

ARZNEIMITTEL

Misoprostol in Geburtshilfe und Gynäkologie

Christian Fiala, Peter Safar

Üblicherweise werden erfolgreiche neue Entwicklungen und therapeutische Fortschritte rasch in den klinischen Alltag übernommen. Leider gibt es in unserem Fachgebiet auch einige Ausnahmen. Neben Mifepriston (Mifegyne®), über dessen Anwendung in FRAUENARZT 5/2003 (S. 518–526) ausführlich berichtet wurde, ist dies vor allem Misoprostol. Dessen Anwendungsmöglichkeiten – sämtlich außerhalb der Zulassung – werden im Folgenden vorgestellt. (Ausführliche Daten zur medizinischen Evidenz haben die Autoren unter www.misoprostol.org zusammengestellt.)

Mifegyne hat es 13 Jahre nach der Markteinführung immer noch schwer, sich selbst für wichtige Indikationen wie die Abortinduktion bei intrauterinen Fruchttod durchzusetzen. Aufgrund dieser Erfahrung werden wir vermutlich auch noch viele Jahre warten müssen, bis auch andere, viel versprechende Indikationen des Präparats – wie die konservative Therapie des Mammakarzinoms und von Myomen – eine Zulassung bekommen und den Patientinnen zur Verfügung stehen.

Misoprostol – ein Wirkstoff mit vielen Vorteilen

Auch Misoprostol – in Österreich in Tablettenform unter dem Namen Cyprostol®, in anderen Ländern als Cytotec® erhältlich – findet unerklärlich langsam Verbreitung: Es ist als Prostaglandin-E1-Analogon zur Prävention und Therapie von Gastro- und Duodenalulzera für Patienten unter Behandlung mit nichtsteroidalen Antiphlogistika zugelassen. Die Markteinführung war bereits 1985, das Präparat ist inzwischen in über 80 Ländern erhältlich.

Misoprostol hat im Vergleich zu anderen auf dem Markt befindlichen Prostaglandinen viele Vorteile: Als einziges E1-Analogon führt es nicht zu Nebenwirkungen auf die Bron-

chien oder das Gefäßsystem. Es ist bei Raumtemperatur für lange Zeit haltbar und stabil, solange die Aluminium-Verpackung nicht geöffnet wird. Die 200-µg-Tabletten sind zwar ausschließlich für die orale Anwendung zugelassen, aber in zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit einer sublingualen, vaginalen und rektalen Applikation bestätigt. Ferner ist es im Vergleich preiswert. Die einzige klinisch relevante Nebenwirkung ist Diarrhöe, welche aber nur dosisabhängig, bei mehr als zwei Tabletten innerhalb von sechs Stunden auftritt.

Einer breiten Anwendung dieser viel versprechenden Substanz in der Gy-

näkologie und Geburtshilfe steht lediglich ein Hindernis im Weg: der Patentinhaber, die Firma Pfizer, früher Searle. Sie hat bisher in keinem einzigen Land eine Zulassung für eine gynäkologische oder geburtshilfliche Indikation beantragt, und das obwohl es zahlreiche Publikationen über die erfolgreiche und sinnvolle Anwendung von Misoprostol bei verschiedenen gynäkologischen und geburtshilflichen Indikationen gibt. So fasste eine kürzlich veröffentlichte Studie 312 Publikationen zu diesem Thema zusammen (Tab. 2) (1).

Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation ist weit verbreitet

Aufgrund der Datenlage empfiehlt sogar die British Medical Association in dem Standardwerk British National Formulary die Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation für die medikamentöse Abortinduktion, vor einem chirurgischen Schwangerschaftsabbruch sowie zur Geburts-einleitung und bei Wehenschwäche (s. Kasten auf S. 863). Ein wahrlich seltenes Ereignis.

