

**Aus dem Department für Frauengesundheit Tübingen  
Universitäts-Frauenklinik**

**Einfluss von Mifepriston auf die Einleitungszeit  
bei Schwangerschaftsabbrüchen im zweiten  
und dritten Trimenon**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Hirneth, Julian Johannes**

**2018**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. K. O. Kagan

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Franz

Tag der Disputation: 09.02.2018

*Meinen Eltern gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Der Schwangerschaftsabbruch im Überblick.....	1
1.2	Entwicklung medikamentöser Methoden des Schwangerschaftsabbruchs.....	1
1.3	Rechtliche Lage und gesellschaftliche Kontroverse des Schwangerschaftsabbruchs.....	3
1.4	Aktuelle Methoden eines späten Schwangerschaftsabbruchs.....	4
1.5	Zu Schwangerschaftsabbrüchen eingesetzte Medikamente.....	5
1.5.1	Prostaglandine.....	5
1.5.2	Mifepriston.....	8
1.6	Relevanz des Schwangerschaftsabbruchs nach dem ersten Trimenon.....	9
1.7	Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit.....	11
1.8	Ziel der vorliegenden Arbeit.....	12
2	Material und Methoden.....	13
2.1	Studienkollektiv.....	13
2.2	Durchführung der Schwangerschaftsabbrüche.....	13
2.3	Datenerhebung.....	14
2.4	Statistische Auswertung.....	15
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Analyse des Studienkollektivs.....	16
3.1.1	Fetale Fehlbildungen im Studienkollektiv.....	20
3.1.2	Eingesetzte Einleitungsprotokolle.....	21
3.2	Einleitungszeiten unterschiedlicher Medikamentenregime.....	22
3.2.1	Schwangerschaftsabbrüche insgesamt.....	22

3.2.2	Schwangerschaftsabbrüche mit Misoprostol .....	26
3.2.3	Schwangerschaftsabbrüche mit Gemeprost.....	30
3.2.4	Schwangerschaftsabbrüche mit Dinoproston .....	34
3.3	Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit .....	38
4	Diskussion.....	41
4.1	Einfluss von Mifepriston auf die Einleitungszeit .....	41
4.1.1	Effektivität des <i>Primings</i> mit Mifepriston.....	41
4.1.2	Zeitintervall zwischen Applikation und Einleitung .....	44
4.1.3	Bestimmung der niedrigsten effektiven Mifepristondosis.....	46
4.1.4	Schlussfolgerung.....	47
4.2	Vergleich von Regimen auf Basis von Prostaglandinderivaten.....	48
4.2.1	Vergleich verschiedener Prostaglandin-Analoga.....	48
4.2.2	Vergleich möglicher Applikationswege .....	50
4.2.3	Einfluss von Applikationsintervall und Dosis .....	52
4.2.4	Schlussfolgerung.....	54
4.3	Vergleich von Regimen auf Basis von Mifepriston und Prostaglandinderivaten .....	55
4.3.1	Vergleich von Prostaglandin-Analoga in Kombination mit Mifepriston.....	55
4.3.2	Vergleich möglicher Applikationswege .....	57
4.3.3	Einfluss von Applikationsintervall und Dosis .....	59
4.3.4	Schlussfolgerung.....	60
4.4	Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit .....	62
4.4.1	Gestationsalter .....	62
4.4.2	Zustand nach Entbindung .....	63
4.4.3	Einsatz von Mifepriston und Dinoproston .....	64

4.4.4	Weitere potentielle Einflussfaktoren .....	64
4.4.5	Schlussfolgerung.....	65
5	Zusammenfassung .....	67
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Anhang.....	76

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung des maternalen Lebensalters im Studienkollektiv .....	18
Abbildung 2:	Verteilung des Gestationsalters im Studienkollektiv .....	19
Abbildung 3:	Absolute und relative Häufigkeit fetaler Fehlbildungen im Studienkollektiv .....	20
Abbildung 4:	Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit im Studienkollektiv mit und ohne Mifepriston.....	24
Abbildung 5:	Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Misoprostol mit und ohne Mifepriston.....	28
Abbildung 6:	Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Gemeprost mit und ohne Mifepriston .....	32
Abbildung 7:	Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Dinoproston mit und ohne Mifepriston.....	36

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit .....	11
Tabelle 2: Studienkollektiv .....	16
Tabelle 3: Mediane maternale Eigenschaften im Studienkollektiv .....	17
Tabelle 4: In der Studie erfasste Einleitungsprotokolle .....	21
Tabelle 5: Mittlere Einleitungszeiten des gesamten Studienkollektivs .....	23
Tabelle 6: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle insgesamt.....	25
Tabelle 7: Mittlere Einleitungszeiten der mit Misoprostol abgebrochenen Schwangerschaften.....	26
Tabelle 8: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Misoprostol.....	29
Tabelle 9: Mittlere Einleitungszeiten der mit Gemeprost abgebrochenen Schwangerschaften.....	30
Tabelle 10: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Gemeprost .....	33
Tabelle 11: Mittlere Einleitungszeiten der mit Dinoproston abgebrochenen Schwangerschaften.....	34
Tabelle 12: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Dinoproston.....	37
Tabelle 13: Uni- und multivariate Regressionsanalyse zur Bestimmung der signifikanten Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit .....	39

Tabelle 14: Univariate und multivariate logistische Regression zur Prädiktion einer Entbindung innerhalb von 12 Stunden nach der ersten Einleitung.....	40
---	----

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abs.	Absatz
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
et al.	et alteri (lat. für "und andere")
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
kg	Kilogramm
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mg	Milligramm
Nr.	Nummer
PG	Prostaglandin
p.m.	post menstruationem
SSW	Schwangerschaftswoche(n)
StGB	Strafgesetzbuch
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organization
Z. n.	Zustand nach



# **1 Einleitung**

## **1.1 Der Schwangerschaftsabbruch im Überblick**

Nach Schätzungen der World Health Organization (WHO) aus dem Jahr 2012 endet weltweit jede fünfte Schwangerschaft in einem induzierten Schwangerschaftsabbruch (1). Damit ist der Schwangerschaftsabbruch mit einer geschätzten Summe von über 40 Millionen Eingriffen pro Jahr einer der häufigsten Eingriffe in der Gynäkologie (2).

Grundsätzlich lassen sich instrumentelle und medikamentöse Methoden unterscheiden, die jeweils abhängig vom Gestationsalter angewendet werden (3). Bis zur 12. Schwangerschaftswoche (SSW) wird in der Regel eine Saugkürettage im Rahmen eines primär operativen Vorgehens durchgeführt. Ein medikamentöser Schwangerschaftsabbruch dagegen ist sowohl in der Frühschwangerschaft als auch im zweiten oder dritten Trimenon möglich (4). Dabei kommen vor allem Prostaglandine sowie der Rezeptorantagonist Mifepriston zum Einsatz (5, 6).

Als Maßstab für die Effektivität medikamentöser Methoden dient häufig die Einleitungszeit. Diese bezeichnet den Zeitraum zwischen der ersten Applikation von Prostaglandin-Analoga und der Ausstoßung des Fötus.

## **1.2 Entwicklung medikamentöser Methoden des Schwangerschaftsabbruchs**

Seit langem werden verschiedene chirurgische und medikamentöse Methoden eingesetzt, um Schwangerschaften zu beenden. So können herbeigeführte Schwangerschaftsabbrüche bis in die Periode von Sokrates, Platon und Aristoteles zurückverfolgt werden (7). In historischen Quellen wird eine Vielzahl an Substanzen erwähnt mit deren Hilfe Frauen versuchten eine ungewollte Schwangerschaft zu beenden. Die meisten dieser Mittel waren jedoch entweder ineffektiv oder gefährlich für die Gesundheit der Frauen (8).

Über die letzten Jahrzehnte wurde immer wieder versucht die Methoden des Schwangerschaftsabbruchs im Hinblick auf Effektivität, Komplikationsraten, Anwendbarkeit und Zumutbarkeit zu verbessern (7). Einen Meilenstein stellte dabei die Einführung von Prostaglandinderivaten dar. Diese induzieren systemisch angewandt Wehentätigkeit, können aber auch lokal eingesetzt werden um die Zervixreifung zu erleichtern (9). Für die zu Beginn noch intraamniotisch angewendeten Prostaglandine konnten eine signifikant kürzere Einleitungszeit und ein niedrigeres Risiko für schwere Komplikationen gegenüber der damals gängigen intraamniotischen Injektion von hypertonischer Kochsalzlösung gezeigt werden (10). Die Anwendung von Prostaglandinen führte allerdings auch zu neuen Problemen, da sie Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Fieber und Schmerzen hervorrufen können (8, 10, 11).

Mit der Entdeckung von Mifepriston konnte die Durchführung von Schwangerschaftsabbrüchen weiter verbessert werden. Mifepriston unterdrückt die Wirkung des Schwangerschaftshormons Progesteron, indem es als Antagonist an den Progesteronrezeptor bindet (12). Als *Singleagent* erwies sich das Medikament mit einer Erfolgsrate von 80% als wenig effektiv. In Kombination mit einer niedrigen Dosis eines Prostaglandin-Analogons hingegen konnten 95% erfolgreiche Abbrüche verzeichnet werden (13).

Der Erfolg dieser Kombination beruht auf der Eigenschaft des Mifepristons das Myometrium für Prostaglandine zu sensibilisieren (14). So kann die Dosis der benötigten Prostaglandin-Analoga reduziert und die Prostaglandin-spezifischen Nebenwirkungen verringert werden (14, 15).

Heute hat sich die Kombination aus Mifepriston und Prostaglandin-Analogon als weltweiter Standard etabliert, da sie ausgesprochen wirksam ist, kaum Kontraindikationen und sehr wenige Nebenwirkungen hat (5).

### **1.3 Rechtliche Lage und gesellschaftliche Kontroverse des Schwangerschaftsabbruchs**

Schwangerschaftsabbrüche treten, unabhängig von der regionalen Rechtslage, in jeder Region der Welt auf (2). Eine Korrelation zwischen der rechtlichen Zulässigkeit des Schwangerschaftsabbruchs und dessen Risiko konnte nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden. Gut dokumentiert ist hingegen, dass die Morbidität und Mortalität im Rahmen eines Schwangerschaftsabbruchs in Ländern und Regionen mit restriktiven Gesetzen diesbezüglich sehr hoch und in Ländern mit liberalen Gesetzen sehr niedrig sein kann (1).

Seit 1995 gilt in Deutschland eine Regelung bei der die verantwortliche Entscheidung der Frau an erster Stelle steht (3). Zwar gilt weiterhin, dass Schwangerschaftsabbrüche nach §218 des Strafgesetzbuchs (StGB) gesetzeswidrig und strafbar sind, der §218a definiert aber Umstände unter denen die Durchführung für die Beteiligten straffrei bleibt (16). Die Gesetzesregelung im §218a Abs. 1 sieht Straffreiheit vor, wenn die Schwangere den Abbruch verlangt, sie ein Beratungsgespräch vorweisen kann das mindestens drei Tage vor dem Eingriff stattfand, der Eingriff durch einen Arzt vorgenommen wird und seit der Empfängnis nicht mehr als zwölf Wochen nach Konzeption vergangen sind.

Außerhalb dieser auf die ersten 14 SSW post menstruationem bzw. 12 SSW post conceptionem beschränkten Fristenlösung können Schwangerschaftsabbrüche auch nach Vollendung der Frist vollzogen werden. Voraussetzung für Straffreiheit im Rahmen des §218a Abs. 2 StGB ist, dass die Schwangerschaft abgebrochen wird, um den seelischen oder körperlichen Gesundheitszustand der Schwangeren zu schützen und dies nicht auf andere für sie zumutbare Weise möglich ist. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Schwangerschaften ausgewertet, die im zweiten oder dritten Trimenon beendet wurden.

Bei den umfangreichen Diskussionen im Bundestag im Rahmen der Neufassung des §218 wurde auch deutlich, welche kontroversen

gesellschaftlichen Vorstellungen zu dieser Thematik existieren. Zur Meinungsbildung und Argumentation tragen medizinische, juristische, religiöse, ideologische und ökonomische Gesichtspunkte bei (16). Unter vielen anderen Aspekten muss bei einer solchen Diskussion das Recht auf Selbstbestimmung der Schwangeren gegen das Recht des Fötus auf Leben abgewogen werden (17).

Eine ausführlichere Aufarbeitung ethischer Aspekte zum Schwangerschaftsabbruch würde den Rahmen dieser Einleitung sprengen sowie das Thema verfehlen. Aus diesem Grund sollen ethische Gesichtspunkte im Folgenden nicht näher beleuchtet werden.

#### **1.4 Aktuelle Methoden eines späten Schwangerschaftsabbruchs**

Medikamentöse Methoden auf Basis von Mifepriston und Prostaglandinen sind genauso sicher und effektiv wie chirurgische Interventionen durch Dilatation und Kürettage (18, 19). Vorteilhaft ist zudem, dass der Fötus im Zuge eines medikamentösen Abbruchs intakt geboren wird, was eine pathologische Untersuchung ermöglicht (7). Einen Nachteil medikamentös induzierter Schwangerschaftsabbrüche stellen eventuell stärkere Nebenwirkungen, insbesondere Schmerzen, dar (19).

In Deutschland wird ab der 14. SSW häufig ein medikamentöses Vorgehen gewählt. Anschließend wird, wenn nötig, eine Kürettage zur Entfernung von Plazentaresten durchgeführt (4). In fortgeschrittenen Schwangerschaftsstadien muss, wenn keine letalen Fehlbildungen des Fötus vorliegen, ein Fetozid vor der Einleitung durchgeführt werden.

Die Kombination aus Mifepriston zusammen mit einem Prostaglandin-Analogen ist die aktuell empfohlene medikamentöse Methode zur Einleitung im zweiten Trimenon. Trotz der Empfehlung erfolgt der Einsatz von Mifepriston im klinischen Alltag bisher selten, da Mifepriston in vielen Ländern nicht verfügbar ist. Ein Schwangerschaftsabbruch kann zudem auch mit alleinigem Einsatz von

Prostaglandin-Analoga sicher durchgeführt werden, was jedoch langwieriger ist (6).

Systemisch angewandt induzieren Prostaglandine Wehentätigkeit, können aber auch lokal eingesetzt werden um eine Zervixreifung zu erleichtern (9). Die Prostaglandin-Applikationen erfolgen stationär im Abstand von drei bis sechs Stunden, wobei die Intervalle zwischen den Applikationen sowie Dosis und Applikationsweg je nach Studie und lokaler Praxis variieren. So kann das Prostaglandinderivat Misoprostol beispielsweise oral, sublingual, vaginal oder rektal appliziert werden und dessen Dosis zwischen 100 µg und 800 µg betragen. Entsprechend unterschiedlich sind auch die durchschnittlichen Einleitungszeiten verschiedener Studien, die bei lediglich sieben und bis zu 60 Stunden liegen können (3, 7, 8, 15, 20, 21).

Als sehr effektiv erwies sich die Applikation von Mifepriston 24-48 Stunden vor der Einleitung, wodurch die durchschnittliche Einleitungszeit laut einer Studie um neun Stunden gesenkt werden konnte (7, 15, 20, 22). Mifepriston bindet als Antagonist an den Progesteronrezeptor und unterdrückt so die Wirkung des Schwangerschaftshormons Progesteron (12). Da Mifepriston das Myometrium für Prostaglandine sensibilisiert, kann deren Dosis reduziert werden (14). Mifepriston ist in Deutschland zwar nur bis zum 63. Tag p.m. zugelassen, kommt *off-label* aber auch im zweiten und dritten Trimenon zum Einsatz (20, 23).

## **1.5 Zu Schwangerschaftsabbrüchen eingesetzte Medikamente**

### **1.5.1 Prostaglandine**

Prostaglandine (PG) spielen eine große Rolle in vielen lebenswichtigen Prozessen des menschlichen Körpers und werden in nahezu jedem Gewebe produziert. Man unterscheidet neun Gruppen (A, B, C, D, E, F, G, H, I) und drei Typen (1, 2, 3) von Prostaglandinen. Prostaglandine der Gruppe F und E sind die wichtigsten Prostaglandine im Bezug auf Schwangerschaft, Wehen und

Geburt (20). Sie sind in der Lage in jeder Phase der Schwangerschaft uterine Kontraktionen auszulösen sowie zervikale Reifung und Dilatation zu induzieren. Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und der mit ihnen assoziierten hohen Inzidenz gastroduodener Nebenwirkungen, wurden die natürlichen Prostaglandine größtenteils durch Prostaglandin-Analoga ersetzt. Heute werden zum induzierten Schwangerschaftsabbruch hauptsächlich PGF- und PGE-Analoga eingesetzt. Dabei werden letztere präferiert, da sie spezifisch auf das Myometrium wirken und weniger gastroduodenale Nebenwirkungen hervorrufen (7).

