich besteht ein erhöhtes Uterusrupturnisiko bei Z. n. Sectio und bedingt durch eine mögliche Überstimulation der Wehentätigkeit besteht das Risiko einer intrauterinen hypoxischen Schädigung des Ungeborenen. Durch die intravenöse Gabe kann die Zufuhr des Medikamentes rasch gestoppt werden. Im Zusammenhang mit fetalen intrapartalen Hirnschäden ist Oxytocin aber wahrscheinlich das „gefährlichste“ Medikament im Kreißsaal.

Prostaglandine

Bei unreifer Zervix ist die primäre Anwendung von Prostaglandinen zur Geburtseinleitung indiziert. Als zugelassene Medikamente kommen PGE₂-Analoga mit dem Wirkstoff Dinoproston (Tablette, Vaginal-Gel, Intrazervikal-Gel, Vaginalinsert) zum Einsatz. Eine orale Applikation ist aufgrund der ungenügenden Bioverfügbarkeit nicht sinnvoll.

Prostaglandine wurden in den 1950er-Jahren als wichtigste Botenstoffe im Zusammenhang mit

Schmerzen, Fieber und Entzündung identifiziert. Es handelt sich dabei um sog. Gewebshormone von kurzer Wirkungsdauer, die vor allem lokal wirksam sind. Rezeptoren für eine Prostaglandinbildung finden sich in Zellmembranen von Gefäßen und in der glatten Muskulatur sowie in der Zervix.

In den 1970er-Jahren begann der Einsatz der Prostaglandine in der Geburtshilfe. Vor allem die Wirkung auf die biochemischen Veränderungen in der Zervix mit deren Erweichung und der gleichzeitigen Förderung der Kontraktionsbereitschaft des Myometriums führte dazu, dass Prostaglandine bei unreifer Zervix das Mittel der Wahl für die Geburtseinleitung wurden.

Das Prostaglandin E₂ (PGE₂, Dinoproston) entfaltet seine Wirkung über die EP₁-, EP₂-, EP₃- und/oder EP₄-Rezeptoren in der Plasmamembran. Zudem finden sich EP₃- und EP₄-Rezeptoren auch in der Kernmembran. PGE₂ spielt vor allem bei Entzündungen eine entscheidende Rolle und hat sich als sehr effektives Medikament in der Geburtseinleitung und Abortinduktion bei unreifer Zervix bewährt.

Das Nebenwirkungsprofil ist teilweise ähnlich dem Oxytocin. Da die Resorption des Medikamentes nicht beeinflusst werden kann und eine rasche Beendigung der weiteren Verabreichung nur beim Vaginalinsert möglich ist, sollte eine uterine Überstimulation mit folgender fetaler Bradykardie möglichst vermieden werden. Vor allem bei bereits vorhandener Wehentätigkeit oder vorhandener Beeinträchtigung der fetalen Versorgung besteht bei allen Prostaglandinen die Gefahr der intrauterinen fetalen Hirnschädigung. Bei Z. n. Sectio besteht im Vergleich zum spontanen Wehenbeginn eine erhöhte Uterusrupturnrate.

Misoprostol

■ Wirkstoff

Misoprostol ist ein synthetisch hergestellter Abkömmling des natürlich vorkommenden Gewebshormons Prostaglandin-E₁. Als Prosta-

glandin-E1-Analogen wirkt Misoprostol an den Prostaglandin-Rezeptoren der Belegzellen in der Magenschleimhaut und hemmt dort die Säure- und Pepsinsekretion im Magen. Es ist oral verfügbar und hat seine Indikation für die Behandlung von Erkrankungen von Magen und Duodenum. Durch die gute orale Verfügbarkeit wurde das Präparat für die Geburtshilfe interessant und wird nun seit über 30 Jahren weltweit in der Geburtshilfe eingesetzt.

Misoprostol wird nach oraler Resorption rasch resorbiert und in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Misoprostolsäure umgewandelt. Bereits nach 30 Minuten ist die maximale Plasmakonzentration erreicht, die anschließend rasch wieder absinkt. Misoprostol entfaltet seine Wirkung nur an den Rezeptoren EP2, EP3 und EP4. Im Gegensatz zu PGE2-Analoga scheint es eher eine entzündungshemmende Funktion zu haben und es führt – im Gegensatz zu den meisten Prostaglandinen – zu keiner Bronchokonstriktion. Auch das erhöhte Risiko für Herzinfarkte bei EP2- und F2α-Prostaglandinen besteht bei Misoprostol nicht. Es führt zu einer Erweichung der Zervix und fördert die Kontraktionsbereitschaft des Uterus. Daher wird es zur Abortinduktion und zur Geburtseinleitung eingesetzt. Bei vaginaler Applikation kommt es zu einem langsameren Anstieg und einer geringeren maximalen Plasmakonzentration. Insgesamt ist aber die Gesamtverfügbarkeit bei vaginaler Applikation erhöht.

■ Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen bei Schwangeren werden Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominale Schmerzen, Schüttelfrost, Zittern und Fieber beschrieben. Die Nebenwirkungen sind dosisabhängig und die gastrointestinalen Beschwerden können bei vaginaler Applikation vermieden werden.

Wie bei allen Medikamenten zur Geburtseinleitung (Oxytocin und Prostaglandin E2) besteht das Risiko einer

- Überstimulation mit dem Risiko von hypoxischen Hirnschädigungen und
- Uterusrupturen mit teilweise katastrophalen Folgen für Mutter (starke Blutungen, Versterben der Patientin) und Kind (Hypoxie, intrauteriner Fruchttod).

Bei Zustand nach Operationen am Uterus (Z. n. Myomenuktation, Z. n. Sectio) wird Misoprostol wird daher als kontraindiziert angesehen.