Ebenso empfiehlt das Department of Reproductive Health and Research der WHO in seinem letzten Manual zum Management von Komplikationen während der Schwangerschaft und Geburt (IMPAC) Misoprostol zur

Misoprostol

Markenname	Cyprostol®/Cytotec®
chemische Bezeichnung	Misoprostol
Hersteller	Pfizer, USA, früher Searle
Markteinführung	1985
wirksam als	Prostaglandin-E1-Analogon
verfügbar als	Tabletten, oral, 200 µg
zugelassene Indikation	Vorbeugung und Behandlung von Gastro-Duodenalulzera unter Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika
Pharmakokinetik nach oraler Gabe	erste Uteruskontraktionen nach 20 Minuten maximale Konzentration nach 12 Minuten HWZ: 20–40 Minuten Elimination: 70 % über Urin

Tab. 1: Datenblatt Misoprostol.

Indikationen für den sinnvollen Einsatz von Misoprostol

Indikation	Anzahl an Publikationen
■ Abortinduktion	59
■ Missed Abortion, unvollständiger Spontanabort und intrauteriner Fruchttod	25
■ Weheninduktion	126
■ Postpartale Blutung	22
■ Öffnen der Zervix vor gynäkologischen oder geburtshilflichen Eingriffen (Hysteroskopie, Legen eines IUDs, Kürettage)	35
■ Sonstige	45

Tab. 2: Indikationen für den sinnvollen Einsatz von Misoprostol (1).

Geburtseinleitung bei bestimmten Indikationen (2).

Der Grund für die Zurückhaltung des Herstellers, eine Zulassung für andere Indikationen zu beantragen, könnte in dem Bemühen liegen, eine möglicherweise emotionale Diskussion über Schwangerschaftsabbruch zu vermeiden. Natürlich ist es mit Misoprostol auch möglich, eine Schwangerschaft abzubringen. Allerdings erfolgt die Ausstoßung bis zur zwölften Schwangerschaftswoche lediglich in 60–80 % und ist mit deutlichen Schmerzen verbunden. Eine Anwendung für diese Indikation findet deshalb vornehmlich in Ländern statt, in denen Mifegyne nicht verfügbar bzw. der Abbruch überhaupt illegal ist.

Der Patentschutz läuft demnächst aus

Auch wenn Einigkeit über die sinnvolle Anwendung in den erwähnten Indikationen besteht, so sind die Details der Dosierung und der Art der Applikation von Ort zu Ort sehr verschieden. Die in Tabelle 3 angegebenen Werte sind deshalb nicht als genereller Konsens zu verstehen, sondern spiegeln publizierte und mehrjährige eigene Erfahrungen wider. Eine vaginale und sublinguale Applikation ist meist effektiver als die orale Gabe. Zu berücksichtigen sind bei vaginaler Applikation allerdings große individuelle Schwankungen in der Resorption sowie eine unvollständi-

ge Resorption bei vaginaler Blutung oder Fruchtwasserabgang. In diesen Fällen sollte eine orale oder sublinguale Applikation gewählt werden.

Es ist zu hoffen, dass Misoprostol aufgrund seines großen Potenzials und der geringen Nebenwirkungen

Die British Medical Association zu Misoprostol

Zitat aus British National Formulary Nr. 42, September 2001, S. 373

Induction of abortion:

Misoprostol is given by mouth or by vaginal administration to induce medical abortion (unlicensed indication); intravaginal use ripens the cervix prior to surgical abortion (unlicensed indication).

Induction and augmentation of labour:

Misoprostol is given orally or by vagina for the induction of labour (unlicensed indication).

zum Nutzen unserer Patientinnen weite Anwendung findet. Die derzeit noch fehlende Zulassung für die vielen Anwendungen in Gynäkologie und Geburtshilfe sollte im Rahmen der Therapiefreiheit und aufgrund der

Wie wird Misoprostol dosiert?