### *Misoprostol*

Misoprostol ist ein PGE<sub>1</sub>-Analogon, das ursprünglich zur Behandlung und Prävention von Magengeschwüren entwickelt wurde. Heute ist Misoprostol das Prostaglandinderivat der Wahl für medikamentös induzierte Schwangerschaftsabbrüche. Es wurde in zahlreichen Studien untersucht, wird gut toleriert und hat nur wenige dosisabhängige Nebenwirkungen (8).

Nach oraler Aufnahme wird Misoprostol schnell absorbiert. In der Leber wird es in seinen pharmakologisch wirksamen Metaboliten, Misoprostolsäure, umgewandelt. Die Plasmakonzentration von Misoprostolsäure erreicht bei oraler Applikation ihr Maximum nach ungefähr 30 Minuten und nimmt dann mit einer Halbwertszeit von 20-40 Minuten schnell ab. Nach vaginaler Applikation steigt die Konzentration im Plasma langsamer an, erreicht ihr Maximum nach ungefähr 70-80 Minuten und ist signifikant länger nachweisbar (7).

Misoprostol besitzt in über 80 Ländern eine Zulassung für die Behandlung von Magengeschwüren, ist aber nicht für geburtshilfliche Indikationen zugelassen (8, 20). Trotzdem wird es in der Gynäkologie für die Behandlung von unvollständigen Aborten und postpartalen Blutungen, der zervikalen Vorbereitung vor instrumentellen Eingriffen und der Induktion von Schwangerschaftsabbrüchen empfohlen und *off-label* eingesetzt (8, 23).

Angeboten wird Misoprostol unter dem Handelsnamen Cytotec® in 200 µg Tabletten. Die eigentlich zur oralen Applikation konzipierten Tabletten können auch effektiv vaginal, sublingual oder rektal verabreicht werden (8). In Deutschland hat die Firma Pfizer Cytotec® im Jahr 2006 vom Markt genommen. Es kann aber weiterhin durch Reimport bezogen werden (24).

Die wichtigsten Nebenwirkungen Misoprostols sind Diarrhö und Fieber, welche dosisabhängig und selbstlimitierend auftreten (8).

### *Gemeprost*

Wie Misoprostol ist Gemeprost ein PGE<sub>1</sub>-Analogon (20). Anwendungsgebiete von Gemeprost sind die Erweichung der Zervix zur Vorbereitung einer Ausräumung bei Nichtschwangeren sowie bei Schwangeren bis zur 12. SSW und die Einleitung einer Schwangerschaftsbeendigung im zweiten Trimenon (25). Gemeprost ist in vielen Ländern gut und seit langem verfügbar, weshalb auf dem Gebiet des Schwangerschaftsabbruchs viel Erfahrung mit diesem Medikament gesammelt werden konnte.

Der maximale Plasmaspiegel nach vaginaler Applikation eines Milligramms Gemeprost wird nach zwei bis drei Stunden erreicht. Im Blut nachgewiesen werden kann Gemeprost bis zu sechs bis acht Stunden nach der Anwendung (26).

Ein Nachteil Gemeprosts gegenüber Misoprostol ist, dass es deutlich teurer ist (8, 27). Zudem ist es bei Raumtemperatur instabil und sollte daher bei 4°C transportiert und gelagert werden (8, 28). Erhältlich ist Gemeprost unter dem Namen Cergem® als 1 mg Vaginalzäpfchen (8, 25).

Zu den wichtigsten Nebenwirkungen Gemeprosts gehören Erbrechen und Diarrhö, welche dosisabhängig und selbstlimitierend auftreten (18, 29).

### *Dinoproston*

Dinoproston (PGE<sub>2</sub>) ist ein natürliches Prostaglandin der Gruppe E, das in der Lage ist, uterine Kontraktionen sowie eine Reifung der Zervix auszulösen (20, 30). Der Wirkmechanismus von Dinoproston ist noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird, dass die Wirkung von Dinoproston auf eine Stimulation der zellulären Adenylatzyklase mit Bildung von cAMP sowie auf die Beeinflussung des Kalziumionen-Transports durch die Zellmembran zurückgeführt werden kann. Zudem konnte gezeigt werden, dass Dinoproston die Durchblutung der Zervix steigert (30).

Dinoproston ist als Gel mit 0,5 mg Wirkstoff pro Spritze (2,5 ml) erhältlich. Es wird meist zervikal angewendet wobei nach 30-45 Minuten die höchsten Plasmakonzentrationen erreicht werden (30).

Zu den häufigen Nebenwirkungen Dinoprostons gehören Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö (30).

### **1.5.2 Mifepriston**

Mifepriston (auch bekannt unter RU 486) ist ein Steroid mit antagonistischer Wirkung an Progesteron- und Glukokortikoidrezeptoren (20). Es stoppt die Wirkung des Schwangerschaftshormons Progesteron und sensibilisiert das Myometrium des Uterus für die Wirkung von Prostaglandinen (8).

Progesteron ist ein Schlüsselhormon zur Erhaltung der Schwangerschaft. Es unterdrückt uterine Kontraktionen und verhindert die Erweichung und Dilatation der Zervix. Die Mechanismen dieser Wirkungen sind vielfältig. Unter anderem werden die Ausschüttung von Prostaglandinen reduziert, die Zellmembranen des Myometriums hyperpolarisiert und Gap Junctions inhibiert.

Um die Wirkung des körpereigenen Progesterons zu inhibieren können Progesteronrezeptor-Antagonisten eingesetzt werden. Dabei handelt es sich um synthetische Steroide, die an Progesteronrezeptoren binden und diese



blockieren ohne selbst eine bedeutsame Wirkung auszulösen. Als einziger Progesteronrezeptor-Antagonist hat Mifepriston eine Zulassung zur Induktion von Schwangerschaftsabbrüchen (7).

Die Absorption Mifepristons erfolgt schnell, sodass der maximale Plasmaspiegel nach ein bis drei Stunden erreicht wird. Danach nimmt die Konzentration langsam, mit einer Halbwertszeit von 20-40 Stunden ab. Wie Progesteron dringt Mifepriston in die Zielzelle ein und interagiert mit Progesteronrezeptoren, die locker auf dem Zellkern verankert sind und bei Aktivierung die Transkription beeinflussen. Da Mifepriston eine 2,5- bis 5-fach höhere Affinität zu diesen Rezeptoren besitzt als Progesteron, kann es dessen Wirkung unterdrücken. Darüber hinaus besitzt Mifepriston auch eine Affinität zu Glukokortikoid- und Androgen-Rezeptoren (8).

Mifepriston ist in Kombination mit Prostaglandinen zur Beendigung einer intakten Schwangerschaft bis zum 63. Tag zugelassen, kann aber auch bei weiter fortgeschrittenen Schwangerschaften angewendet werden (7, 23). Die empfohlene Menge Mifepriston für einen Schwangerschaftsabbruch im zweiten Trimenon ist 600 mg, die als Einzeldosis 24-48 Stunden vor der Einleitung mit Prostaglandinen verabreicht wird (7, 20). Erhältlich ist Mifepriston unter dem Handelsnamen Mifegyne® in Form von 200 mg Tabletten (23).

Mifepriston hat sehr wenige Nebenwirkungen, die, wenn sie auftreten, milde verlaufen. Bei Abbrüchen bei denen ausschließlich Mifepriston verwendet wurde traten leichte abdominelle Schmerzen sowie vereinzelt Übelkeit und Kopfweg auf. Dabei bleibt unklar ob die Nebenwirkungen auf das Medikament selbst oder auf den Abbruch im Allgemeinen zurückzuführen sind (31).

## **1.6 Relevanz des Schwangerschaftsabbruchs nach dem ersten Trimenon**

Durch die flächendeckende Einführung pränataler Screening-Programme ist der Schwangerschaftsabbruch im zweiten Trimenon zunehmend relevanter

geworden. Dies gilt im Speziellen für Frauen, bei deren Schwangerschaften schwere fetale Anomalien auftreten. In diesen Fällen wird den betroffenen Müttern in der Regel die Option eines Schwangerschaftsabbruchs angeboten (20).

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes wurden in Deutschland 2013 fast 103.000 Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt. 2800 Schwangerschaften wurden nach der 12. SSW und damit im zweiten oder dritten Trimenon beendet (32).

In Westeuropa und Nordamerika machen Abbrüche im zweiten Trimenon 10-15% der Gesamtheit aus, sind aber für zwei Drittel aller schweren Komplikationen verantwortlich (7, 18). Das Risiko eines maternalen Todes erhöht sich beispielsweise ab der 8. Woche mit jeder zusätzliche SSW exponentiell um 38% (33). Auch Nebenwirkungen treten verstärkt auf. Schmerzen und Blutungen können durch den Abbruch selbst hervorgerufen werden, andere Nebenwirkungen können medikamenten-assoziiert auftreten (11).

Spätabbrüche werden von Schwangeren im Allgemeinen deutlich traumatischer erlebt als Schwangerschaftsabbrüche innerhalb der Fristenlösung. Auf Grund des höheren Gestationsalters und der damit verbundenen Größe des Fetus gleichen sie einem Geburtsvorgang. Dadurch werden sie bewusster miterlebt und können sehr schmerzhaft sein. Im Allgemeinen ziehen sie sich über mehrere Stunden hin und erfolgen wegen der notwendigen Intensiv-Überwachung im Kreißsaal. (3).

Die gesteigerten Risiken von Schwangerschaftsabbrüchen im zweiten und dritten Trimenon, die zu erwartenden Nebenwirkungen und die emotionale Belastung der Schwangeren machen es nötig, diesen Eingriff so weit wie möglich zu optimieren.

## 1.7 Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit

Als Einleitungszeit oder Einleitungsintervall wird der Zeitraum zwischen der ersten Applikation von Prostaglandin-Analoga und der Ausstoßung des Fötus bezeichnet.

Beim medikamentösen Schwangerschaftsabbruch existieren über die Wahl und Dosierung der eingesetzten Medikamente hinaus noch weitere Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit. Einige Studien stellten verlängerte Einleitungsintervalle für Erstgebärende sowie für Schwangere in höherem Gestationsalter fest. Eine vorausgegangene Sectio caesarea und ein niedriges mütterliches Alter können sich verlängernd, ein intrauteriner Fruchttod verkürzend auf die Einleitungszeit auswirken (34-36). Im Gegensatz zu einer früheren Studie konnte in einer Arbeit von 2011 kein Einfluss fetaler Anomalien auf die Einleitungszeit festgestellt werden (35, 37).

**Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit**

<b>Beschriebene Einflussfaktoren</b>	<b>Effekt auf die Einleitungszeit</b>
Parität	verkürzend (26, 34, 35, 38)
Erstgebärend	verlängernd (36)
Gestationsalter	verlängernd (35, 36, 38, 39)
Einsatz von Mifepriston	verkürzend (15, 22, 40)
Maternales Alter	verkürzend (36)
Fetale Anomalien	teilweise verlängernd (37)
Z. n. Sectio caesarea	verlängernd (35)
Intrauteriner Fruchttod	verkürzend (34)

## **1.8 Ziel der vorliegenden Arbeit**

Heute sind einige verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Dosierungen und Applikationsintervallen im Gebrauch, um Schwangerschaften im zweiten und dritten Trimenon abubrechen (7, 20). Als Kriterien für die Bewertung eines solchen Regimes müssen vor allem seine Verträglichkeit und seine Effektivität herangezogen werden. In dieser Arbeit soll die Effektivität verschiedener Regime untersucht werden. Die Einleitungszeit dient hierbei als Vergleichsgröße. Verzeichnet ein Regime eine kurze mittlere Einleitungszeit kann es als effektiv angesehen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss von Mifepriston auf die Einleitungszeit zu untersuchen. Außerdem sollen Kombinationen aus Mifepriston und verschiedenen Prostaglandinderivaten in ihrer Effektivität verglichen und Einflussfaktoren auf das Einleitungsintervall herausgearbeitet werden.

Ausgewertet wurden zu diesem Zweck sowohl Schwangerschaften die mit, als auch Schwangerschaften, die ohne Mifepriston beendet wurden. Ein Prostaglandin-Analogen kam immer zum Einsatz. Verwendet wurden Misoprostol, Gemeprost und Dinoproston, wobei jedes sowohl mit als auch ohne Mifepriston Anwendung fand. Zudem wurden bei jeder Schwangerschaft ausgewählte Faktoren protokolliert und auf ihren Einfluss bezüglich der Einleitungszeit untersucht.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studienkollektiv**

In dieser Promotionsarbeit wurden alle Schwangerschaftsabbrüche der Universitäts-Frauenklinik Tübingen im Zeitraum von 2005 bis 2012 ausgewertet, bei denen Prostaglandine verwendet wurden um die Schwangerschaft zu beenden. Die Daten wurden retrospektiv aus digitalen Patientenakten der Frauenklinik erhoben. Voraussetzung um in die Arbeit aufgenommen zu werden war, dass der Schwangerschaftsabbruch gemäß des §218a Abs. 2 StGB durchgeführt wurde. Schwangerschaftsabbrüche, die innerhalb von zwölf Entwicklungswochen nach der Empfängnis entsprechend des §218a Abs. 1 StGB vollzogen wurden, wurden nicht berücksichtigt. Erfolgte der Abbruch nach 24 abgeschlossenen SSW, ohne dass letale Fehlbildungen vorlagen, wurde vorab ein Fetozid durchgeführt.

### **2.2 Durchführung der Schwangerschaftsabbrüche**

Bei den in die Arbeit aufgenommenen Patientinnen kamen drei verschiedene Prostaglandine sowie ab 2009 ein Progesteronrezeptor-Antagonist zum Einsatz. Als Prostaglandine standen Misoprostol (Cytotec®, 200 µg vaginal und 200 µg oral), Gemeprost (Cergem®, 1 mg vaginal) oder Dinoproston (Prepidil®, 0,5 mg zervikal) zur Verfügung. Patientinnen, die bei einer früheren Schwangerschaft bereits per Sectio caesarea entbunden hatten, erhielten zur Einleitung Dinoproston oder Gemeprost. Patientinnen, die im Vorfeld keine Sectio caesarea erhielten, wurden mit Misoprostol oder Gemeprost behandelt. Das jeweilige Prostaglandin wurde wiederholt im Abstand von vier bis sechs Stunden verabreicht bis bei der Schwangeren regelmäßige Kontraktionen beobachtet wurden.

Mit welchem Medikamentenregime die Behandlung durchgeführt wurde stand im Ermessen des behandelnden Gynäkologen. Seit 2009 stand auch der Progesteronrezeptor-Antagonist Mifepriston (Mifegyne®, 600 mg oral) zur

Verfügung. Dieser wurde einmalig 24 bis 48 Stunden vor der ersten Prostaglandin-Applikation verabreicht.

Alle behandelten Patientinnen wurden über die *Off-label*-Verwendung der Medikamente aufgeklärt und erklärten sich mit dem Procedere einverstanden.

Ein Teil der in diese Dissertation eingeflossenen Daten wurde im Rahmen zweier Publikationen veröffentlicht (35, 41).

### **2.3 Datenerhebung**

Über jeden Schwangerschaftsabbruch, der die Auswahlkriterien der Arbeit erfüllte, wurden Daten retrospektiv erhoben. Als Quellen dienten digitale und digitalisierte Patientenakten der Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

Für jede Patientin wurde das mütterliche Alter (Jahre), der Body-Mass-Index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), Gravidität und Parität (jeweils Anzahl), Zustand nach Sectio caesarea (ja/nein), Zustand nach Entbindung(en) ohne vorangegangene Sectio caesarea (ja/nein) und das Gestationsalter (SSW) ermittelt. Festgehalten wurde außerdem, welche Fehlbildung (Aneuploidie, Herzfehler, nicht immunologischer Hydrops fetalis, Neuralrohrdefekt, neuromuskuläre oder Skelettfehlbildung, ZNS-Fehlbildung und sonstige Fehlbildung) bei der jeweiligen Schwangerschaft vorlag. Die erhobenen Daten wurden mittels einer digitalen Datenbank dokumentiert.