Studien, die sich mit dem kindlichen Zustand nach der Geburt befassten, fanden jedoch keinen Zusammenhang zwischen neonataler Morbidität und Mortalität und dem verwendeten Mittel zur

Einleitung (Oxytocin vs. Misoprostol, Misoprostol vs. PGE2-Analoga). Die Anzahl der Fälle mit fetaler Beeinträchtigung waren jedoch so selten, dass keine endgültige Aussage aufgrund der vorhandenen Studien gemacht werden konnte.

Diese Nebenwirkungen sind zweifelsohne umso stärker zu beachten, da es sich bei Misoprostol um eine Off-Label-Anwendung handelt. Über die Wirkungen und Nebenwirkungen muss die Schwangere daher unabhängig vom verwendeten Präparat informiert werden.

Die Inzidenz von schwerwiegenden mütterlichen und kindlichen Komplikationen (Blutungen, hypoxische Hirnschädigung, Tod) war in den vorhandenen Studien so selten, dass daraus keine endgültigen Schlussfolgerungen abgeleitet werden konnten.

■ Anwendung von Misoprostol während der Schwangerschaft

Misoprostol und Abortinduktion

In Kombination mit Mifepriston (600 mg Mifepriston oral, entspricht 3 Tabletten Mifegyne®) ist Misoprostol sehr effektiv zur Abortinduktion. Da die Beendigung einer Schwangerschaft eine große Belastung für die Schwangere darstellt, hat die orale Verabreichungsmöglichkeit und hohe Effektivität des Medikamentes Misoprostol den Ablauf der Abortinduktion entscheidend verbessert.

Geburtseinleitung mit Misoprostol bei abgestorbenem Feten

Bei unreifer Zervix und intrauterinem Fruchttod kann bei vaginaler Misoprostol-Gabe (bis zu 800 µg) innerhalb von 48 Stunden in über 80 % mit einer Geburt gerechnet werden. Bei oraler Medikation scheint die Erfolgsrate geringer zu sein. Da bei einer Überstimulation keine fetalen Nebenwirkungen zu beachten sind, kann für die Verabreichung Cytotec® verwendet werden. In der Schweiz steht dafür das zugelassene Medikament MisoOne® (400 µg Misoprostol) zur Verfügung.

Geburtseinleitung mit Misoprostol beim lebenden Feten

Der Wirkstoff Misoprostol hat bereits in den ersten Metaanalysen von randomisierten Untersuchungen zur Geburtseinleitung gezeigt, dass bei Anwendung von Misoprostol im Gegensatz zu Dinoproston (PGE2) eine geringere Sectionrate und kürzere Geburtsdauer besteht. Dieser Vorteil konnte auch in neuesten Metaanalysen bestätigt werden. So wird auch in dem renommiertesten Lehrbuch der Geburtshilfe im deutschsprachigen Raum (Schneider/Husslein/Schneider) der Einsatz von Misoprostol als „ein ausgezeichnetes Mittel zur Geburtseinleitung“ empfohlen. Bei der Anwendung von Miso-

prostaglandin wird im Vergleich zu Oxytocin und zur vaginalen Anwendung von PGE₂-Analoge über einen besseren Einleitungserfolg bei gleichzeitig niedriger Sectio- und hoher vaginaler Entbindungsrate berichtet – ohne das Risiko für Komplikationen wie eine uterine Überstimulation zu erhöhen.

Dosierung zur Geburtseinleitung

Cytotec® ist mit einer Dosierung von 200 µg Misoprostol für die Geburtseinleitung ungeeignet, worauf bereits in den ersten wissenschaftlichen Arbeiten hingewiesen wurde. In keinem Lehrbuch für Geburtshilfe aus den letzten 20 Jahren wird Cytotec® in der Dosierung von 200 µg zur Einleitung empfohlen. Daher darf Cytotec® nicht zur Geburtseinleitung verwendet werden.

Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat im Rote-Hand-Brief vom 16.03.2020 nochmals dezidiert darauf hingewiesen, dass das Arzneimittel Cytotec® „... nicht zur Geburtseinleitung zugelassen ist. Zudem sind Cytotec®-Tabletten nicht für eine Teilung konzipiert, so dass bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann. Cytotec® ist lediglich zur oralen Einnahme vorgesehen“.

Da für die Anwendung im deutschsprachigen Raum kein oral zugelassenes Medikament mit dem Wirkstoff Misoprostol zur Verfügung stand, wurde Misoprostol in niedriger Dosierung meist von Apotheken in Dosierungen von 25–50 µg hergestellt. Die Firmen hatten bislang kein oder wenig Interesse, ein zugelassenes Medikament auf den Markt zu bringen. Zugelassene Medikamente (Misodel®) wurden nach kurzer Zeit wegen finanzieller Unrentabilität wieder vom Markt genommen. Im Ausland steht mittlerweile in vielen Ländern mit beispielsweise Augusta® ein oral zugelassenes Präparat zur Verfügung. Die Zulassung für Österreich ist beantragt und soll dieses oder nächstes Jahr vorliegen.

Für die vaginale Applikation steht jedoch weiterhin kein zugelassenes Präparat mit dem Inhaltsstoff Misoprostol zur Verfügung. Es gibt eine andauernde Diskussion über die optimale Dosierung von Misoprostol. Eine Erhöhung der Dosis führt zwar zu einer besseren Effektivität, erhöht aber auch die Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen (v. a. uterine Überstimulationen). Bei der reichlich vorhandenen Literatur ist die Interpretation der Ergebnisse vor dem Hintergrund der verschiedenen Einflussfaktoren anspruchsvoll. Die jeweiligen Studienkollektive, strukturellen Voraussetzungen und relevanten Einflussfaktoren wie zum Beispiel die Parität, der Body-Mass-Index, die Möglichkeit einer CTG-Überwachung und der schnellen Intervention mittels Tokolyse und Kaiserschnitt sind zu berücksichtigen.

Hinzu kommt die Galenik für die entsprechende Resorption des Medikamentes, der Einfluss des Scheidenmilieus sowie die Ausschwemmung der Substanzen bei vorzeitigem Blasensprung. Zukünftig sind hier weitere randomisierte kontrollierte Untersuchungen in den deutschsprachigen Ländern wünschenswert.