Indikation	Dosierung	Bemerkungen
Geburtseinleitung, Wehenschwäche bei vitaler Schwangerschaft	1/4 Tablette vaginal alle 6 Stunden oder 1/2 Tablette oral alle 4 Stunden	Sehr effizient. Kontraindiziert bei St. p. Sectio.
Geburtseinleitung bei intrauterinem Fruchttod (>28 Wochen)	1/2 Tablette vaginal/oral, alle 4 Stunden	Sehr gute Effizienz. Vorbehandlung mit Mifegyne bei unreifer Zervix.
Missed Abortion (<28 Wochen)	2 Tabletten oral/vaginal, alle 4 Stunden	Sehr gute Effizienz. Vorbehandlung mit Mifegyne bei unreifer Zervix.
unvollständiger Abort	3 Tabletten oral	Sehr gute Effizienz
postpartale Blutung – Prävention – Therapie	– 2–3 Tabletten oral – 3 Tabletten sublingual/rektal	Nicht so wirksam wie Oxytocin. Sinnvolle Behandlungsoption
Priming der Zervix vor einem chirurgischen Eingriff	2 Tabletten, mindestens 2 Stunden vor dem Eingriff oral/vaginal	Gute Alternative zu Mifegyne. Wartezeit lediglich 2 Stunden, jedoch nicht ganz so wirksam. Reduziert das Risiko von Perforation sowie mit der Dilatation verbundene Schmerzen.

Tab. 3: Dosierung von Misoprostol (200 µg Tbl.) für verschiedene Indikationen.

guten Datenlage kein juristisches Problem darstellen. Die gute Nachricht ist, dass der Patentschutz für Misoprostol in kurzer Zeit abläuft und einige Generika-Hersteller bereits Vorbereitungen getroffen haben, um diesen Bedarf zu decken.

Auf welcher Basis nicht zugelassene Arzneimittel angewendet werden können und was dabei zu beachten ist, erläutert Rechtsanwalt Dr. Rudolf Ratzel in seinem Kommentar unten.

Literatur

1. Blanchard et al.: Misoprostol for women's health: a review. *Obstet Gynecol* 99 (2002) 316–332.
2. World Health Organisation: Managing complications in pregnancy and childbirth. WHO/RHR/00.7; IMPAC, 2000, P25.

Erstabdruck: Fiala C, Safar P; Lukoschus H, Nierhaus M, Vetter K; Müller T, Dietl J; Schneider KTM, Zimmermann R: Umfrage: Misoprostol in der Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkol Prax* 27 (2003) 23–30.

Autoren



Dr. Christian Fiala
Gynmed Ambulatorium
Mariahilfer Gürtel 37
A-1150 Wien
Internet www.gynmed.at
E-Mail christian.fiala@aon.at



Prim. Dr. Peter Safar
Allgemein öffentliches
Krankenhaus der Stadt
Korneuburg
Abt. Frauenheilkunde und
Geburtshilfe
Wiener Ring 3–5
A-2100 Korneuburg

Kommentar

von Dr. iur. Rudolf Ratzel zum Beitrag „Misoprostol in Geburtshilfe und Gynäkologie“ von Christian Fiala und Peter Safar

Die Verabreichung nicht zugelassener Arzneimittel bzw. die Verabreichung von Arzneimitteln außerhalb des Indikationsgebiets, für das eine Zulassung besteht, wirft immer wieder grundsätzliche Fragen auf.

Verordnung und Verabreichung nicht zugelassener Arzneimittel

Nach herrschender Meinung in Literatur und Rechtsprechung (1) richten sich die arzneimittelrechtlichen Zulassungsvorschriften an den Hersteller, nicht jedoch an den Arzt. Dem Arzt ist es im Rahmen der so genannten „Therapiefreiheit“ gestattet, auch nicht zugelassene Arzneimittel bzw. Arzneimittel außerhalb des Indikationsgebiets, für das sie zugelassen sind, anzuwenden.

Auf die Vorschriften zur klinischen Prüfung gemäß §§ 40, 41 AMG brauchen sich die betroffenen Personen nicht verweisen zu lassen. Denn die Verordnung und Abgabe des nicht zugelassenen Arzneimittels erfolgt nicht

zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels, sondern ausschließlich im Patienteninteresse. Die Erkenntnisse über die Wirkweise des Arzneimittels liegen längst – wenn auch teilweise im Ausland – vor.