In dieser wurde auch das Einleitungsregime (Misoprostol, Gemeprost oder Dinoproston), die vorangegangene Gabe von Mifeproston (ja/nein), der Zeitpunkt der ersten Prostaglandin-Applikation (Datum und Uhrzeit) sowie der Zeitpunkt der Geburt (Datum und Uhrzeit) protokolliert.

Aus dem Beginn der Einleitung, die als Zeitpunkt der ersten Prostaglandingabe definiert war, und dem Ende der Schwangerschaft konnte die Einleitungszeit (Stunden) berechnet werden. Die Schwangerschaft wurde als beendet

angesehen, wenn der Fötus geboren wurde. Die Plazenta wurde dabei nicht berücksichtigt.

Schwangerschaftsabbrüche, in deren Verlauf das medikamentöse Einleitungsregime geändert, ein *Ripening* Ballon eingelegt oder eine Sectio caesarea durchgeführt wurde, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

## **2.4 Statistische Auswertung**

Die Einleitungszeiten der jeweiligen Prostaglandinregime wurden mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden die Einleitungszeiten mit und ohne Mifepriston mit Hilfe eines Student's t-Test verglichen.

Mittels uni- und multivariater Regressionsanalyse wurden die signifikanten Einflussparameter auf die Einleitungszeit untersucht. Außerdem wurde jeweils eine uni- und multivariate logistische Regressionsanalyse verwendet, um die signifikanten Einflussgrößen auf eine Entbindung innerhalb von zwölf Stunden nach Einleitung zu ermitteln. Das Ergebnis wurde bei einem p-Wert von  $\leq 0,05$  als signifikant gewertet. Die statistische Auswertung erfolgte mit JMP® 11.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Analyse des Studienkollektivs

Die Studienpopulation umfasste 352 Schwangerschaften. Davon mussten 19 (5,4%) Schwangerschaften ausgeschlossen werden, da sie entweder operativ beendet, das medikamentöse Einleitungsregime im Verlauf geändert oder ein *Ripening* Ballon gelegt wurde. Für die Auswertung standen somit noch 333 (94,6%) Schwangerschaften zur Verfügung.

**Tabelle 2: Studienkollektiv**

	n	%
Gesamte Studienpopulation	352	100%
Ausgeschlossene SS	19	5,4%
Studienkollektiv	333	94,6%

In der Studie wurden maternale Eigenschaften wie Lebensalter, Gestationsalter, BMI, Gravidität und Parität erfasst. Tabelle 3 zeigt die errechneten Mittelwerte sowie die zugehörigen Interquartilsabstände.

Das durchschnittliche mütterliche Alter im Studienkollektiv lag bei 33,0 (28,1 – 37,0) Jahren. Das mittlere Gestationsalter betrug 18,7 (15,4 – 21,6) SSW. Als durchschnittlicher BMI wurden 23,8 (21,5 – 26,6) kg/m<sup>2</sup> ermittelt. Die Patientinnen hatten im Schnitt zwei (1 – 3) Schwangerschaften und eine (0 – 1) Geburt. Von den 177 (53,2%) Patientinnen die im Vorfeld bereits entbunden hatten, wurde bei 49 (14,7%) eine Sectio caesarea durchgeführt.

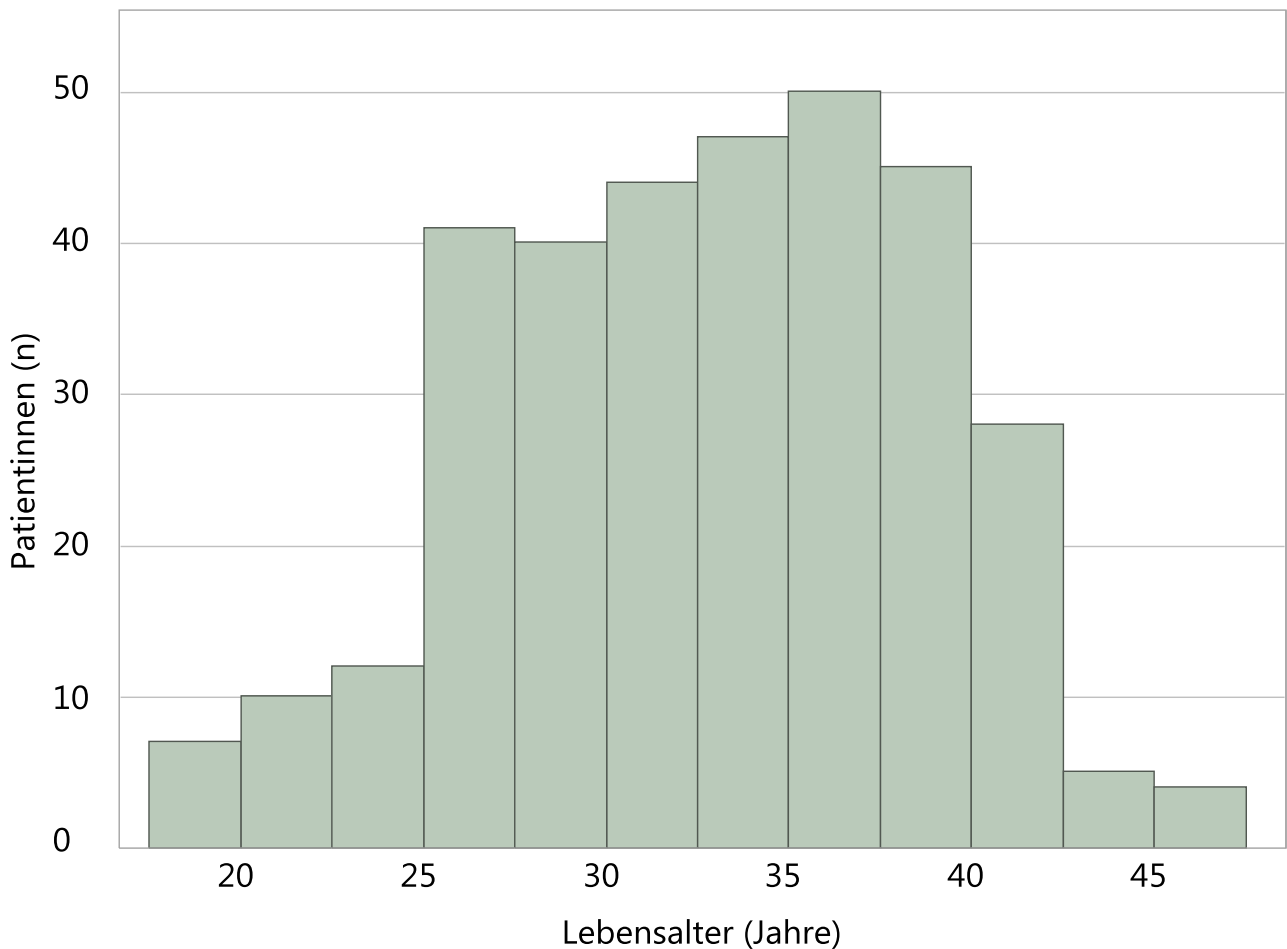


**Tabelle 3: Mediane maternale Eigenschaften im Studienkollektiv**

<b>Maternale Eigenschaften</b>	<b>Median</b>	<b>Interquartilsabstand</b>
Lebensalter (Jahre)	33,0	28,1 – 37,0
Gestationsalter (SSW)	18,7	15,4 – 21,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,8	21,5 – 26,6
Gravidität	2	1 – 3
Parität	1	0 – 1

Die Verteilung der Patientinnen im Bezug auf das Lebensalter bei Entbindung, wird in Abbildung 1 aufgezeigt. Das Histogramm umfasst alle 333 Schwangerschaften, die im Rahmen der Studie ausgewertet wurden. Auf der Abszisse ist das Lebensalter der Patientinnen in Jahren aufgetragen. Die absolute Häufigkeit der Patientinnen ist auf der Ordinate ablesbar. Mittels der dargestellten Balken wird die Anzahl der Frauen angegeben, deren Alter bei Entbindung innerhalb des jeweiligen Intervalls lag. Ein Intervall umfasst 2,5 Jahre.

Die jüngsten Patientinnen der Studie waren 18 Jahre alt. 29 (8,7%) Patientinnen lagen zwischen einschließlich 18 bis ausschließlich 25 Jahren. In diesem Intervall ist, mit steigendem Alter, ein leichter Anstieg der Anzahl der Patientinnen zu erkennen. Ab dem Alter von 25 Jahren kommt es zu einem sprunghaften Anstieg und einer Plateauphase bis 40 Jahre. Der Höchstwert, mit 50 (15,0%) Frauen, wird zwischen 35 und 37,5 Jahren erreicht. Ab 40 Jahren nimmt die Zahl der Patientinnen wieder ab. Im Intervall von 25 bis 42,5 Jahren liegen 295 (88,6%) Schwangere. Über oder gleich 42,5 Jahre alt waren lediglich neun (2,7%) Schwangere. Der Mittelwert des Patientenalters lag bei 32,7 Jahren, bei einer Standardabweichung von 5,9 Jahren.



**Abbildung 1: Verteilung des maternalen Lebensalters im Studienkollektiv**

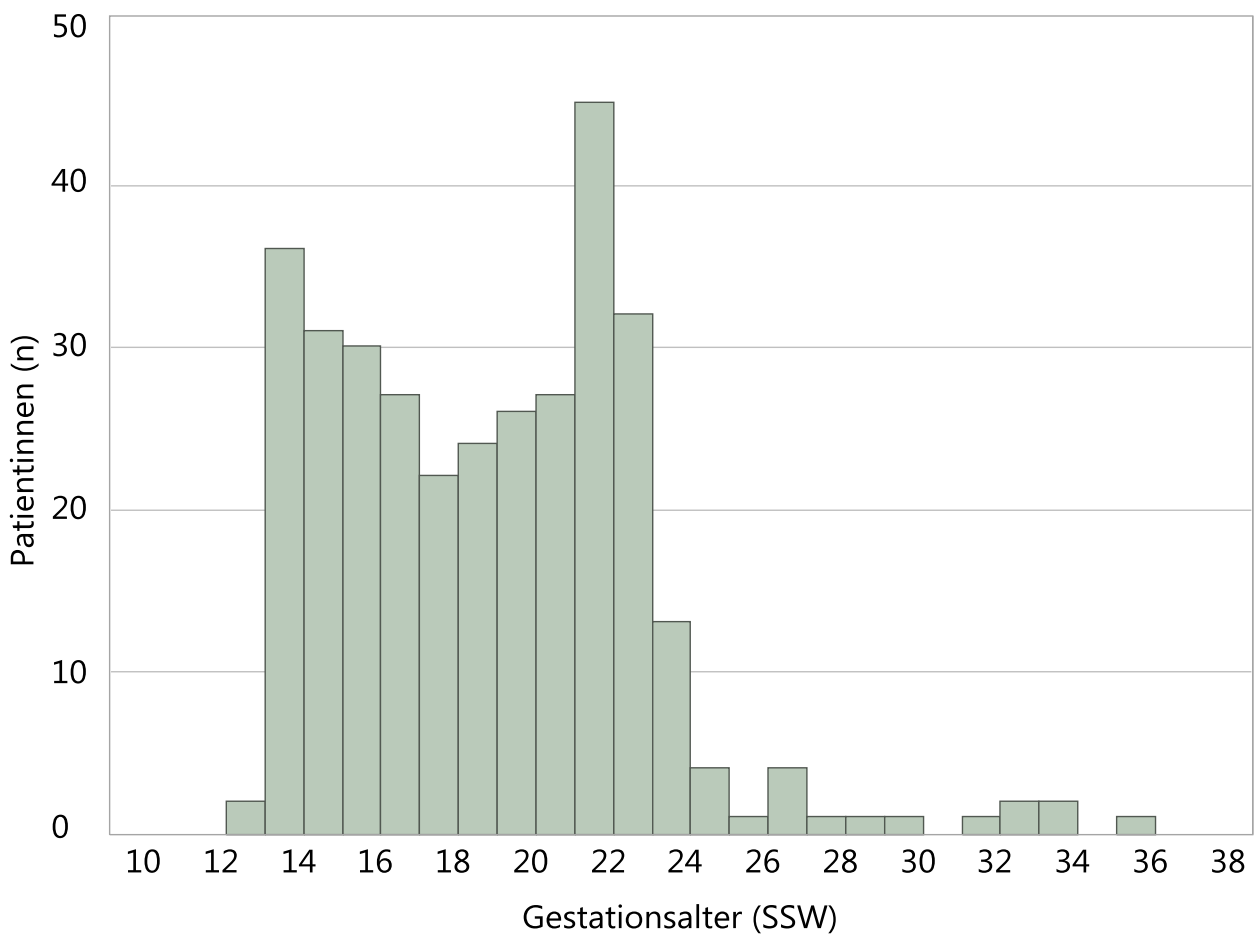
In Abbildung 2 ist die Verteilung des Gestationsalters zum Zeitpunkt des Abbruchs dargestellt. Auf der Abszisse des Histogramms ist das Gestationsalter in Wochen aufgetragen, während die absolute Häufigkeit der Schwangeren auf der Ordinate ablesbar ist. Durch die Balken wird die Anzahl der Frauen dargestellt, deren Schwangerschaften ein Gestationsalter innerhalb des jeweiligen Intervalls aufweisen. Ein Intervall umfasst dabei eine Woche.

In der Arbeit wurden nur Patientinnen im zweiten und dritten Trimenon ausgewertet. Das minimale Gestationsalter betrug daher 12 SSW.

Nach einem steilen Anstieg, wird mit 36 (10,8%) Patientinnen, ein Höhepunkt in SSW 14 erreicht. Nach einem vorübergehenden Abfall bis auf 22 (6,6%)

Patientinnen in Woche 18, kommt es wieder zu einem Anstieg, der in Woche 22 mit 45 (13,5%) Patientinnen seinen Höchstwert erreicht. Danach sinkt die Zahl der Schwangeren auf vier (1,2%) in der 25. Woche.

Insgesamt befanden sich 315 (94,6%) Schwangere im zweiten Trimenon. Das entspricht dem Intervall von zwölf bis 24 SSW im Histogramm. Im dritten Trimenon wurden 18 (5,4%) Schwangerschaften beendet. Der Mittelwert lag bei 18,7 SSW.



**Abbildung 2: Verteilung des Gestationsalters im Studienkollektiv**

### 3.1.1 Fetale Fehlbildungen im Studienkollektiv

Im Studienkollektiv konnten verschiedene Fehlbildungen beobachtet werden (Abbildung 3). Den größten Teil, mit 42,6% (n=142), machten Fehlbildungen im Rahmen einer Aneuploidie aus. Ebenfalls häufig diagnostizierte Fehlbildungsklassen waren Herzfehler (3,6%; 12), nicht immunologischer Hydrops fetalis (5,4%; 18), Neuralrohrdefekt (7,5%; 25), neuromuskuläre oder Skelettfehlbildung (11,4%; 38), Nierenfehlbildung (8,1%; 27) und ZNS-Fehlbildung (8,7%; 29). Andere Fehlbildungen wurden unter sonstige Fehlbildungen (12,6%; 42) zusammengefasst.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten der Fehlbildungsklassen verdeutlicht Abbildung 3. Die Ordinate zeigt die Anzahl der Schwangerschaften, die den einzelnen Fehlbildungsklassen zugeordnet wurden. Zusätzlich ist der prozentuale Anteil jeder Fehlbildungsklasse an der Gesamtheit der ausgewerteten Schwangerschaften angegeben.