Entsprechend der aktuellen Literatur gelten Misoprostol-Dosierungen von 25 µg auch bei vaginaler Applikation als sicher hinsichtlich Nebenwirkungen wie einer uterinen Stimulation. Orales Misoprostol in einer Dosierung von 50 µg entspricht dem Sicherheitsprofil einer vaginalen Applikation von 25 µg.

Bei der Bewertung der Nebenwirkungen muss beachtet werden, dass eine uterine Überstimulation nicht zwangsläufig zu einem schlechten kindlichen und/oder mütterlichen Outcome führt. In einer Metaanalyse aus 2016 wurden 611 Studien untersucht und gezeigt, dass vaginales Misoprostol in einer Dosierung von 50 µg und orales Misoprostol in Dosierungen von ≥ 50 µg zwar zu mehr Überstimulationen führten, die Rate an Verlegungen in die Kinderklinik jedoch nicht verschieden war.

Bei der Anwendung von Off-Label-Use-Medikamenten sind Empfehlungen und Leitlinien aus medizinischen und forensischen Gründen wichtig. Die mittlerweile abgelaufene AWMF-Leitlinie 015/031 „Anwendung der Prostaglandine in der Geburtshilfe und Gynäkologie“ empfiehlt Cytotec® zur Abortinduktion und zur Geburtseinleitung bei abgestorbenem Kind. Zur Geburtseinleitung wird Misoprostol als mögliche Alternative aufgeführt, wobei ein Dosierungsvorschlag von 25 µg intravaginal alle 4–6 Stunden gemacht wurde. Die Verwendung von Cytotec® wurde nur im Rahmen von Abortinduktionen und bei bereits abgestorbenem Kind empfohlen.

Für eine Geburtseinleitung bei lebendem Kind wird Cytotec® (Misoprostol 200 µg) auch von der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) als kontraindiziert angesehen. Ebenso sollte gewährleistet sein, dass die applizierte Dosierung bekannt ist, weshalb von einem eigenhändigen Zerstückeln von Cytotec®-Tabletten und/oder Auflösen von Tabletten in Flüssigkeit aufgrund der Ungenauigkeit abzuraten ist. Endgültige Dosierungsempfehlungen werden in der neuen S2k-Leitlinie zur Geburtseinleitung noch in diesem Jahr präsentiert werden. Diese AWMF-Leitlinie wird gemeinsam von der OEGGG (Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe), der SGGG (Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) und der DGGG (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe) erarbeitet.

Der Zustand nach vorherigem Kaiserschnitt stellt weiterhin eine Kontraindikation für die Anwendung dar, da in vorhandenen Studien eine erhöhte Rupturrate beschrieben wurde. Aussagekräftige randomisierte Studien stehen für die Fragestellung jedoch nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend ist die Evidenz für Misoprostol als effektives Mittel zur Geburtseinleitung unstrittig, weshalb es derzeit als das effektivste Medikament für die Geburtseinleitung gilt.

■ Misoprostol und postpartale Blutung

Mit der rektalen Verabreichung von Misoprostol kann der Blutverlust bei postpartalen atonen Nachblutungen reduziert werden. Als Prophylaxe wird eine orale Dosierung von 600 µg Misoprostol (3 Tabletten Cytotec®) empfohlen. Eine rektale Dosierung von 800 µg wird bei verstärkter Blutung empfohlen.

Vor allem in Ländern der Dritten Welt ist das Mittel aufgrund seiner einfachen Lagerung und des geringen Preises für das Überleben von vielen Patientinnen die einzige zur Verfügung stehende medikamentöse Maßnahme. Aber auch in der gemeinsamen Leitlinie von OEGGG, SGGG und DGGG zur Behandlung der peripartalen Blutung (AWMF-Registernummer 015/063 Leitlinienklasse S2k) wird die Gabe von Cytotec® bei vitaler In-

dikation empfohlen, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen.

FAZIT

Misoprostol ist eines der wichtigsten Medikamente in der Geburtshilfe. Es ist sowohl für die Abortinduktion in der ersten Schwangerschaftshälfte als auch für die Geburtseinleitung geeignet und weist viele Vorteile gegenüber anderen (für diese Situation zugelassenen) Medikamenten auf. Im Rahmen der Betreuung von postpartalen Blutungen hat es vor allem in den Dritte-Welt-Ländern eine herausgehobene Bedeutung. Nicht ohne Grund hat die WHO das Präparat Misoprostol im Jahre 2005 in die „Essential Medicines List“ für die Behandlung der postpartalen Blutung aufgenommen.