Wie der BGH (2) festgestellt hat, stellt die arzneimittelrechtliche Zulassung eine Art „Gütesiegel“ dar. Mit anderen Worten existiert eine Vermutung für die Einhaltung des Standards, wenn ein zugelassenes Arzneimittel im Rahmen des entsprechenden Indikationsgebietes und der Vorgaben des Herstellers eingesetzt wird. Hieraus den Umkehrschluss zu ziehen, dass die Verordnung und Abgabe eines nicht zugelassenen Arzneimittels bzw. eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb des Indikationsgebiets, für das es die Zulassung hat, als „nicht standardgemäß“ oder gar fahrlässig zu bewerten sei, ist jedoch nicht vertretbar. Der Standard ist keine statische, sondern eine dynamische Größe, was sogar dazu führen kann, dass der Stand der medizinischen Erkenntnis es erfordert, ein noch nicht

zugelassenes Arzneimittel zu verordnen, da es wissenschaftlich bereits als gegenüber herkömmlichen Methoden wirksamer eingestuft wird (3).

Der BGH (4) in anderem Zusammenhang: „Die Anwendung solcher nicht allgemein anerkannter Therapieformen und sogar ausgesprochen paräztlicher Behandlungsformen ist rechtlich grundsätzlich erlaubt. Es kann dahingestellt bleiben, ob dies schon deswegen der Fall sein muss, weil sich eine Beschränkung der Methodenfreiheit aus Rechtsgründen als Hemmnis des medizinischen Fortschritts bzw. als Stillstand der Medizin darstellen würde. Jedenfalls aber folgt dies aus dem Selbstbestimmungsrecht eines um die Tragweite seiner Entscheidung wissenden Patienten. Denn da dieser das Recht hat, jede nicht gegen die guten Sitten verstoßende Behandlungsmethode zu wählen, kann aus dem Umstand, dass der Heilbehandler den Bereich der Schulmedizin verlassen hat, nicht von vornherein auf einen Behandlungsfehler geschlossen werden.“

Erstattungsfragen

Von der Frage der grundsätzlichen Zulässigkeit einer Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seines Zulassungsbereichs ist die Frage der Erstattungsfähigkeit im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zu unterscheiden (Stichwort „Off-Label-Use“). Mit Urteil vom 19.3.2002 (5) hatte das Bundessozialgericht entschieden, dass im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung grundsätzlich nur dann Kosten für Arzneimittel getragen werden können, wenn sie im Rahmen der Indikationen, für die die Zulassung erteilt worden ist, verabreicht werden. Das BSG hält einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Fertigarzneimitteln nur dann für gerechtfertigt, wenn folgende drei Voraussetzungen kumulativ gegeben sind:

1. Das Fertigarzneimittel soll zur Behandlung einer schwerwiegenden Krankheit eingesetzt werden. Dabei versteht das BSG unter einer

schwerwiegenden Krankheit solche Krankheiten, die entweder lebensbedrohlich sind oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen.

2. Es darf keine vertretbare andere Behandlungsalternative verfügbar sein.
3. In einschlägigen Fachkreisen muss ein Konsens über den voraussichtlichen Nutzen des zulassungsüberschreitenden Einsatzes des Arzneimittels bestehen.

Trotz dieser scheinbaren Klarheit dieser drei Voraussetzungen hat die Entscheidung des Bundessozialgerichts zahlreiche Folgefragen ausgeworfen (z.B. bei der Tumorbehandlung von Kindern), die in der Praxis immer noch einer befriedigenden Lösung harren (6).

Ob die genannten drei Voraussetzungen, insbesondere 1. und 2. für das vorliegende Produkt bejaht werden

können, scheint anlässlich der in Tabelle 2 des Beitrags von Fiala und Safar genannten Indikationen eher fraglich.

Literatur

1. OLG München, VersR (1991) 471, 473; OLG Köln, VersR (1991) 186; BGH, MedR (1996) 22.
2. BGH MedR (1996) 22, 23 (Surgibone).
3. OLG Köln, VersR (1991) 186 (Aciclovir).
4. BGH, NJW (1991) 1536; BGHSt 37, 385, 387.
5. BSG NZS (2002) 646.
6. zu den rechtlichen Folgefragen K. Goecke, der zulassungsüberschreitende Einsatz von Arzneimitteln (Off-Label-Use), NZS (2002) 620 ff.

Autor



Dr. iur. Rudolf Ratzel
Rechtsanwalt
Kurfürstendamm 184
D-10707 Berlin