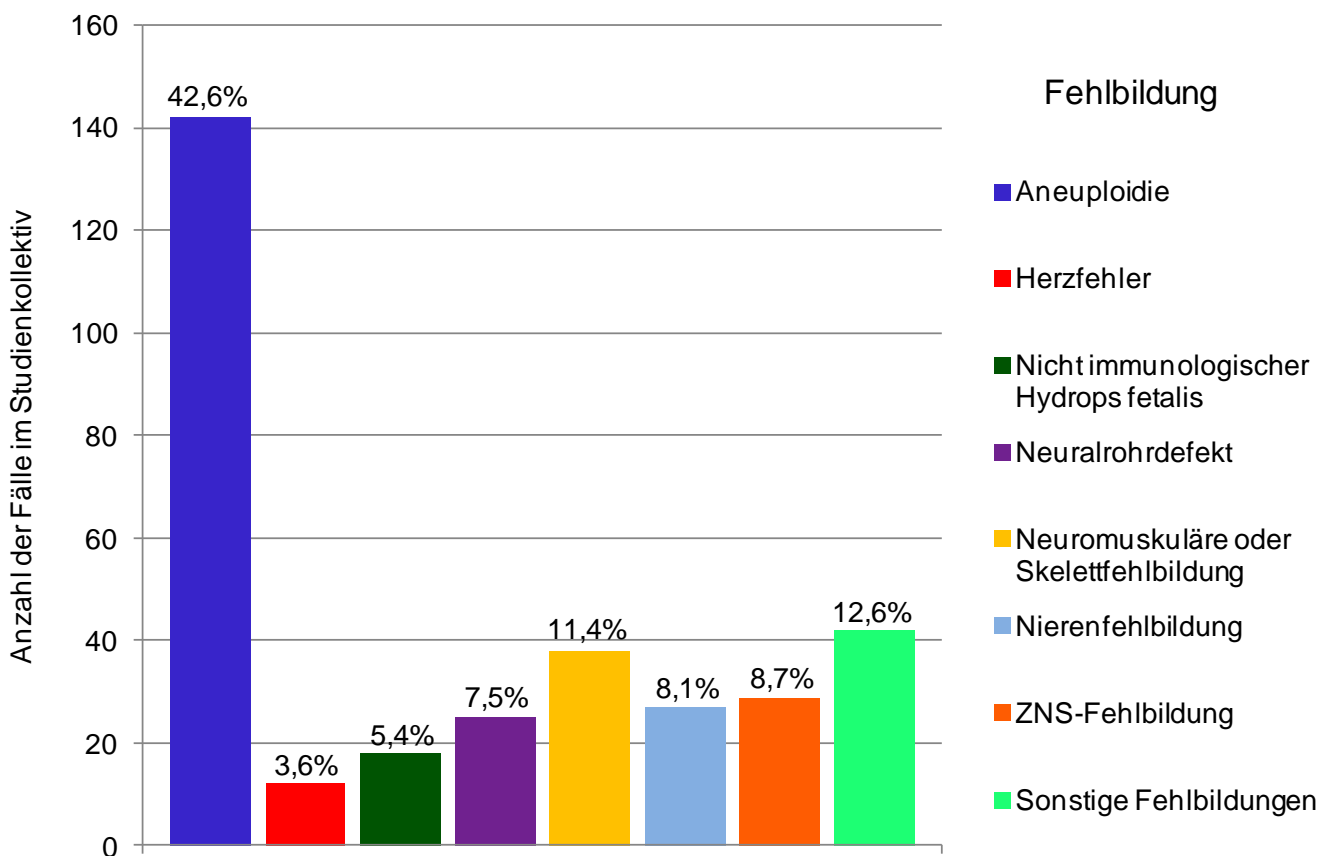


Abbildung 3: Absolute und relative Häufigkeit fetaler Fehlbildungen im Studienkollektiv

### 3.1.2 Eingesetzte Einleitungsprotokolle

Im Studienkollektiv kamen verschiedene Einleitungsprotokolle zum Einsatz (Tabelle 4). Es wurden die Medikamente Misoprostol, Gemeprost und Dinoproston verwendet. Bei 81 (24,3%) Schwangerschaftsabbrüchen wurde zusätzlich Mifepriston eingesetzt. Die übrigen 252 (75,7%) Schwangerschaften wurden ohne Mifepriston beendet.

Insgesamt wurden 242 (72,7%) Schwangerschaften mit Misoprostol abgebrochen, davon 67 unter der Verwendung von Mifepriston. Bei 66 (19,8%) Patientinnen wurde die Schwangerschaft durch Applikation von Gemeprost, bei 25 (7,5%) durch Dinoproston beendet. Bei acht bzw. sechs Schwangerschaften wurde zusätzlich Mifepriston verabreicht.

**Tabelle 4: In der Studie erfasste Einleitungsprotokolle (41)**

<b>Einleitungsprotokoll</b>	<b>Anzahl der Patientinnen</b>	<b>Anteil am Studienkollektiv</b>
Misoprostol insgesamt	242	72,7%
Davon: mit Mifepriston	67	20,1%
ohne Mifepriston	175	52,6%
Gemeprost insgesamt	66	19,8%
Davon: mit Mifepriston	8	2,4%
ohne Mifepriston	58	17,4%
Dinoproston insgesamt	25	7,5
Davon: mit Mifepriston	6	1,8%
ohne Mifepriston	19	5,7%

## 3.2 Einleitungszeiten unterschiedlicher Medikamentenregime

### 3.2.1 Schwangerschaftsabbrüche insgesamt

In Tabelle 5 sind die mittleren Einleitungszeiten des Studienkollektivs dargestellt. Das mittlere Zeitintervall zwischen der ersten Einleitung und der Geburt (Einleitungszeit) betrug für das gesamte Studienkollektiv 22,8 Stunden bei einer Standardabweichung von 24,4 Stunden. Der Median lag bei 16,0 Stunden mit einem zugehörigen 25-75% Quantil von 10,0 – 28,2 Stunden.

Nach einem Zeitintervall von zwölf Stunden waren 123 (36,9%) Schwangerschaften beendet. Bei 190 (57,1%) Patientinnen vergingen zwischen Einleitung und Entbindung maximal 18 Stunden, bei 235 (70,6%) maximal 24 Stunden.

Die mittlere Einleitungszeit der mit Mifepriston behandelten Schwangeren lag bei 15,1 Stunden mit einer Standardabweichung von 11,9 Stunden. Der Median betrug 11,1 Stunden bei einem 25-75% Quantil von 7,0 – 17,8 Stunden. Für die Patientinnen, die kein Mifepriston erhielten, wurde eine mittlere Einleitungszeit von 25,3 Stunden beobachtet. Die zugehörige Standardabweichung lag bei 24,4 Stunden. Der Median betrug 18,0 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 11,0 – 30,0 Stunden.

Ein *Priming* mit Mifepriston verkürzte die mittlere Einleitungszeit um 10,2 Stunden (40,3%) gegenüber einer Behandlung, bei der ausschließlich Prostaglandin-Analoga verwendet wurden. Auch der Median verringerte sich um 6,9 Stunden. Der Unterschied zwischen einer Einleitung mit und ohne Mifepriston ist nach Analyse mit einem t-Test von  $p < 0.001$  signifikant.

**Tabelle 5: Mittlere Einleitungszeiten des gesamten Studienkollektivs**

Einleitungsprotokoll	Anzahl	Einleitungszeit	
		Mittelwert (Standardabweichung)	Median (25- 75% Quantil)
Insgesamt	333	22,8 (22,4)	16,0 (10,0 – 28,2)
mit Mifepriston	81	15,1 (11,9)	11,1 (7,0 – 17,8)
ohne Mifepriston	252	25,3 (24,4)	18,0 (11 – 30)

Unterschied zwischen Einleitung mit versus ohne Mifepriston, t-Test  $p < 0.001$

In Abbildung 4 sind zwei Kurven aufgetragen, durch welche die relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit veranschaulicht wird.

Die grüne Kurve enthält Schwangerschaften, bei welchen Mifepriston verabreicht wurde. Patientinnen die kein Mifepriston erhielten, wurden in der blauen Kurve erfasst. Auf der Abszisse wird die vergangene Zeit seit Beginn der Einleitung in Stunden angegeben. Auf der Ordinate lässt sich ablesen, wie viele Schwangerschaften in Prozent zum jeweiligen Zeitpunkt bereits beendet waren. Bei zwölf, 18 und 24 Stunden wurden Linien eingezogen um Unterschiede bezüglich der Abbruchquoten verschiedener Medikamentenregime zu veranschaulichen.

Das Erscheinungsbild beider Sättigungskurven ähnelt einer Sigmoidfunktion. Nach einem kurzen Zeitintervall von 2,7 bzw. 3,0 Stunden, in dem noch keine Schwangerschaft beendet wurde, steigen beide Verläufe stark an. Diesem Anstieg liegt die hohe Anzahl der in diesem Zeitraum abgebrochenen Schwangerschaften zugrunde. Deutlich wird dieser Sachverhalt bei fünf bis 20 Stunden in der grünen und bei zehn bis 30 Stunden in der blauen Kurve. Nach 20 bzw. 30 Stunden waren fast 80% der Schwangerschaften beendet. In den darauf folgenden Zeitabschnitten wurden weniger Schwangerschaften abgebrochen, was sich in einem flacheren Verlauf der Kurven widerspiegelt.

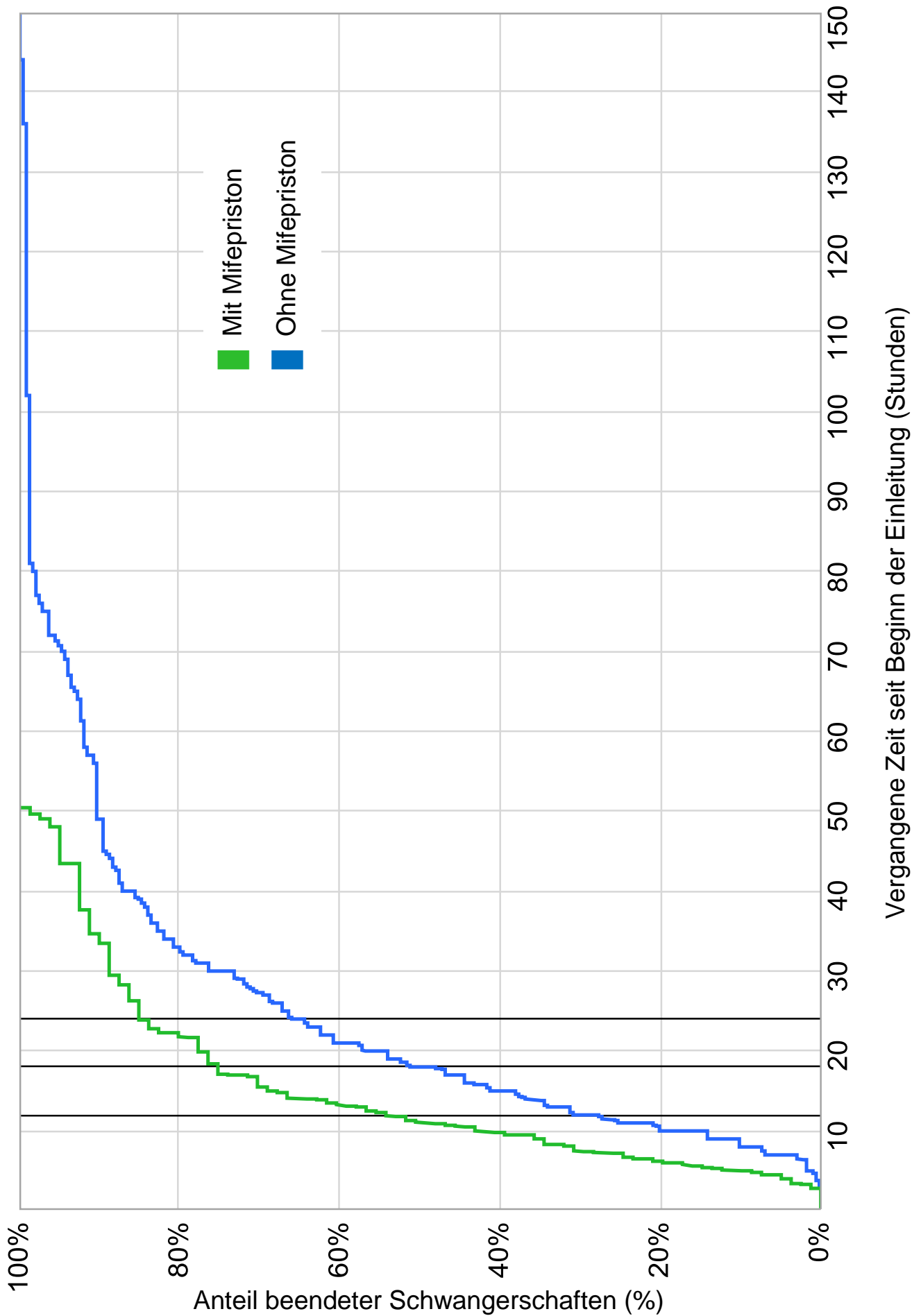


Abbildung 4: Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit im Studienkollektiv mit und ohne Mifepriston



Es fällt auf, dass der Verlauf der Kurve abgebrochener Schwangerschaften mit Mifepriston deutlich steiler ist als der Verlauf der Kurve ohne Mifepriston. So waren nach maximal zwölf Stunden 54,3% (44) der Schwangerschaften beendet, bei welchen Mifepriston eingesetzt wurde. Wurde hingegen auf Mifepriston verzichtet, waren es nur 30,9% (78). Diese Tendenz setzt sich beim Vergleich nach 18 und 24 Stunden fort. Nach maximal 18 Stunden hatten 75,3% (61) der Patientinnen, die Mifepriston erhielten, entbunden. Nach 24 Stunden waren es sogar 85,2% (69). Ohne Mifepriston waren nach 18 Stunden 51,2% (129) und nach 24 Stunden 65,9% (166) der Schwangerschaften beendet. Weiter fällt auf, dass selbst nach 100 Stunden einige Patientinnen, die kein *Priming* mit Mifepriston erhielten, noch nicht entbunden hatten. Ähnlich lange Verläufe waren bei Behandlung mit Mifepriston nicht zu finden.

**Tabelle 6: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle insgesamt**

	<b>Abgebrochene Schwangerschaften</b> <i>Anteil in Prozent (absolute Häufigkeit)</i>	
	Mit Mifepriston	Ohne Mifepriston
Nach 12 Stunden	54,3% (44)	30,9% (78)
Nach 18 Stunden	75,3% (61)	51,2% (129)
Nach 24 Stunden	85,2% (69)	65,9% (166)

### 3.2.2 Schwangerschaftsabbrüche mit Misoprostol

Für die mit Misoprostol beendeten Schwangerschaften wurde eine mittlere Einleitungszeit von 19,7 Stunden ermittelt (siehe Tabelle 7). Die zugehörige Standardabweichung lag bei 19,9 Stunden. Der Median betrug 14,2 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 10,0 – 23,0 Stunden.

Diejenigen Abbrüche, bei welchen ein *Priming* mit Mifepriston erfolgte, verzeichneten eine mittlere Einleitungszeit von 13,6 Stunden bei einer Standardabweichung von 10,3 Stunden. Der Median betrug 10,7 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 6,7 – 15,5 Stunden. Wurden Patientinnen ohne Mifepriston behandelt, wurde eine mittlere Einleitungszeit von 22,0 Stunden ermittelt. Die Standardabweichung betrug 22,1 Stunden. Der Median lag bei 16,0 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 11,0 – 30,0 Stunden.

Bei Schwangerschaftsabbrüchen, die mit Misoprostol eingeleitet wurden, verkürzte sich die mittlere Einleitungszeit um 8,4 (38,2%) Stunden gegenüber einer Behandlung ohne Applikation von Mifepriston. Der Median verringerte sich um 5,3 Stunden. Der Unterschied zwischen einer Einleitung mit und ohne Mifepriston ist nach Analyse mit einem t-Test ( $p < 0.001$ ) signifikant.

**Tabelle 7: Mittlere Einleitungszeiten der mit Misoprostol abgebrochenen Schwangerschaften (41)**

Einleitungsprotokoll	Anzahl	Einleitungszeit	
		Mittelwert (Standardabweichung)	Median (25- 75% Quantil)
Misoprostol	242	19,7 (19,9)	14,2 (10,0 – 23,0)
mit Mifepriston	67	13,6 (10,3)	10,7 (6,7 – 15,5)
ohne Mifepriston	175	22,0 (22,1)	16,0 (11,0 – 30,0)

Unterschied zwischen Einleitung mit Misoprostol mit versus ohne Mifepriston, t-Test  $p < 0.001$

In Abbildung 5 sind nur Schwangerschaftsabbrüche aufgetragen, die mit Misoprostol eingeleitet wurden. Die grüne Kurve erfasst Schwangerschaftsabbrüche, bei welchen Mifepriston verabreicht wurde. Patientinnen die kein Mifepriston erhielten, wurden in der blauen Kurve dargestellt.