LITERATUR: AUF ANFRAGE BEIM VERFASSEN

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Franz Kainer

Abteilung für Geburtshilfe und Pränatalmedizin

Klinik Hallerwiese/Cnopfsche Kinderklinik

D-90419 Nürnberg, St.-Johannis-Mühlgasse 19

E-Mail: Franz.Kainer@diakoneo.de

Prof. Dr. Sven Kehl

Universitätsklinikum Erlangen, Frauenklinik

D-91054 Erlangen, Universitätsstraße 21–23

Vaginalgeburt nach Sectio

Ch. Brezinka

Die Indikation hatte die niedergelassene Hebamme in der 22. SSW gestellt. Sie hatte der Schwangeren mit Zustand nach Sectio wegen Beckenendlage erklärt, dass sie sich diesmal ihr Gebärerlebnis nicht wegnehmen lassen brauche und ihr nächstes Kind natürlich vaginal zur Welt bringen könne. Einmal hatte der Ehemann im Spital angerufen, dort gab es die Auskunft, dass eine Vaginalgeburt nach Sectio möglich sei, wer diese Auskunft gegeben hatte und wann, ließ sich vor Gericht nicht mehr rekonstruieren. Als die Patientin einige Tage nach dem errechneten Geburtstermin an einem Wochenende mit Wehen und Blasensprung erstmals ins Krankenhaus kam, notierte die diensthabende Assistentin im Geburtsprotokoll „Vaginalgeburt vereinbart“. Die Hebamme gab Globuli und sprach viel von tief atmen und Entspannung. Als es bei Schädel in Beckenmitte im CTG zu wiederholten Dezelerationen kam, wurde recht dringlich der diensthabende Oberarzt gerufen, der nicht mitbekommen hatte, dass eine Gebärende mit Zustand nach Sectio im Kreißsaal lag und dem dies dort auch niemand sagte. Die kosmetisch sehr schön verheilte Sectionarbe am Unterbauch der Gebärenden war ihm im Halbdunkel des Kreißsaals nicht aufgefallen. Er ließ die schon seit Stunden laufende Oxytocin-Infusion kräftig steigern und traf die Entscheidung, eine vaginal-operative Entbindung mit Manualhilfe von abdominal durchzuführen ...

Jedes Jahr werden an österreichischen Gerichten mehrere Fälle verhandelt, die alle einen Verlauf haben wie diesen gerade geschilderten. Die Sachverständigen müssen eigentlich nur Namen, Daten und Uhrzeiten austauschen, das Narrativ hat jeder schon als annähernd gleiche Textbausteine im Computer stehen. Der Weg in die geburtshilfliche Katastrophe – mit schwer geschädigtem oder totem Kind, geschädigtem Uterus oder Hysterektomie – ist gepflastert mit optimistischen / beruhigenden / beschwichtigenden Phrasen, wie glatt und problemlos eine Vaginalgeburt nach vorheriger Sectio oder Myomoperation sei. Oft hat man den Eindruck, dass das medizinische Personal auch selbst ganz fest an die aufmunternde Rhetorik geglaubt und – zur Herbeiführung eines guten Ergebnis – alles so gemacht hat wie bei jeder völlig risikobe-

freiten Schwangeren ohne voroperierten Uterus. Eine Frau, die sich im Zuge der geplanten Geburt einen winzigen Nävus an der großen Schamlippe entfernen lassen will, bekommt dazu meist mehr Aufklärung, als eine, die mit einem voroperierten Uterus, sei es durch vorherige Sectio, sei es durch Myomoperationen, auf die Geburt zugeht.

1916 prägte Edward Cragin die Maxime: „*once a cesarean, always a cesarean*“ [1]. Der Eingriff war 30 Jahre zuvor erstmals erfolgreich durchgeführt worden – erfolgreich im Sinne von überlebender Mutter, überlebendem Kind und Erhalt des Uterus. Ein Kaiserschnitt wurde in diesen Jahren an Frauen durchgeführt, die tagelang in den Wehen gelegen waren, die exsikkiert, hypoglykämisch, fiebrig, delirant und präfinal waren. Die Indikation war immer geburtsmechanisch-maternal, schlechte fetale Überwachungsparameter waren damals noch keine Sectio-Indikation, es gab schlicht keine Methode für verlässliches Monitoring. Sollte die Frau den Eingriff überleben und wieder schwanger werden, war sie aus der damaligen klinischen Perspektive sicher keine Kandidatin für eine Vaginalgeburt [2].

Die Medizin machte Fortschritte, die Zeiten änderten sich, das rachitische Becken als Sectio-Indikation gab es bald nirgends mehr, die Einführung des fetalen Monitorings brachte viele neue Sectio-Indikationen. Die heroischen Forceps-Manöver, für die jeder Kreißsaal ein halbes Dutzend unterschiedlicher steriler Geburtszangen in Kassetten griffbereit haben musste, gerieten in Vergessenheit und die Zangen wanderten ins Museum. Die Sectio-Raten stiegen so stark an, dass manche besorgt von einer „Epidemie“ sprachen. Wenn die Indikation, die bei der ersten Geburt zu einer Sectio geführt hatte, bei der nächsten Schwangerschaft nun nicht mehr bestand, so gab es keinen Grund, auf Basis einer 100 Jahre alten Maxime, die auf heute unvorstellbaren Verläufen gründete, automatisch wieder einen Kaiserschnitt zu planen.

TOL, VBAC und VGNS

Es erschien umfangreiche Literatur und es entstanden spezifische Abkürzungen wie TOL (trial

of labor), VBAC (vaginal birth after cesarean) und auf Deutsch VGNS (Vaginalgeburt nach Sectio) [3, 4]. Heute ist es geburtshilflicher Konsens, dass bei einer Frau, deren vorherige Schwangerschaft, etwa wegen Beckenendlage, mit Kaiserschnitt beendet worden war, bei der nächsten Schwangerschaft das Kind in Schädellage liegt, eine Vaginalgeburt überlegt und durchgeführt werden kann.

Eine vaginale Geburt bei einer Frau bei Zustand nach Kaiserschnitt hat eine Erfolgsrate von etwa 60–80 %. Das Standardlehrbuch schreibt dazu: *Unabdingbare Voraussetzung für die Leitung einer vaginalen Geburt nach Sectio ist eine Klinikinfrastruktur mit erfahrenem Personal und der Möglichkeit zur unmittelbaren Durchführung einer Notfallsectio. Die vorgeburtliche Entscheidung in der Wahl des Geburtsmodus liegt bei der gut informierten Schwangeren* [5]. Ganz ähnlich lautende Aussagen finden sich in den international gängigen Empfehlungen [6].

In jedem Fall müssen die Risiken für Mutter und Kind individuell abgewogen werden: Die größte Gefahr stellt eine Ruptur der alten Kaiserschnittnarbe im Zuge der Wehentätigkeit dar, dies kann zu schweren Komplikationen für Mutter und Kind führen [4]. Wenn zu einem bestimmten medizinischen Problem in allen Texten, Buchkapiteln und Leitlinien immer wieder das „individuelle Beurteilen und Abwägen“ betont wird, sollte man misstrauisch werden. Welches Individuum entscheidet wann und unter welchen Begleitumständen über welches andere Individuum? Wer hat die Deutungshoheit, was der richtige Weg sein sollte, wer macht die Stimmung, in der Ansprüche gestellt werden können und befriedigt werden müssen?

Alle Empfehlungen sind sich einig, wie gut ein Kreißaal organisiert werden muss, wie viele jederzeit einsetzbaren personellen und räumlichen Kapazitäten eine Abteilung bereithalten muss, um VBAC/TOL/VGNS durchzuführen. Aber die Haftungsprobleme entstehen nicht dadurch, dass ein Anästhesist nicht schnell genug von einem anderen Eingriff abtreten konnte oder der Lift in den Sectio-OP mit den mit Vorzugsschlüssel ausgestatteten Wäschetransporten blockiert war. Die Probleme entstehen im Vorfeld, in der Missachtung so „altvaterischer“ medizinischer Gepflogenheiten wie Anamnese und Epikrise, in der Gewichtung von Fertigkeiten wie der Sonographie und in einem oft leichtfertigen Umgang mit dem „off label-use“ der Medikamente zur Geburtseinleitung und zur Wehenaugmentation. Bei der Geburtseinleitung am voroperierten Uterus sind alle Prostaglandine kontraindiziert, speziell das laut Beipackzettel ohnehin für Schwangere verbotene Cyprolost.

Anamnese, Epikrise und Aufklärung

Nichts führt vorbei an der Auseinandersetzung mit der Patientin, ihrer Vorgeschichte und ihrem nunmehrigen Wunsch nach Vaginalgeburt. Dieses Gespräch sollte nicht während der Wehenpausen unter der Geburt erfolgen, sondern Wochen früher. Es kann auch nicht in den niedergelassenen Bereich delegiert werden, auch nicht an Personal, das selbst nie an Sectiones beteiligt ist und die Aufklärung zur geplanten Vaginalgeburt nur als weitere lästige Pflicht zugeteilt bekommt. Die Indikation für die erste Sectio sollte bekannt sein, ob es ein primärer oder sekundärer Eingriff war, der OP-Bericht sollte vorliegen. Dies gilt umso mehr dann, wenn gar keine Sectio durchgeführt wurde, aber im Vorfeld Operationen am Uterus stattfanden, sei es zur Korrektur von Fehlbildungen, sei es zur Resektion von Myomen [7].

In der Literatur ist es ausgesprochen schwierig, Zahlen zur Inzidenz von Uterusrupturen bei Schwangerschaften nach Myom-Resektionen zu finden. Die Rupturrate wird von 0,2 % bis 3,7 % angegeben [8]. Die Empfehlung, wie lange eine Frau nach einer Operation am Myometrium nicht schwanger werden sollte, stehen empirisch auf dünnen Beinen und reichen von 3 Monaten über 12 Monate bis zu 1 ½ Jahren. Einige Autoren meinen, dass eine Reduktion der Rupturgefahr auch bei längerem Abwarten zu keinem Zeitpunkt gegeben sei: Durch die alterungsbedingte Reduktion der Elastizität und Dehnungsstärke an wichtigen Stellen der Uterusmuskulatur und den operationsbedingten Ersatz von Muskelgewebe durch Narbengewebe sei hier für immer eine potentielle Schwachstelle in dem Organ [9].

Gewichtsschätzung und Narbenbeurteilung

Die wichtigste Technologie ist der Ultraschall, hier geht es in erster Linie um eine solide fetale Gewichtsschätzung und eine Beurteilung des Uterus und hier speziell der Narbenregion nach Sectio bzw. Myomenukleation. Auf Basis dieser Informationen lässt sich ein strukturiertes Aufklärungsgespräch mit der Patientin führen – manche Abteilungen haben dafür eigene Checklisten.

Wird die Patientin einige Wochen später zur Geburt aufgenommen, muss der Ultraschall mit Biometrie wiederholt werden und das fetale Wachstum seit der Untersuchung bei der Aufklärung zur Vaginalgeburt nach Sectio verglichen und beurteilt werden. Auch die Narbenregion am Uterus soll bei dieser Gelegenheit durchgemustert und dokumentiert werden. Eine gelungene Vagi-

nalgeburt bei Zustand nach Sectio ist zweifellos besser als eine geplante Re-Sectio. Allerdings ist die wegen Problemen bei der VBAC/VGNS akut durchgeführte Sectio in allen Aspekten und Parametern deutlich ungünstiger als ein geplanter Kaiserschnitt [10].

Ein gutes Viertel aller Schwangeren, die für den Versuch einer Vaginalgeburt nach vorheriger Sectio in Frage kommen, brauchen eine Einleitung, eine Zervixreifung und/oder eine Wehenaugmentation [11]. Die im Kreißaal großzügig eingesetzten Medikamente, wie Prostaglandine oder das althetere Oxytocin (Syntocinon®), sind entweder kontraindiziert oder dürfen nur kurz, niedrig dosiert und mit Bedacht verabreicht werden [12] (Tabelle 1).

Zwischen Kontraindikation und Off-Label

Während die zur Geburtseinleitung verwendeten Kreißaal-Prostaglandine in ihren Beipackzetteln die Schwangere mit voroperiertem Uterus von vornherein ausschließen, schließt der Beipackzettel von Syntocinon® die Frau aus, die zuvor einen „klassischen“ Kaiserschnitt hatte. Nun ist die Definition von „klassisch“ in der Literatur und der Musik schon schwierig genug – in der Medizin bringen derartig diffus-globale Begriffe – ausgerechnet im Beipackzettel potenziell riskanter Medikamente – auch ein erhebliches Haftungsrisiko.

Misoprostol ist schon in der Anwendung an der Frau ohne Voroperationen am Uterus „off-label“, der Einsatz bei Zustand nach Sectio sollte bei diesem Haftungsrisiko schlicht unterbleiben – auch

wenn manche dem Medikament genau dafür ein Einsatzgebiet zutrauen [13].