Beide Kurven gleichen ihrem jeweiligen Gegenstück in Abbildung 4. Sie beginnen verzögert, da in der Zeit unmittelbar nach der Einleitung noch keine Schwangerschaften beendet wurden. Zu Beginn steigen sie sehr schnell an, um bei 20 bzw. 30 Stunden wieder abzuflachen.

Die große Ähnlichkeit mit den Kurven aus Abbildung 4 ergibt sich zum Teil durch die große Zahl der mit Misoprostol beendeten Schwangerschaften. Mit 75,7% stellen sie einen Großteil der untersuchten Schwangerschaftsabbrüche und haben somit großen Einfluss auf die Gesamtheit.

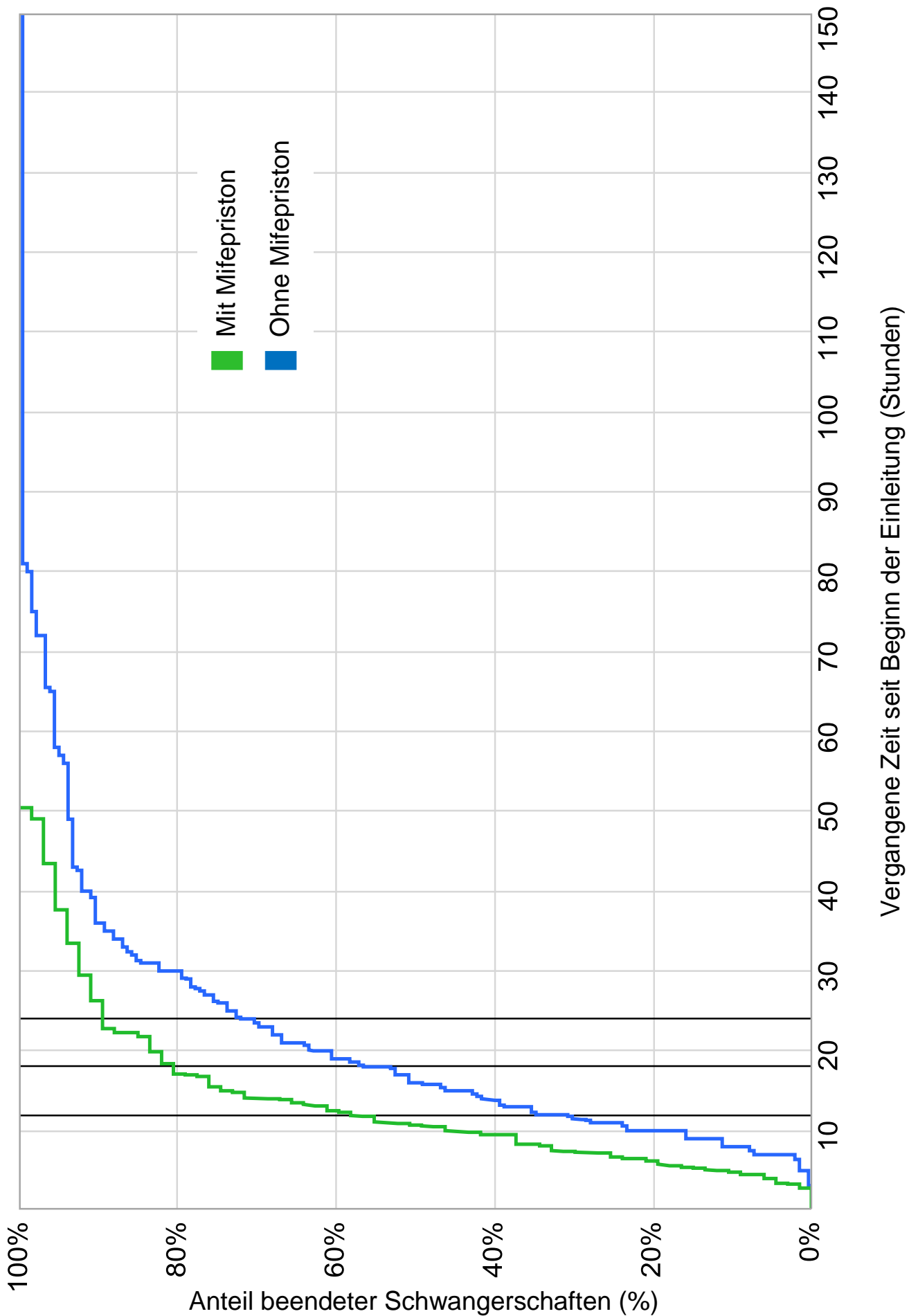


Abbildung 5: Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Misoprostol mit und ohne Mifepriston

Auch bei den mit Hilfe von Misoprostol abgebrochenen Schwangerschaften verläuft die Kurve mit Mifepriston deutlich steiler als die Kurve ohne Mifepriston. Nach maximal zwölf Stunden hatten 58,2% (39) der Schwangeren, die mit Mifepriston behandelt wurden, entbunden. Kam Mifepriston nicht zum Einsatz, waren es nur 34,9% (61). Nach einem Zeitintervall von 18 Stunden waren 80,6% (54) der Schwangerschaften mit Mifepriston und 56,6% (99) der Schwangerschaften ohne Mifepriston beendet. Nach 24 Stunden waren es 89,6% (60) bzw. 72,0% (126).

Vergleicht man die Ergebnisse der mit Misoprostol abgebrochenen Schwangerschaften mit den Daten des gesamten Studienkollektivs (siehe 3.2.1), so zeigt sich für Misoprostol eine deutlich verkürzte Einleitungszeit. Nach allen oben angeführten Zeitintervallen wurden prozentual mehr Schwangerschaften beendet, wenn Misoprostol angewandt wurde. Das gilt sowohl für Patientinnen, welche mit Mifepriston als auch für Patientinnen, die ohne Mifepriston behandelt wurden.

**Tabelle 8: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Misoprostol**

	<b>Abgebrochene Schwangerschaften</b> <i>Anteil in Prozent (absolute Häufigkeit)</i>	
	Mit Mifepriston	Ohne Mifepriston
Nach 12 Stunden	58,2% (39)	34,9% (61)
Nach 18 Stunden	80,6% (54)	56,6% (99)
Nach 24 Stunden	89,6% (60)	72,0% (126).

### 3.2.3 Schwangerschaftsabbrüche mit Gemeprost

Als mittlere Einleitungszeit für mit Gemeprost behandelte Patientinnen wurden 22,1 Stunden ermittelt (siehe Tabelle 9). Die zugehörige Standardabweichung betrug 17,4 Stunden. Der Median lag bei 17,7 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 11,0 – 30,0 Stunden.

Für Patientinnen, die mit Mifepriston behandelt wurden, wurde eine mittlere Einleitungszeit von 11,4 Stunden erfasst. Die Standardabweichung betrug 6,5 Stunden. Der Median lag bei 10,1 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 6,0 – 15,0 Stunden. Erhielten Schwangere kein *Priming* mit Mifepriston, wurde eine mittlere Einleitungszeit von 23,6 Stunden bei einer Standardabweichung von 17,9 Stunden ermittelt. Der Median betrug 19,9 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 11,0 – 30,0 Stunden.

Durch Applikation von Mifepriston verkürzte sich die mittlere Einleitungszeit um 12,2 (51,7%) Stunden. Der Median verringerte sich um 9,8 Stunden. Der Unterschied zwischen einer Einleitung mit und ohne Mifepriston ist nach Analyse mit einem t-Test ( $p=0.001$ ) signifikant.

**Tabelle 9: Mittlere Einleitungszeiten der mit Gemeprost abgebrochenen Schwangerschaften (41)**

Einleitungsprotokoll	Anzahl	Einleitungszeit	
		Mittelwert (Standardabweichung)	Median (25- 75% Quantil)
Gemeprost	66	22,1 (17,4)	17,7 (11,0 – 30,0)
mit Mifepriston	8	11,4 (6,5)	10,1 (6,0 -15,0)
ohne Mifepriston	58	23,6 (17,9)	19,9 (11,0 -30,0)

Unterschied zwischen Einleitung mit Gemeprost mit versus ohne Mifepriston, t-Test  $p=0.001$

In Abbildung 6 werden mit Gemeprostat eingeleitete Schwangerschaften dargestellt. Veranschaulicht werden soll hierbei die relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit. Für die grüne Kurve wurden Schwangerschaften ausgewertet, bei welchen Mifepriston verabreicht wurde. Diejenigen Abbrüche, bei welchen auf ein *Priming* mit Mifepriston verzichtet wurde, sind in der blauen Kurve erfasst.

In Abbildung 6 zeigt sich ein ähnlicher Verlauf wie in den bereits beschriebenen Abbildungen in 3.2.1 und 3.2.2. Im Bereich des steilen Anstieges bei fünf bis 25 bzw. fünf bis 40 Stunden verlaufen die Kurven jedoch sehr viel geradliniger.

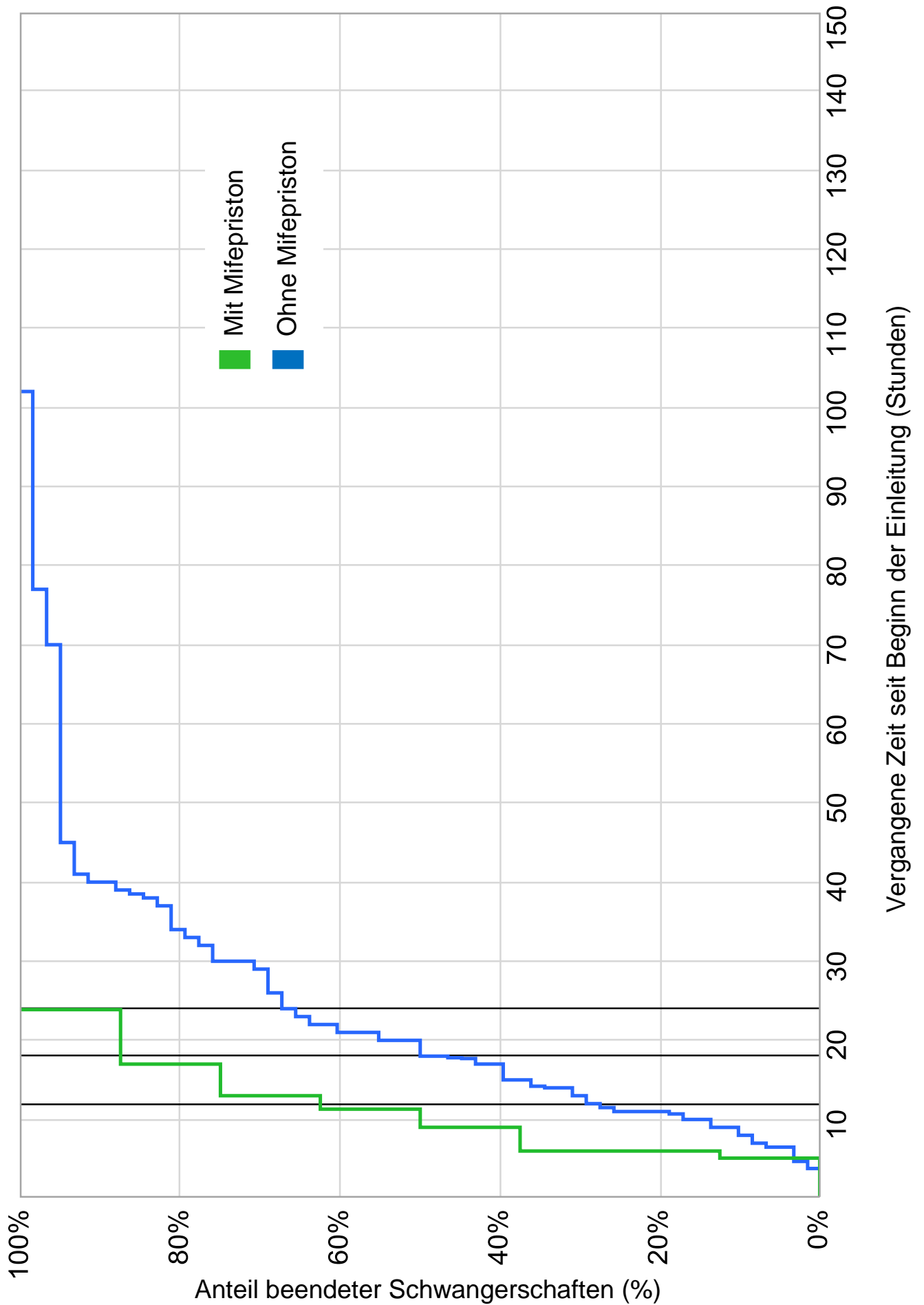


Abbildung 6: Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Gemeprostat mit und ohne Mifepriston



Wenn zusätzlich zu Gemeprost Mifepriston eingesetzt wurde, waren nach zwölf Stunden 62,5% (5) der Schwangerschaften beendet. Ohne Mifepriston waren es nur 29,3% (17). Nach einem Zeitintervall von 18 Stunden, hatten 87,5% (7) der Schwangeren, die Mifepriston erhielten und 50,0% (29) derer, die ohne Mifepriston behandelt wurden, entbunden. Nach 24 Stunden waren alle (8) Schwangerschaften, bei welchen Gemeprost kombiniert mit Mifepriston eingesetzt wurde, beendet. Ohne Mifepriston waren zu diesem Zeitpunkt 67,2% (39) der Abbrüche abgeschlossen.

**Tabelle 10: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Gemeprost**

	<b>Abgebrochene Schwangerschaften</b> <i>Anteil in Prozent (absolute Häufigkeit)</i>	
	Mit Mifepriston	Ohne Mifepriston
Nach 12 Stunden	62,5% (5)	29,3% (17)
Nach 18 Stunden	87,5% (7)	50,0% (29)
Nach 24 Stunden	100,0% (8)	67,2% (39)

### 3.2.4 Schwangerschaftsabbrüche mit Dinoproston

Die mittlere Einleitungszeit der mit Dinoproston beendeten Schwangerschaftsabbrüche betrug 55,5 Stunden bei einer Standardabweichung von 31,1 Stunden. Der Median lag bei 49,0 Stunden mit einem zugehörigen 25-75% Quantil von 32,0 – 69,0 Stunden.

Als mittlere Einleitungszeit, für Patientinnen die ein *Priming* mit Mifepriston erhielten, wurden 37,6 Stunden ermittelt (siehe Tabelle 11). Die zugehörige Standardabweichung lag bei 11,3 Stunden. Der Median betrug 39,1 Stunden mit einem 25-75% Quantil von 28,3 – 48,1 Stunden. Bei Schwangeren die ausschließlich Dinoproston erhielten, lag die mittlere Einleitungszeit bei 61,1 Stunden mit einer Standardabweichung von 33,4 Stunden. Der Median betrug 61,3 Stunden, das zugehörige 25-75% Quantil 32,0 – 71,3 Stunden.

Das *Priming* mit Mifepriston verkürzte die mittlere Einleitungszeit um 23,5 (38,5%) Stunden gegenüber einer Behandlung mit Dinoproston als *Singleagent*. Auch der Median verringerte sich um 22,2 Stunden. Der Unterschied zwischen einer Einleitung mit und ohne Mifepriston ist nach Analyse mit einem t-Test von  $p=0.015$  signifikant.

**Tabelle 11: Mittlere Einleitungszeiten der mit Dinoproston abgebrochenen Schwangerschaften (41)**

Einleitungsprotokoll	Anzahl	Einleitungszeit	
		Mittelwert (Standardabweichung)	Median (25- 75% Quantil)
Dinoproston	25	55,5 (31,1)	49,0 (32,0 – 69,0)
mit Mifepriston	6	37,6 (11,3)	39,1 (28,3 – 48,1)
ohne Mifepriston	19	61,1 (33,4)	61,3 (32,0 – 71,3)

Unterschied zwischen Einleitung mit Dinoproston mit versus ohne Mifepriston, t-Test  $p=0.015$

Für Abbildung 7 wurden nur Schwangerschaftsabbrüche ausgewertet, deren Einleitung mit Dinoproston erfolgte. Bei den in der grünen Kurve enthaltenen Schwangerschaften wurde zusätzlich Mifepriston verabreicht. Patientinnen welche kein Mifepriston erhielten wurden in der blauen Kurve erfasst.