Es ist unklar, ob in den Fällen, in denen es tatsächlich zur Ruptur kommt, die Medikamente die Narbe durch Erhöhung der Kontraktilität des Myometriums „aufreißen“ oder vielmehr das alte Narbengewebe an sich weicher machen: Rupturen bei Oxytocin finden meist weitab der ursprünglichen Uterotomie statt, Rupturen nach Prostaglandingabe eher im Bereich der Uterotomie [14].

In den letzten Jahren haben sich Ballonkatheter zur Einleitung bewährt, vor allem bei ungünstigem Muttermundbefund. Die bisher größte Studie zum Einsatz des Ballonkatheters zur Einleitung von Vaginalgeburten bei Zustand nach Sectio an 1000 Frauen in 51 Spitälern in den Niederlanden hatte eine Erfolgsrate von 56,4 % Vaginalgeburten und Uterusrupturen in 1,1 % der Fälle [15].

Aufklärung und leitliniengerechtes Handeln

Das alles ist der Patientin, die eine Vaginalgeburt nach Sectio will, zu vermitteln – ein ordentliches Pensum an aufzuklärenden Inhalten! Die Aufklärung kann aber nur Teil eines in sich konsequenten und schlüssigen Pakets an Vorgangsweisen sein, mit denen eine Spitalsabteilung den häufig auftretenden Problemkreis „Vaginalgeburt bei voroperiertem Uterus/Zustand nach Sectio“ bewältigt. Darin muss auch geregelt sein, ob und wann Hebammen ohne ärztliche Anordnung Syntocinon infundieren und steigern dürfen – eine Fragestellung, die vor allem Belegabteilungen mit erst zur Geburt hereinkommenden Ärzten betrifft.

Tabelle 1: „Lesen Sie den Beipackzettel“ – die Formulierungen der Gegenanzeigen im Sommer 2020 (Diagnosis™-Enterprise)

Syntocinon®

Gegenanzeigen: „Vorliegen einer Uterusnarbe nach größeren operativen Eingriffen, einschließlich klassische Sectio caesarea“; „Oxytocin darf 6 Stunden nach Anwendung vaginaler Prostaglandine nicht verabreicht werden“.

Proless®

„Daher darf PROLESS bei Patientinnen, die bereits einen Kaiserschnitt oder Uterusoperationen hatten, nicht angewendet werden, da das Risiko einer Uterusruptur und damit verbundenen Komplikationen bei der Geburt besteht.“

Minprostin®

„Minprostin E2 Vaginalgel ist nicht anzuwenden zur Geburtseinleitung bei vorausgegangenen Uterusoperationen wie Kaiserschnitt oder Hysterotomie, bei Myomenukleation.“

Prepidil®

Gegenanzeigen: „bei vorausgegangenen Uterusoperationen (Kaiserschnitt oder Hysterotomie)“; „bei früheren Operationen oder Rupturen an der Zervix, bei Zervixläsion“.

Cyprostol®

„Misoprostol ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert, da es Uteruskontraktionen induziert und mit Abort, Frühgeburt, Totgeburt und fetaler Fehlbildung in Zusammenhang gebracht wird.“

„Das Risiko einer Uterusruptur erhöht sich mit fortschreitender Schwangerschaftsdauer und bei früheren chirurgischen Eingriffen am Uterus, einschließlich Kaiserschnitt. Ausgeprägte Multiparität dürfte ebenfalls einen Risikofaktor für eine Uterusruptur darstellen.“

Die festgelegten Vorgangsweisen sind auch allen jenen zu vermitteln, die im Kreißaal mit der Gebärenden zu tun haben – angefangen von den niedergelassenen Ärzten, die sich breitschlagen haben lassen, noch zwei Dienste im Monat an ihrem alten Spital zu übernehmen, bis zu den Hebammen, die beschwingt und voll Tatendrang von einer Fortbildung zurückkommen, in denen man ihnen erklärt hatte, dass alle klinischen Protokolle in der Geburtshilfe patriarchalischer Unsinn sind.

Probleme bei Vaginalgeburten nach Sectio sind selten – aber sie kommen vor und wenn sie vorkommen, sind sie gravierend und haben dramatische Folgen. Vor Gericht werden praktisch immer Aufklärungsfehler geltend gemacht, weiters der Einsatz von Medikamenten und Maßnahmen, die am voroperierten Uterus kontraindiziert sind. Das Haftungsverfahren bei Uterusruptur im Zuge einer Vaginalgeburt nach vorheriger Sectio kann für die beklagte Abteilung rasch zu einer „no-win“-Situation führen, weil sich von Klägerseite immer argumentieren lässt, die Aufklärung sei zu kurz oder zu weitschweifig, zeitlich zu weit entfernt oder zu nahe am Geburtstermin gewesen. Gerne wird vor Gericht argumentiert, die klagende Patientin habe sich die Vaginalgeburt freilich gewünscht, sooo intensiv sei der Wunsch aber auch nicht gewesen.

Es nutzt nichts, darauf zu hoffen, dass es ja doch meistens gut geht: Das Angebot der Vaginalgeburt nach Kaiserschnitt oder nach Myomoperation ist nur möglich in einer Abteilung mit einem durchdachten Gesamtpaket an Aufklärung, gründlichem Ultraschall, Indikationsstellung, Überwachung und Einhaltung der Protokolle – durch alle Berufsgruppen und unabhängig, ob teilzeit- oder vollzeitbeschäftigt oder mit Beleger-Status!

Wenn es dann doch zur Re-Sectio kommt, sollten das weder die Patientin, noch die betreuenden Ärzte als medizinische Fehlleistung oder Niederlage empfinden: Laut Geburtenregister kamen 2018 in Österreich nur 18 % der Kinder von Frauen mit vorheriger Sectio auf vaginalem Weg zur Welt. Vielleicht ist es an der Zeit, die sagenumwobene „Erfolgsrate von 60–80 %“ für gelungene Vaginalgeburt nach Sectio, die Grundlage aller Aufklärungsbögen und optimistischen Beratungsgespräche ist, kritisch zu hinterfragen.

LITERATUR:

1. Cragin EB1916. Conservatism in obstetrics. NY Medical J 1916; 104: 1–3.
2. Baskett TF. A history of caesarean birth - from maternal death to maternal choice. Clinical Press, Bristol; 2017.
3. Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, Spong CY, Leindecker S, Varner MW, et al. Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. N Engl J Med 2004; 351: 2581–9.
4. Patel RM, Jain L. Delivery after previous cesarean: short-term perinatal outcomes. Semin Perinatol 2010; 34: 272–80.
5. Hopp H, Kalache K. Pathologische Geburt und vaginal-operative Entbindung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider KTM (Hrg.). Die Geburtshilfe. 5.Auflage. Springer, Heidelberg, 2016; 783–838.
6. Sentilhes L, Vayssières C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Diemunsch P, et al. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170: 25–32.
7. Husslein H, Küssel L. Myome und Fertilität. Speculum 2019; 37: 5–9.
8. Milazzo GN, Catalano A, Badia V, Mallozzi M, Caserta D. Myoma and myomectomy: Poor evidence concern in pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2017; 43: 1789–804.
9. Chao AS, Chang YL, Yang LY, Chao A, Chang WY, Su SY, Wang CJ. Laparoscopic uterine surgery as a risk factor for uterine rupture during pregnancy. PLoS ONE 2018; 13: e0197307.
10. Place K, Kruit H, Tekay A, Heinonen S, Rahkonen L. Success of trial of labor in women with a history of previous cesarean section for failed labor induction or labor dystocia: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2019; 19: 176.
11. West HM, Jozwiak M, Dodd JM. Methods of term labour induction for women with a previous caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2017; 6: CD009792.
12. Kernberg A, Caughey AB. Augmentation of labor: A review of oxytocin augmentation and active management of labor. Obstet Gynecol Clin North Am 2017; 44: 593–600.
13. Rath W, Tsikouras P. Misoprostol zur Geburtseinleitung nach vorangegangener Sectio – ein „No-Go“ für immer? Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75: 1140–7.
14. Buhimschi CS, Buhimschi IA, Yu C, Wang H, Sharer DJ, Diamond MP, et al. The effect of dystocia and previous cesarean uterine scar on the tensile properties of the lower uterine segment. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 873–83.
15. Huisman CMA, Ten Eikelder MLG, Mast K, Oude RK, Jozwiak M, van Dunné F, et al. Balloon catheter for induction of labor in women with one previous cesarean and an unfavorable cervix. Acta Obstet Gynecol Scand 2019; 98: 920–8.

Korrespondenzadresse:

a.o. Univ.-Prof. Dr. Christoph Brezinka
 Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Medizin und Recht der OEGGG
 Universitätsklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
 A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
 E-Mail: christoph.brezinka@i-med.ac.at

Zunahme des maternalen Alters und kindliche Gefährdung

H. Helmer

Das mütterliche Alter beeinflusst zunehmend geburtshilfliches Handeln. Das Durchschnittsalter der Frauen bei der Geburt hat in den Industrienationen seit 30 Jahren stetig zugenommen. In Österreich werden Erstgebärende im Schnitt heute mit 30 Jahren entbunden. Der Anteil von mindestens 35-jährigen Müttern nahm von 20,6 % im Jahr 2008 auf 23,5 % im Jahr 2018 hoch-signifikant zu [1]. Fast ein Viertel aller Mütter in Österreich ist mindestens 35-jährig. Der Anteil von mindestens 40-jährigen Müttern ist im Vergleich der Jahre 2008 und 2018 ebenso, aber geringer angestiegen (4,2 % zu 4,4 %).

Mit ansteigendem mütterlichen Alter nimmt die Fertilität ab, in gleichem Maß werden die Techniken der assistierten Reproduktion in Anspruch genommen, womit wiederum die Wahrscheinlichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft zunimmt, insbesondere wenn – wie häufig in Ländern außerhalb der EU – ein Single-Embryo-Transfer selten angewendet wird.

Es wurde eindeutig nachgewiesen, dass mit zunehmendem mütterlichen Alter die Risiken von perinataler Mortalität, hypertensiven Erkrankungen, Gestationsdiabetes, Placenta praevia und Plazenta-