Die Kurven für Dinoproston unterscheiden sich deutlich von den bisher gezeigten. Sie beginnen erst bei 17 bzw. 22 Stunden, da zuvor keine Abbrüche erfolgt sind. Zudem sind die Verläufe anfänglich flacher, was veranschaulicht, dass zu Beginn nur wenige Schwangerschaftsabbrüche abgeschlossen wurden. Beides steht im Gegensatz zu den gezeigten Abbildungen in 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3. Analog hingegen scheint auch hier die Kurve der Einleitungen mit Mifepriston steiler zu verlaufen als die Kurve der Abbrüche ohne Mifepriston.

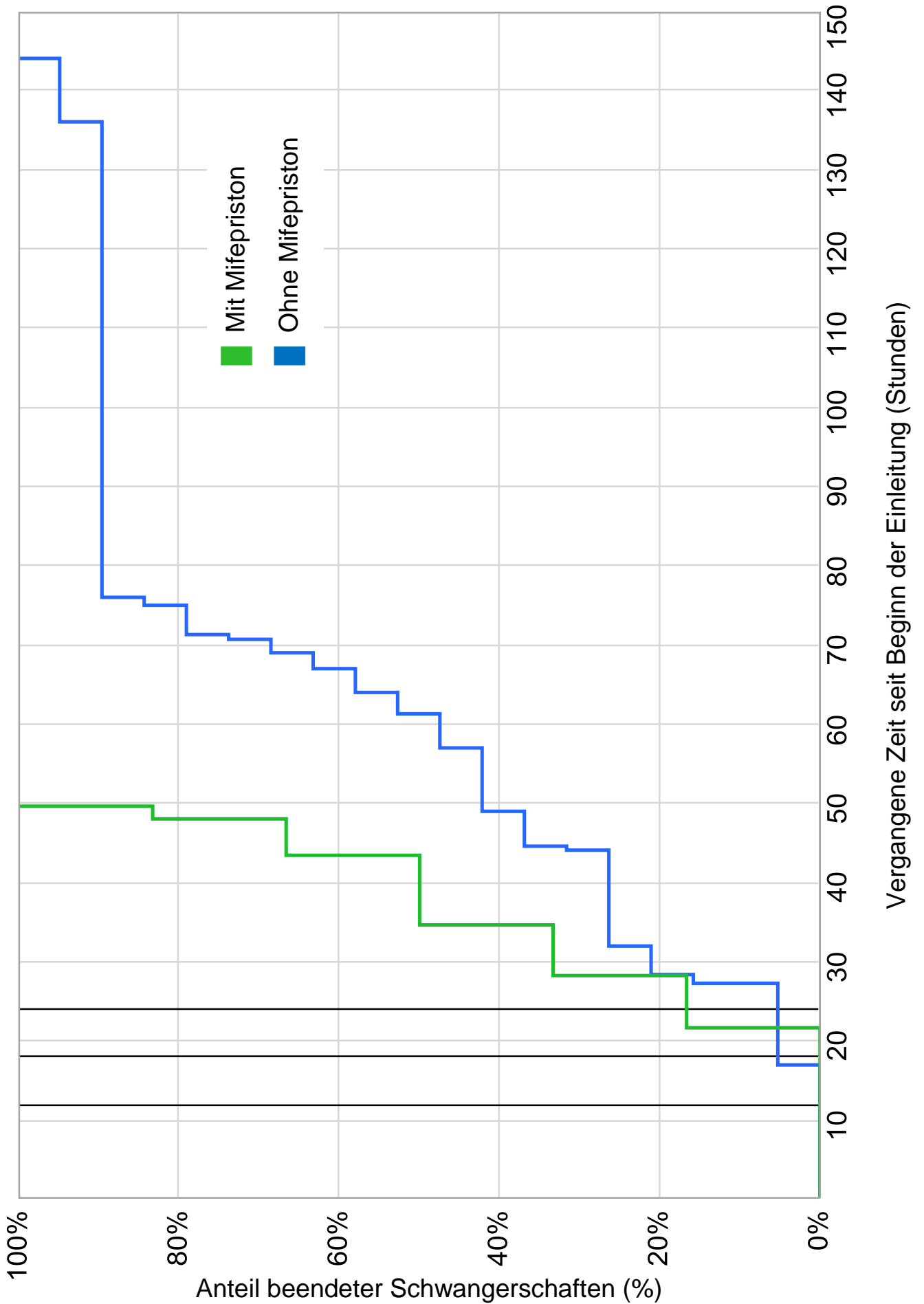


Abbildung 7: Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Dinoproston mit und ohne Mifepriston

Bei Verwendung von Dinoproston war nach zwölf Stunden sowohl mit als auch ohne Mifepriston keine Schwangerschaft beendet. Nach 24 Stunden hatte jeweils eine Patientin entbunden. Erst nach 48 Stunden waren 66,7% (4) der Schwangerschaften mit Mifepriston und 36,8% (7) der Schwangerschaften ohne Mifepriston beendet.

**Tabelle 12: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Dinoproston**

	<b>Abgebrochene Schwangerschaften</b> <i>Anteil in Prozent (absolute Häufigkeit)</i>	
	Mit Mifepriston	Ohne Mifepriston
Nach 12 Stunden	0,0% (0)	0,0% (0)
Nach 18 Stunden	0,0% (0)	5,3% (1)
Nach 24 Stunden	16,7% (1)	5,3% (1)
<i>Nach 48 Stunden</i>	<i>66,7% (4)</i>	<i>36,8% (7)</i>

### **3.3 Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit**

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der uni- und multivariaten Regressionsanalysen zur Bestimmung der signifikanten Einflussgrößen auf die Einleitungszeit aufgezeigt.

Signifikant verkürzt wurde die Einleitungszeit durch die Anwendung von Mifepriston und den Zustand nach vorangegangener Entbindung ohne Sectio caesarea. Die Anwendung von Dinoproston hingegen führte zu einer signifikanten Verlängerung der Einleitung.

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse wurde eine signifikant verlängerte Einleitungszeit für Patientinnen mit Zustand nach Sectio caesarea gefunden. Für ein niedriges Gestationsalter zeigte sich eine signifikant verkürzte Einleitungszeit. Innerhalb der multivariaten Regressionsanalyse waren diese Zusammenhänge jedoch nicht signifikant.

**Tabelle 13: Uni- und multivariate Regressionsanalyse zur Bestimmung der signifikanten Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit (41)**

Parameter	Einleitungszeit			
	Univariate Regressionsanalyse		Multivariate Regressionsanalyse	
	OR (95% KI)	p	OR (95% KI)	p
Alter (Jahren)	-0,097 (-0,508 – 0,313)	0,641		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,261 (-0,275 – 0,797)	0,339		
Gestationsalter (SSW)	0,918 (0,318 – 1,519)	0,003	0,386 (-0,162 - 0,935)	0,167
Gravidität (n)	-1,184 (-3,059 – 0,690)	0,215		
Parität (n)	-1,336 (-3,908 – 1,236)	0,308		
Geburtshilfliche Anamnese				
<i>Erstgebärend</i>	1			
<i>Z.n. Sectio</i>	11,748 (4,539 – 18,957)	0,001	-4,685 (-13,112 - 3,741)	0,275
<i>Z.n. Entbindung(en) ohne Sectio</i>	-8,582 (-13,695 – -3,469)	0,001	-8,622 (-13,338 - -3,906)	<0,001
Mifepriston vor Einleitung				
<i>Nein</i>				
<i>Ja</i>	-10,183 (-4,643 – -15,723)	<0,001	-10,052 (-15,029 - -5,074)	<0,001
Medikamentenregime				
<i>Misoprostol</i>	1			
<i>Gemeprost</i>	2,466 (-3,124 – 8,056)	0,386		
<i>Dinoproston</i>	35,815 (27,359 – 44,272)	<0,001	33,421 (22,546 - 44,296)	<0,001

Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$

In Tabelle 14 werden die Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regression zur Prädiktion einer Entbindung innerhalb von zwölf Stunden dargestellt.

Auch für eine Entbindung innerhalb von zwölf Stunden war die Behandlung mit Mifepriston ein signifikanter Einflussparameter. Ebenfalls signifikanten Einfluss hatten das Gestationsalter und der Zustand nach Entbindung ohne vorangegangene Sectio caesarea.

**Tabelle 14: Univariate und multivariate logistische Regression zur Prädiktion einer Entbindung innerhalb von 12 Stunden nach der ersten Einleitung (41)**

Parameter	Entbindung innerhalb von 12 Stunden nach erster Einleitung			
	Univariate logistische Regressionsanalyse		Multivariate logistische Regressionsanalyse	
	OR (95% KI)	p	OR (95% KI)	p
Alter (Jahren)	1,049 (1,009 - 1,090)	0,017	1,009 (0,962 - 1,057)	0,717
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,955 (0,906 - 1,007)	0,086		
Gestationsalter (SSW)	0,885 (0,830 - 0,943)	<0,001	0,886 (0,824 - 0,952)	0,001
Gravidität (n)	1,340 (1,123 - 1,599)	0,001	0,961 (0,707 - 1,305)	0,797
Parität (n)	1,561 (1,216 - 2,005)	<0,001	1,314 (0,896 - 1,928)	0,162
Geburtshilfliche Anamnese				
<i>Erstgebärend</i>		1		
<i>Z.n. Sectio</i>	0,738 (0,304 - 1,790)	0,502		
<i>Z.n. Entbindung(en) ohne Sectio</i>	4,147 (2,399 - 7,170)	<0,001	4,875 (2,745 - 8,658)	<0,001
Mifepriston vor Einleitung				
<i>Nein</i>		1		
<i>Ja</i>	2,653 (1,589 - 4,428)	<0,001	3,198 (1,788 - 5,722)	<0,001
Medikamentenregime				
<i>Misoprostol</i>		1		
<i>Gemeprost</i>	0,710 (0,401 - 1,258)	0,241		
<i>Dinoproston</i>		0	0,998	

Signifikanzniveau  $p \leq 0,05$



## 4 Diskussion

### 4.1 Einfluss von Mifepriston auf die Einleitungszeit

#### 4.1.1 Effektivität des *Primings* mit Mifepriston

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine signifikante Verkürzung der Zeit zwischen Einleitung und Entbindung durch den zusätzlichen Einsatz von Mifepriston zu Prostaglandinderivaten festgestellt werden. Als Prostaglandine kamen Misoprostol, Gemeprost und Dinoprost zum Einsatz.

Unabhängig von der Wahl des Prostaglandinderivats, konnte die Einleitungszeit durch eine Vorbehandlung mit Mifepriston um durchschnittlich mehr als zehn Stunden verkürzt werden. Wurden Schwangerschaften allein mit Prostaglandinen beendet, betrug die mittlere Einleitungszeit 25,3 Stunden. Patientinnen, welche vorab mit Mifepriston behandelt wurden, hatten im Mittel nach 15,1 Stunden entbunden.

Der beschleunigende Einfluss Mifepristons zeigt sich auch beim Vergleich der Patientengruppen hinsichtlich abgebrochener Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle. Von den Patientinnen, welche kein Mifepriston erhielten, hatten nach zwölf Stunden 30,9% (n=78), nach 18 Stunden 51,2% (n=129) und nach 24 Stunden 65,9% (n=166) entbunden. In der Patientengruppe, die mit Mifepriston eingeleitet wurde, waren in jedem überprüften Zeitintervall prozentual deutlich mehr Schwangerschaften beendet. So hatten nach zwölf Stunden 54,3% nach 18 Stunden 75,3% und nach 24 Stunden 85,2% der Patientinnen entbunden.

Im Folgenden werden einige Studien diskutiert und mit den Ergebnissen dieser Arbeit verglichen. In den Studien werden, wenn nicht im Einzelnen anders erwähnt, Studienkollektive ausgewertet, welche sich aus Schwangerschaften im zweiten oder dritten Trimenon zusammensetzen.

Die Ergebnisse dieser Dissertation decken sich mit den Erkenntnissen einer Studie von Rodger et al. Die Arbeitsgruppe stellte in einer doppelblinden randomisierten Studie eine um neun Stunden verkürzte Einleitungszeit bei

Verwendung von Mifepriston fest. Das Studienkollektiv umfasste 100 Schwangere, die sich in der 12. bis 18. SSW befanden. Ihnen wurden entweder 600 mg Mifepriston oder ein Placebo verabreicht. Nach einem Zeitintervall von 36 Stunden wurde mit der Einleitung durch Gemeprost begonnen. In der Mifepriston Gruppe lag die Einleitungszeit bei durchschnittlich 6,8 Stunden und in der Placebogruppe bei durchschnittlich 15,8 Stunden. Darüber hinaus benötigten Frauen, die mit Mifepriston vorbehandelt wurden, signifikant weniger Gemeprost Applikationen und gaben signifikant weniger Schmerzen an als Frauen, die das Placebo erhielten (15).

Während eine Verkürzung der Einleitungszeit durch *Priming* mit Mifepriston in beiden Arbeiten festgestellt wurde, fallen Unterschiede bezüglich der Dauer der Einleitungszeit auf. In der vorliegenden Dissertation wurden sowohl für Abbrüche mit als auch ohne Mifepriston deutlich längere Einleitungszeiten ermittelt als Rodger et al. in ihrer Studie angeben. Eine mögliche Erklärung stellt das im Studienkollektiv der Dissertation höhere Gestationsalter dar (siehe 4.4.1).

Eine Studie von Thong et al. verglich drei verschiedene Einleitungsregime bezüglich ihrer mittleren Einleitungszeit. Zum Einsatz kamen die Kombinationen Mifepriston mit Gemeprost sowie der osmotische Zervixdilator Dilapan mit Gemeprost. Patientinnen der Kontrollgruppe wurden ausschließlich mit Gemeprost behandelt. Mit durchschnittlich 6,6 Stunden Einleitungszeit stellte sich die Kombination aus Mifepriston und Gemeprost als signifikant effektiver dar als die beiden anderen Regime, in welchen die Einleitung neun Stunden länger dauerte. Mit Gemeprost betrug die durchschnittliche Einleitungszeit 15,7 Stunden, mit Gemeprost und Dilapan 15,6 Stunden. Trotz einer nachweisbaren Dilatation der Zervix durch Dilapan, konnte im Gegensatz zu Mifepriston keine signifikante Verkürzung der Einleitungszeit gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Dies veranlasste Thong et al. zur Annahme, dass nicht der Effekt der zervikalen Dilatation, sondern die Verstärkung der Sensitivität des Myometriums für Prostaglandine durch Mifepriston den maßgeblichen Grund für dessen Wirkung darstellt. Gastroduodenale Nebenwirkungen wie Diarrhö und

Erbrechen waren in der Mifepriston-Gruppe seltener als in den beiden anderen Gruppen (40).

Immer häufiger wird statt Gemeprost das Prostaglandinderivat Misoprostol zur Einleitung des induzierten Schwangerschaftsabbruchs eingesetzt. Neuere Studien untersuchten Misoprostol auch in Kombination mit Mifepriston.

Kapp et al. konnten im Rahmen eines Misoprostol-Regimes eine signifikante Verkürzung der Einleitungszeit, durch Vorbehandlung mit Mifepriston, feststellen. Das verwendete Einleitungsregime beinhaltete 200 mg Mifepriston oder Placebo 20 bis 24 Stunden vor der Weheninduktion mit buccal appliziertem Misoprostol. In der Kontrollgruppe dauerte die Einleitung durchschnittlich 18 Stunden, während sie bei den Patientinnen die Mifepriston erhielten im Mittel nach zehn Stunden beendet war. Beim Vergleich der Mifepriston- und Placebo-Gruppe zogen Kapp et al. über die Einleitungszeit hinaus noch weitere Kriterien heran. So protokollierten sie die Rate der plazentaren Rückstände (3,1% gegenüber 6,3%), die Dauer des Klinikaufenthalts (0,66 Tage gegenüber 0,8 Tagen) und den Bedarf an Schmerzmitteln (27,2 mg gegenüber 39,3 mg Morphin). Nebenwirkungen kamen in beiden Gruppen vergleichbar häufig vor. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurden durch Kapp et al. nur Schwangerschaften nach Fetozid untersucht (22).

Ngoc et al. verwendeten ebenfalls ein Regime aus buccal appliziertem Misoprostol, dem eine Behandlung mit Mifepriston oder einem Placebo vorausging. Konträr zur vorliegenden Dissertation sowie den oben erwähnten Studien, untersuchten sie nicht die Zeit bis zur Ausstoßung des Fötus, sondern bis zur kompletten uterinen Evakuierung. In ihrer randomisierten Studie stellten sie fest, dass diese in der Mifepriston-Gruppe mit 8,1 Stunden signifikant kürzer war als in der Placebo-Gruppe mit 10,6 Stunden. Untersucht wurde außerdem, bei wie vielen Patientinnen nach 15 Stunden eine komplette uterine Evakuierung erreicht werden konnte. Eine Vorbehandlung mit Mifepriston erhöhte die Chancen um mehr als das Doppelte von 36.9% auf 79.8%.

Bezüglich der Nebenwirkungsprofile unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant (42).

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass unabhängig von der Wahl des Prostaglandinderivats eine Verkürzung der Einleitungszeit durch die Vorbehandlung mit Mifepriston erreicht werden kann. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen früherer Arbeiten (15, 22, 40, 42). In einigen Studien wurde zudem festgestellt, dass weniger Prostaglandine und Schmerzmittel benötigt werden und weniger Nebenwirkungen auftreten, wenn Mifepriston eingesetzt wird (15, 40).

#### **4.1.2 Zeitintervall zwischen Applikation und Einleitung**

Als entscheidender Faktor für die Effektivität Mifepristons hat sich der Zeitpunkt der Applikation erwiesen. In dieser Arbeit wurde Mifepriston 24 bis 48 Stunden vor der Einleitung mit Prostaglandinderivaten appliziert.

Bereits 1988 untersuchten Swahn et al. in einer Studie die Wirkung Mifepristons auf die Kontraktilität des Uterus bei Schwangeren im ersten Trimenon. Zweimal täglich erhielten die Patientinnen 25 mg Mifepriston und wurden je nach Gruppe 24, 36, 48 und 72 Stunden später mit einem Prostaglandin behandelt. Bereits in der 24-Stunden-Gruppe konnte gegenüber der Kontrollgruppe, die kein Mifepriston erhalten hatte, ein deutlich stärkeres Ansprechen auf das Prostaglandin-Analogon verzeichnet werden. Die Verlängerung des Intervalls auf 36 und 48 Stunden erhöhte die Sensitivität für das Prostaglandin weiter, der Unterschied war allerdings nicht signifikant. In der Gruppe, die nach 72-Stunden behandelt wurde, konnte kein Vorteil gegenüber den zwei zuvor genannten Zeitintervallen verzeichnet werden (43).

Urquhart et al. untersuchten ebenfalls ein Regime aus Mifepriston und Prostaglandinen, zwischen deren Applikation sie 24, 36 und 48 Stunden verstreichen ließen. Ihr Studienkollektiv bestand aus Schwangerschaften im zweiten Trimenon. Sie konnten keinen signifikanten Unterschied in der

Einleitungszeit zwischen den drei Gruppen feststellten. Blutungen traten bei keiner der Gruppen vor Applikation der Prostaglandine auf, woraus Urquhart et al. ableiteten, dass Mifepriston sicher vor der stationären Aufnahme angewandt werden kann (44).

Zu den am häufigsten angewendeten Intervallen zwischen dem *Priming* mit Mifepriston und dem Beginn der Einleitung gehören 36-48 und 12-24 Stunden.

In einer Metaanalyse von 2013 verglichen Shaw et al. diese zwei Intervalle im Rahmen eines Mifepriston-Misoprostol-Regimes bezüglich ihrer Einleitungszeit. Für das 12-24 Stunden Intervall stellten sie lediglich eine Verlängerung der Einleitungszeit von ein bis zwei Stunden gegenüber dem 36-48 Stunden Intervall fest. Allerdings wiesen sie auch nach, dass die durchschnittliche Gesamtabortzeit von der Applikation Mifepristons bis zur Geburt in der 36-48 Stunden Gruppe mindestens 18 Stunden länger dauerte. Aus ihrer Analyse folgerten die Autoren, dass eine Verkürzung der Mifepriston-Misoprostol-Intervalls auf 12-24 Stunden die Sicherheit und Effektivität eines Schwangerschaftsabbruchs im zweiten Trimenon nicht einschränkt (45).

Aus dieser Erkenntnis ergibt sich die Frage, ob jenes Intervall noch weiter verkürzt werden kann.

In einer randomisierten Studie verglichen Chai et al. die durchschnittlichen Einleitungszeiten zweier Gruppen, deren Patientinnen mit Mifepriston und Misoprostol behandelt wurden. Eine Gruppe erhielt Mifepriston 36-38 Stunden vor der Einleitung, die andere wurde gleichzeitig mit Mifepriston und Misoprostol behandelt. Die simultane Applikation beider Medikamente erwies sich mit zehn Stunden gegenüber 4,9 Stunden mittlerer Einleitungszeit als signifikant weniger effektiv als das Regime mit Intervall zwischen *Priming* und Einleitung. Nebenwirkungen wie Fieber und Schüttelfrost waren in der Gruppe ohne Intervall signifikant häufiger vertreten (46).

Nach aktueller Studienlage kann das Intervall zwischen dem *Priming* mit Mifepriston und der Einleitung ohne signifikante Verringerung der Wirkung von 36-48 auf 12-24 Stunden reduziert werden (45). Dadurch kann die

Gesamtabbruchsdauer effektiv verkürzt und die Varianz der Abbruchsdauer besser eingegrenzt werden. Die Applikation Mifepristons zum Einleitungsbeginn scheint einer Vorbehandlung deutlich unterlegen zu sein (46).

#### **4.1.3 Bestimmung der niedrigsten effektiven Mifepristondosis**

Ziel jeder medikamentösen Therapie ist es, die Dosis so zu wählen, dass der gewünschte Effekt verbunden mit den geringstmöglichen Nebenwirkungen eintritt. Trotz der geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen Mifepristons sollte aus therapeutischer sowie ökonomischer Sicht versucht werden, die niedrigste effektive Dosis zu finden.

In einer 70 Patientinnen umfassenden randomisierten Studie untersuchten Webster et al. zwei sich in der Dosis unterscheidende Mifepriston-Misoprostol-Regime. Das *Priming* erfolgte entweder mit 200 mg oder mit 600 mg Mifepriston 36-48 Stunden vor der Einleitung mit Misoprostol. Zwischen den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einleitungszeit, dem Bedarf an Schmerzmitteln oder der Nebenwirkungen (47).

Ein Grund für die limitierte Wirkungssteigerung trotz Dosiserhöhung könnte in der Pharmakokinetik des Mifepristons liegen. Heikinheimo et al. untersuchten in einer Studie die Plasmakonzentration von Mifepriston über einen Zeitraum von 48 Stunden. Verabreicht wurde eine orale Einzeldosis von 100, 400, 600 oder 800 mg Mifepriston. Nach einer Stunde wurden maximale Plasmakonzentrationen zwischen 2,0 und 2,5 µg/ml erreicht. Die Plasmakonzentration wurde nicht signifikant durch die applizierte Dosis beeinflusst und bewegte sich über 48 Stunden im selben Rahmen. Die Halbwertszeit lag bei mindestens 27 Stunden (48).

Eine Dosis von 200 mg Mifepriston scheint bezüglich ihrer Wirkung gleichwertig zu einer 600 mg Dosis zu sein und sollte aus therapeutischer wie ökonomischer Sicht vorgezogen werden.

#### 4.1.4 Schlussfolgerung

In der Dissertation konnte gezeigt werden, dass die Einleitungszeit durch den Einsatz von Mifepriston im zweiten und dritten Trimenon, unabhängig von der Wahl des Prostaglandinderivats, signifikant verkürzt werden kann. Dieses Erkenntnis deckt sich mit den Ergebnissen früherer Arbeiten, in welchen auch festgestellt wurde, dass weniger Prostaglandine und Schmerzmittel benötigt werden und weniger Nebenwirkungen auftreten, wenn mit Mifepriston vorbehandelt wird (15, 22, 40, 42).

Nach aktueller Studienlage kann das Intervall zwischen dem *Priming* mit Mifepriston und der Einleitung ohne maßgeblichen Wirkverlust auf zwölf bis 24 Stunden reduziert werden (45). Im klinischen Setting kann somit die Gesamtabbruchsdauer effektiv verkürzt und die Varianz der möglichen Abbruchsdauer am stärksten eingegrenzt werden.

Weiter scheint eine Dosis von 200 mg Mifepriston bezüglich ihrer Wirkung gleichwertig zu einer 600 mg Dosis zu sein und ist dieser somit aus therapeutischer sowie ökonomischer Sicht vorzuziehen (47).

## 4.2 Vergleich von Regimen auf Basis von Prostaglandinderivaten

### 4.2.1 Vergleich verschiedener Prostaglandin-Analoga

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Unterschied zwischen der im Rahmen verschiedener Prostaglandin-Regime benötigten Einleitungszeiten gezeigt werden. So war das Zeitintervall zwischen der ersten Prostaglandin-Applikation und der Geburt unter Verwendung von Misoprostol am kürzesten. Wurde Misoprostol als *Singleagent*, also ohne Mifepriston, eingesetzt, betrug die mittlere Einleitungszeit 22,0 Stunden. Als wirksam, aber nicht ganz so effektiv, stellte sich die Verwendung von Gemeprost dar, durch die eine mittlere Einleitungszeit von 23,6 Stunden erreicht werden konnte. Dinoproston als *Singleagent* war mit einer durchschnittlichen Einleitungszeit von 61,1 Stunden wenig effektiv.

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch bei der Betrachtung abgeschlossener Schwangerschaftsabbrüche innerhalb zwölf, 18 und 24 Stunden nach Einleitungsbeginn. Auch hier zeichnete sich Misoprostol, noch vor Gemeprost, als effektivstes Prostaglandin ab. Mit Dinoproston hingegen wurden in jedem Zeitraum deutlich weniger Schwangerschaften beendet. Innerhalb der ersten zwölf Stunden hatten 34,9% der Patientinnen in der Misoprostol-Gruppe, 29,3% in der Gemeprost-Gruppe, jedoch keine Schwangere in der Dinoproston-Gruppe entbunden. Werden die ersten 18 Stunden nach Einleitungsbeginn betrachtet, erhöht sich der Anteil auf 56,6%, 50,0% und 5,3%. Nach 24 Stunden waren 72,0%, 67,2% und 5,3% der Schwangerschaftsabbrüche abgeschlossen.

Eine Studie von Wong et al. untersuchte ein Misoprostol-Regime und ein Gemeprost-Regime. Verglichen wurden die Einleitungszeit sowie der Anteil abgeschlossener Schwangerschaftsabbrüche innerhalb von 24 Stunden. Die Patientinnen erhielten im Intervall von drei Stunden vaginal entweder 1 mg Gemeprost oder 400 µg Misoprostol. Mit 14,1 gegenüber 19,5 Stunden wurde für Misoprostol eine signifikant kürzere Einleitungszeit beobachtet als für Gemeprost. Auch nach 24 Stunden stellte sich Misoprostol mit 80,0% abgebrochener Schwangerschaften als effektiver dar als Gemeprost mit 58,6%.



Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen weitgehend gleich häufig vertreten. Fieber kam in der Misoprostol-Gruppe, Diarrhö in der Gemeprost-Gruppe häufiger vor (49).

Bis auf das kürzere Intervall zwischen den Prostaglandin-Applikationen entspricht das Setting weitgehend dem der vorliegenden Dissertation. Jedoch fanden Wong et al. in beiden Gruppen deutlich kürzere Einleitungszeiten. Ihre Schlussfolgerung, dass Misoprostol das effektivere Medikament zum Abbruch von Schwangerschaften im zweiten Trimenon ist, deckt sich mit den Erkenntnissen dieser Dissertation.

Auch Nor Azlin et al. untersuchten ein Misoprostol- sowie ein Gemeprost-Regime bezüglich ihrer Effektivität. Sie fanden mit 19,3 gegenüber 28,4 Stunden Einleitungszeit und 81,5% gegenüber 74,1% abgebrochener Schwangerschaften innerhalb der ersten 24 Stunden einen deutlichen Vorteil Misoprostols gegenüber Gemeprost. Bemerkenswert ist hierbei die Dosis Misoprostol, die mit 200 µg pro zwölf Stunden sehr niedrig ausfällt, jedoch gute Ergebnisse liefert (50).

Unabhängig von seiner Effektivität bietet Misoprostol einige Vorteile im klinischen Alltag. Es kann im Gegensatz zu Gemeprost bei Raumtemperatur gelagert werden und ist zudem deutlich billiger. Während Gemeprost und Dinoproston auf eine vaginale und zervikale Applikation beschränkt sind, kann Misoprostol oral, vaginal, sublingual oder buccal angewendet werden (8).

Makhlouf et al. verglichen in einer randomisierten Studie Misoprostol und Dinoproston. Gegenübergestellt wurden die erfolgten Abbrüche innerhalb der ersten 24 Stunden nach Einleitung. Die Patientinnen erhielten vaginal entweder 100 µg Misoprostol alle vier Stunden oder sechs mg Dinoproston alle sechs Stunden. Innerhalb von 24 Stunden waren 100% der Abbrüche in der Misoprostol-Gruppe und 66% der Abbrüche in der Dinoproston-Gruppe abgeschlossen. Bei Patientinnen, welche mit Misoprostol behandelt wurden, traten häufiger Nebenwirkungen auf (51).

Die Studie unterscheidet sich bezüglich der Dosis von der vorliegenden Arbeit. Während Makhlof et al. 100 µg Misoprostol alle vier Stunden verabreichten, waren es in dieser Arbeit 400 µg alle vier bis sechs Stunden. Dinoproston hingegen wurde in der genannten Studie mit einer sechsständlichen Applikation von 6 mg deutlich höher dosiert als in der vorliegenden Arbeit, in der vier- bis sechsständlich 0,5 mg verabreicht wurden. Umso interessanter ist, dass die gefundenen Ergebnisse weitgehend übereinstimmen, wobei Makhlof et al. in beiden Gruppen und im Speziellen in der Dinoproston-Gruppe mehr vollendete Abbrüche in 24 Stunden verzeichnet haben.

#### **4.2.2 Vergleich möglicher Applikationswege**

Der Weg über den Prostaglandine appliziert werden spielt eine zentrale Rolle für deren Bioverfügbarkeit. Hauptsächlich Misoprostol bietet umfangreiche Möglichkeiten. Es kann oral, vaginal, sublingual oder buccal angewendet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden gleichzeitig sowohl vaginal als auch oral 200 µg Misoprostol appliziert. Gemeprost und Dinoproston sind auf eine vaginale bzw. zervikale Applikation beschränkt.

In einer Studie mit Misoprostol wurde für vaginale Applikationen ein deutlich langsames Ansteigen des Plasmaspiegels im Vergleich zu oralen Applikationen nachgewiesen. Die Plasmaspiegel erreichten bei oraler Einnahme höhere Maximalwerte, waren bei vaginaler Applikation hingegen deutlich länger nachweisbar (52).

Bei der Dosierung muss auch in Betracht gezogen werden, dass eine oral applizierte Dosis dem First-pass-Effekt unterliegt. Vaginal, sublingual und buccal angewendete Medikationen hingegen werden außerhalb des Pfortadersystems resorbiert und unterliegen damit keiner primären Leberpassage.

Akoury et al. untersuchten ein vaginales und ein orales Misoprostol-Regime bezüglich der Einleitungszeit und der Zufriedenheit der Patientinnen. Sowohl

vaginal als auch oral wurden den Schwangeren über 24 Stunden 400 µg Misoprostol in vierstündlichem Intervall verabreicht. Die mittlere Einleitungszeit war mit 18,3 Stunden bei vaginaler Applikation deutlich kürzer als bei oraler Anwendung, die im Mittel 30,5 Stunden dauerte. Die Frauen, welche vaginal behandelt wurden, gaben häufiger an, dass sie die Behandlung wieder wählen würden und berichteten über weniger Nebenwirkungen (53).

Nahezu das gleiche Setting verwendeten Bebbington et al. in ihrer Studie. Die Dosierung unterschied sich lediglich im oralen Regime, in dem eine Applikation von 200 µg innerhalb der ersten drei Stunden stündlich stattfand. Auch Bebbington et al. stellten eine höhere Effektivität für vaginale Behandlungen fest, die mit durchschnittlich 19,6 Stunden Einleitungszeit den oralen Behandlungen mit 34,5 Stunden deutlich überlegen waren (54).