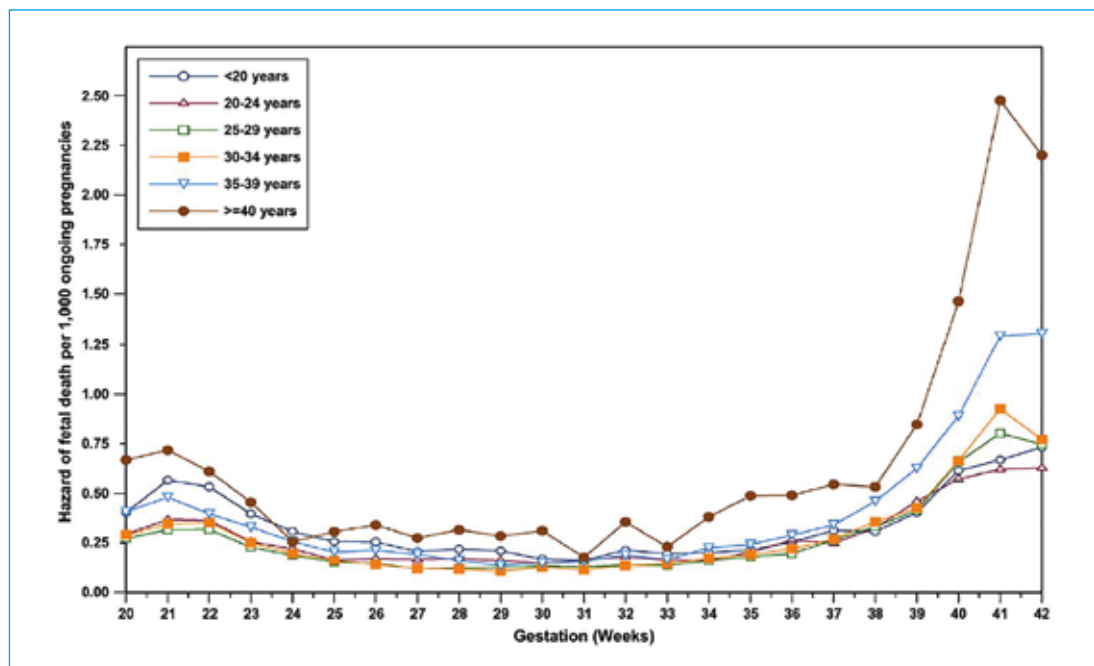
talösungen in dieser Altersgruppe höher sind [2]. Eine Geburtseinleitung vor dem Geburtstermin könnte daher das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko senken, da dieses bei 38 Schwangerschaftswochen am geringsten ist. Eine Untersuchung in diesem Zusammenhang hatte zum Ziel, bei Müttern mit 35–39 Jahren durch eine Einleitung in SSW 39+0 bis 39+6 die Sectiorate zu senken sowie peri- und neonatale Parameter zu untersuchen [3]. In dieser Studie wurden weder Sectiorate noch kindliche Outcomeparameter durch die Einleitung beeinflusst. Besser nachgewiesen ist der Vorteil einer Geburtseinleitung bei Schwangeren mit 40 Jahren und darüber. Daten aus dem Vereinigten Königreich zeigen, dass die Raten eines intrauterinen Fruchttods, aber auch der perinatalen Mortalität mit zunehmendem mütterlichen Alter sowie zunehmendem Gestationsalter sowohl bei Nulliparität als auch bei Multiparität deutlich ansteigen [4] (Tabelle 1).

Die größte Studie zur Frage eines Zusammenhangs zwischen maternalem Alter und Risiko eines intrauterinen Fruchttods wurde anhand der Geburtsdaten von über 5 Millionen Schwangeren in den USA durchgeführt. Es zeigte sich, dass Schwangere mit 40 Jahren und darüber bei unauf-

Tabelle 1: Rate and absolute risk of stillbirth and neonatal death by maternal age in the UK (nach [4])

Maternal age (years)	Stillbirths ^a		Neonatal deaths ^a	
	Rate ^b (95 % CI)	Absolute risk (95 % CI)	Rate ^c (95 % CI)	Absolute risk (95 % CI)
25–29	4,6 (4,3–4,9)	1/217 (1/204–1/233)	2,9 (2,7–3,2)	1/345 (1/312–1/370)
30–34	4,7 (4,4–5,0)	1/213 (1/200–1/227)	2,6 (2,4–2,8)	1/385 (1/357–1/417)
35–9	5,5 (5,1–5,9)	1/182 (1/169–1/196)	2,9 (2,6–3,2)	1/345 (1/312–1/385)
> 40	7,6 (6,6–8,7)	1/132 (1/115–1/152)	3,8 (3,1–4,6)	1/263 (1/217–1/323)

^aSecond and subsequent deaths from pregnancies with multiple losses are excluded; ^bRates per 1000 maternities; ^cRates per 1000 live births.



1. Relatives Risiko für einen intrauterinen Fruchttod (Reprinted from [5], with permission from Elsevier)

fälligen Geburtsverläufen (Ausschluss von Diabetes, chronischer oder schwangerschaftsassoziierter Hypertonie, Präeklampsie sowie mütterlicher Nieren-, Herz- oder Lungenerkrankungen) ein relatives Risiko von 3,1 gegenüber Schwangeren unter 35 Jahren für einen intrauterinen Fruchttod aufweisen [5] (Abbildung 1).

Frauen über 40 Jahre ohne vorangegangene Geburt scheinen bei Geburtseinleitung ein deutlich höheres Risiko für eine Sectio zu haben als Frauen mit vorangegangenen Geburten in dieser Altersgruppe (39,9 % vs. 9,1 %), wie eine große Studie

unter Verwendung Skandinavischer Geburtsregister zeigte [6].

Die bis 2018 gültige Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF zur Geburtseinleitung ([7], derzeit in Überarbeitung) empfahl wegen einer Odds Ratio von $> 1,5$ für einen intrauterinen Fruchttod im Vergleich zu jüngeren Müttern die Einleitung der Geburt bei mütterlichem Alter von > 40 Jahren ab der SSW 39+0 in Übereinstimmung mit der Empfehlung des Royal College of Obstetrics & Gynecology [8].

LITERATUR:

1. Bericht Geburtenregister Österreich, Geburtsjahr 2018.
2. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727–33.
3. Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, et al. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *N Engl J Med* 2016; 374: 813–22.
4. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Perinatal Mortality 2009. CMACE, London; 2011.
5. Reddy UM, Ko CW, Willinger M. Maternal age and the risk of stillbirth throughout pregnancy in the United States. *Am J Ob Gyn* 2006; 195: 764–70.
6. Bergholt T, Skjeldstad FE, Pyykönen A et al. Maternal age and risk of cesarean section in women with induced labor at term – a Nordic register-based study. *Act Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 283–9.
7. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. AWMF-Register 015/065 – S1-Leitlinie: Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Dhanjal MK, Kenyon A. Induction of labour at term in older mothers. RCOG Scientific Paper No 34; 2013.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Hanns Helmer
Leitender OA Univ. Klinik f. Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-mail: hanns.helmer@meduniwien.ac.at

*Es mache sich auf der Basis
der dargelegten Fakten
jeder sein eigenes Bild über
die Wirksamkeit, das
Gefahrenpotential und die
derzeitige Handhabung einer
Geburtseinleitung mit
Cytotec[®] / Misoprostol im
deutschsprachigen Raum*

P. Husslein