Eine Ursache der Überlegenheit vaginaler Regime könnte in der durch diese Applikationsform länger anhaltenden Erhöhung des Plasmaspiegels liegen. Möglich sind auch lokale Effekte wie beispielsweise eine verstärkte Induzierung der Zervixreifung.

Drei Studien verglichen die vaginale Applikation Misoprostols mit einer sublingualen Anwendung. In jeder Arbeit wurden zur Einleitung entweder vaginal oder sublingual Dosen von 400 µg Misoprostol im Intervall von drei Stunden verwendet.

Von Herten et al. fanden in einer mehr als 600 Patientinnen umfassenden Studie einen Vorteil für vaginale Applikationen. Bei vaginaler Behandlung waren innerhalb der ersten 24 Stunden 85,9% der Einleitungen erfolgreich. Wurde Misoprostol sublingual verabreicht waren es 79,8%. Am deutlichsten fiel dieser Unterschied in der Subpopulation der Erstgebärenden mit 87,3% gegenüber 68,5% auf. Bei Schwangeren, die bereits mindestens einmal geboren hatten, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Applikationswegen festgestellt werden (6). Ein Grund für die höhere Effektivität der vaginalen Applikation bei Erstgebärenden könnte in einer durch die lokale Anwendung verbesserten Zervixreifung liegen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Tang et al. in ihrer Studie. Nach 24 Stunden waren 85% der vaginal und 64% der sublingual eingeleiteten Schwangerschaftsabbrüche beendet. Der Unterschied war hingegen nicht mehr signifikant, wenn 48 Stunden (95% gegenüber 91%) oder die mittleren Einleitungszeit (13,8 gegenüber 12,0 Stunden) betrachtet wurden (55).

Die Studie von Bhattacharjee et al. fand weder in der Einleitungszeit noch in den Abbrüchen nach 24 oder 48 Stunden einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Applikationswegen (56).

Beim Vergleich vaginaler und sublingualer Applikationen erscheint die Studienlage nicht eindeutig. In zwei Studien zeichnete sich ein Vorteil der vaginalen Applikation in den ersten 24 Stunden ab. Alle drei Studien berichten über eine höhere Akzeptanz der sublingualen Anwendung seitens der Patientinnen.

#### **4.2.3 Einfluss von Applikationsintervall und Dosis**

Um regelmäßige Kontraktionen zu induzieren und aufrecht zu erhalten, werden Prostaglandine in gewissen Intervallen verabreicht. Grundgedanke regelmäßiger Applikationen ist es, einen konstanteren Plasmaspiegel des Wirkstoffs zu generieren. In der vorliegenden Arbeit wurde mit 1 mg Gemeprost, 0,5 mg Dinoproston oder 400 µg Misoprostol eingeleitet. Das Applikationsintervall betrug vier bis sechs Stunden.

Wong et al. untersuchten ein Regime auf Basis vaginal applizierten Misoprostols. Eine Dosis von 400 µg wurde im Intervall von drei oder sechs Stunden verabreicht, wobei die maximalen Applikationen auf fünf bzw. drei Stück pro 24 Stunden begrenzt waren. Die mittlere Einleitungszeit bei dreistündlichem Intervall war mit 15,2 Stunden signifikant kürzer als bei sechsstündlicher Anwendung mit 19,0 Stunden. Auch waren mehr Abbrüche innerhalb von 48 Stunden erfolgreich. Die Inzidenz von Fieber war höher, wenn in dreistündlichem Rhythmus eingeleitet wurde.

Die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren, da in den beiden Gruppen Unterschiede in der maximalen Dosis pro 24 Stunden bestehen. Dies zeigt sich auch in der verabreichten Gesamtdosis Misoprostols, die in der Gruppe mit dreistündlicher Verabreichung signifikant höher war als bei der sechsständlichen (57). Es stellt sich die Frage, ob der Effekt auf die Einleitungszeit tatsächlich der höher frequentierten Einleitung oder vielmehr der erhöhten Dosis zuzuschreiben ist.

Eine Studie von Herabutya et al. verglich ein sechs- und ein zwölfständliches Intervall im Rahmen eines vaginal applizierten Misoprostol-Regimes. Eine Einzeldosis bestand in beiden Gruppen aus 600 µg Wirkstoff. Bezüglich der Einleitungszeit konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In der Gruppe mit sechsständlichem Intervall waren nach 24 Stunden 74% und nach 48 Stunden 94% der Schwangerschaften beendet. Wurde in zwölfständlichem Rhythmus eingeleitet, lagen die Quoten bei 67% und 92%. Die Inzidenz von Fieber war in der Sechs-Stunden-Gruppe höher. Analog zu Wong et al. wurde auch in dieser Studie eine signifikant höhere Gesamtdosis Misoprostol in der Gruppe mit kürzerem Intervall verwendet (58).

In beiden Studien zeigt sich eine höhere Effektivität für das kürzere Einleitungsintervall. Fraglich bleibt wie stark sich die Gesamtdosis als Mediator auf den Zusammenhang auswirkt.

Die gleiche Dosis pro Zeitintervall in beiden Gruppen verwendeten Nuutila et al. in ihrer randomisierten Studie. Den Patientinnen wurden in sechsständlichen Abständen 100 µg oder in zwölfständlichen Abständen 200 µg Misoprostol vaginal verabreicht. Mit durchschnittlich 23,1 Stunden führte die sechsständliche Applikation zu kürzeren Einleitungszeiten als die zwölfständliche Anwendung mit 27,8 Stunden. Sie stellte sich allerdings mit 74% im Vergleich zu 92% erfolgreicher Abbrüche innerhalb von 48 Stunden als wenig effektiv dar (59).

Die Ergebnisse sind schwer zu interpretieren. Mit dem kürzeren Intervall wurde die letztendlich bessere durchschnittliche Einleitungszeit erreicht. Mit nur 74%

erfolgreichen Abbrüchen innerhalb der Versuchszeit von 48 Stunden, stellte sich dieses Regime als relativ unzuverlässig dar. Auch ist nicht klar, wie sich der große Anteil erfolgloser Einleitungen auf die Durchschnittszeit ausgewirkt hätte, wären diese nicht nach 48 Stunden auf anderem Weg abgebrochen worden. Mit einer Durchschnittsdosis von 16,7 µg Misoprostol pro Stunde lag diese Studie weit unter der Dosierung von 66,7 µg bis 100 µg pro Stunde, welche im Rahmen in dieser Dissertation verwendet wurde.

#### **4.2.4 Schlussfolgerung**

Im Rahmen der Dissertation sowie in zwei angeführten Studien wurde für Misoprostol als *Singleagent* eine kürzere Einleitungszeit gefunden als für Gemeprost (49, 50). Weiterhin wurde festgestellt, dass die Anwendung von sowohl Misoprostol als auch Gemeprost einem Regime mit Dinoproston bei der Einleitung von Schwangerschaftsabbrüchen im zweiten und dritten Trimenon deutlich überlegen ist. Zwei Studien kommen, was Misoprostol betrifft, zu vergleichbaren Ergebnissen (51).

Insgesamt scheint Misoprostol das effektivste und im klinischen Alltag am einfachsten zu handhabende der drei Prostaglandine darzustellen. Sollte es nicht zur Verfügung stehen, bietet Gemeprost eine effektive Alternative.

In angeführten Studien wurde für vaginale Applikationen von Misoprostol eine höhere Effektivität gefunden als für orale (53, 54). Eine sublinguale Anwendung zeigte sich im Vergleich etwas weniger effektiv als eine vaginale, wurde aber von den Patientinnen besser akzeptiert (6, 55, 56).

Kürzere Intervalle zwischen den Prostaglandin-Applikationen reduzieren die Einleitungszeit, sind jedoch mit häufigeren Nebenwirkungen verbunden (57-59). Ob die Wirkungssteigerung durch Effekte vermittelt wird, die mit der Verkürzung der Intervalle zusammenhängen, oder ob die erhöhte Gesamtdosis den entscheidenden Einfluss darstellt, konnte anhand der angeführten Studien nicht herausgearbeitet werden.

### **4.3 Vergleich von Regimen auf Basis von Mifepriston und Prostaglandinderivaten**

Im ersten Teil der Diskussion konnte gezeigt werden, dass eine Kombination aus Mifepriston und Prostaglandinen einem reinen Prostaglandin-Regime überlegen ist. Im zweiten Teil wurden verschiedene Prostaglandin-Regime, Applikationsweisen und Dosierungen ausgewertet und bezüglich ihrer Einleitungszeiten verglichen.

Der dritte Teil befasst sich mit dem Vergleich von Regimen, bei denen Mifepriston und Prostaglandine zum Einsatz kamen. Dabei soll geklärt werden, ob sich die Erkenntnisse aus Teil zwei auf Regime mit Mifepriston übertragen lassen. Letztlich sollt das bezüglich der Einleitungszeit effektivste Regime ermittelt werden.

#### **4.3.1 Vergleich von Prostaglandin-Analoga in Kombination mit Mifepriston**

In der vorliegenden Arbeit führten die Kombinationen Mifepriston mit Misoprostol und Mifepriston mit Gemeprost am schnellsten zur Entbindung. Die durchschnittliche Einleitungszeit betrug 13,6 bzw. 11,4 Stunden. Als deutlich weniger effektiv stellte sich die Verwendung von Dinoprostol mit Mifepriston dar, für die eine mittlere Einleitungszeit von 37,6 Stunden gefunden wurde.

Wurden die Regime bezüglich beendeter Schwangerschaften innerhalb der ersten zwölf, 18 oder 24 Stunden verglichen, ergab sich ein ähnliches Bild. Auch hier zeichneten sich die Kombinationen Mifepriston mit Misoprostol und Mifepriston mit Gemeprost als effektivste Regime ab.

Innerhalb der ersten zwölf Stunden hatten 58,2% der Patientinnen in der Mifepriston-Misoprostol-Gruppe, 62,5% in der Mifepriston-Gemeprost-Gruppe, jedoch noch keine Schwangere in der Mifepriston-Dinoprostol-Gruppe entbunden. Wurden die ersten 18 Stunden nach Beginn der Einleitung betrachtet, verzeichneten die Regime 80,6%, 87,5% und 0% erfolgreiche

Abbrüche. Nach 24 Stunden waren mit Mifepriston und Misoprostol 89,6%, mit Mifepriston in Kombination mit Gemeprost 100% und mit Mifepriston und Dinoprostol 16,7% der Schwangerschaftsabbrüche beendet.

Bartley et al. verglichen in einer randomisierten Studie die Effektivität von Misoprostol und Gemeprost in Kombination mit Mifepriston. Jede Patientin erhielt 36-48 Stunden vor Beginn der Einleitung 200 mg Mifepriston. Eingeleitet wurde mit 1 mg Gemeprost in sechsstündlichem Intervall oder einem Misoprostol-Regime. Letzteres bestand aus einer vaginal applizierten Initialdosis von 800 µg, gefolgt von in dreistündlichem Rhythmus oral applizierten 400 µg Misoprostol. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Einleitung mit Misoprostol und Gemeprost gefunden. Die mittleren Einleitungszeiten lagen bei 6,1 bzw. 6,6 Stunden, die Rate vollendeter Abbrüche nach 24 Stunden bei 94% bzw. 96%. Auch die Inzidenz von Erbrechen, Diarrhö und Schmerzen war in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Mit beiden Regimen wurden mehr als 80% der Schwangerschaften innerhalb der ersten zwölf Stunden abgebrochen. Bartley et al. schlossen daraus, dass die Mehrheit der Schwangerschaftsabbrüche ambulant durchgeführt werden kann (18).

Eine randomisierte Studie von Ho et al. befasste sich mit den gleichen Medikamenten. Das *Priming* erfolgte mit 200 mg Mifepriston 36-48 Stunden vor der ersten Prostaglandin-Applikation. Die Einleitung erfolgte mit 400 µg Misoprostol oral in dreistündlichem Intervall bis maximal fünf Dosen oder 1 mg Gemeprost vaginal in sechsstündlichem Rhythmus bis maximal vier Dosen. Wie Bartley et al. stellten auch Ho et al. keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Einleitungszeit (8,7 gegenüber 10,8 Stunden) oder der Nebenwirkungen zwischen beiden Gruppen fest (60).

Beide Studien kommen zu vergleichbaren Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit. Der in Teil zwei der Diskussion gefundene Vorteil Misoprostols gegenüber Gemeprost konnte beim Vergleich der beiden Medikamente in Regimen mit Mifepriston nicht bestätigt werden. In der Dissertation wurde eine etwas kürzere Einleitungszeit für das Mifepriston-Gemeprost-Regime gefunden.



In den zwei angeführten Studien stellte sich ein Mifepriston-Misoprostol-Regime gegenüber einem Mifepriston-Gemeprost-Regime als gleichwertig dar. Der Einsatz von Dinoproston zeigte sich auch in Kombination mit Mifepriston als weniger effektiv als Regime mit Misoprostol oder Gemeprost.

#### **4.3.2 Vergleich möglicher Applikationswege**

Der im zweiten Teil der Diskussion beleuchtete Vorteil vaginaler gegenüber oraler Applikationen von Misoprostol wurde auch in einer Arbeit gefunden, in der ein *Priming* mit Mifepriston stattfand.

Ho et al. untersuchten ein orales und ein vaginales Mifepriston-Misoprostol-Regime bezüglich ihrer Effektivität. In beiden Gruppen erfolgte 36-48 Stunden vor der Einleitung ein *Priming* mit Mifepriston. Eingeleitet wurde in dreistündlichem Intervall mit 200 µg vaginal oder oral appliziertem Misoprostol. Über den jeweils anderen Applikationsweg erhielten die Patientinnen ein Placebo. Die mittlere Einleitungszeit war mit neun Stunden innerhalb des vaginalen Regimes signifikant kürzer als im Rahmen der oralen Anwendung mit 13 Stunden. Die Überlegenheit zeigte sich auch bezüglich der Häufigkeit an Abbrüchen innerhalb der ersten 24 Stunden, die bei 90% bzw. 69% lag. Bis auf Müdigkeit und Brustschmerzen, die in der oral behandelten Gruppe häufiger auftraten, wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz von Nebenwirkungen festgestellt. Die orale Anwendung war bei den Patientinnen sehr viel beliebter als die vaginale (61).

Aufgrund der höheren Akzeptanz oraler Anwendungen seitens der Patientinnen wurde versucht ein orales Regime zu entwickeln, das bezüglich der Effektivität gleichwertig gegenüber vaginalen Anwendungen ist.

Aus dieser Überlegung heraus verdoppelte derselbe Arbeitskreis in einer späteren Studie die orale Dosis. Ngai et al. wählten die gleichen Einleitungsregime mit dem Unterschied, dass oral Dosen von 400 µg Misoprostol appliziert wurden. In diesem Setting wurde kein signifikanter

Unterschied bezüglich der Effektivität beider Regime festgestellt. Die Einleitungszeiten lagen bei 10,4 Stunden für die orale und 10,0 Stunden für die vaginale Einleitung. Die Quoten erfolgreicher Abbrüche innerhalb von 24 Stunden betragen 81,4% und 87,0%. In der oral behandelten Gruppe trat signifikant häufiger Diarrhö auf und die durchschnittlich verabreichte Gesamtmenge Misoprostol war mit 1734 µg im Vergleich zu 812 µg signifikant höher (62).

El-Refaey et al. setzten in ihrer Studie ein Regime ein, das sich sowohl oraler als auch vaginaler Applikationen bediente und verglichen es mit einem Regime auf rein vaginaler Basis. In beiden Gruppen wurden die Patientinnen 36-48 Stunden vor der Einleitung mit 600 mg Mifepriston behandelt. Gestartet wurde die Einleitung mit einer initialen Dosis von 600 µg vaginal applizierten Misoprostols. Im Anschluss wurde je nach Gruppe vaginal oder oral mit 400 µg Misoprostol in dreistündlichem Intervall eingeleitet. Mit einer mittleren Einleitungszeit von 6,0 bzw. 6,7 Stunden konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der rein vaginalen und der gemischt vaginal-oralen Einleitung festgestellt werden. Gleiches gilt für die Inzidenz von Nebenwirkungen (63).

Eine neuere Studie derselben Arbeitsgruppe nutzte ein ähnliches Regime. Es wurde 36-48 Stunden vor Einleitung mit 200 mg Mifepriston vorbehandelt. Die Einleitung selbst erfolgte mit einmalig 800 µg vaginal, gefolgt von 400 µg oral appliziertem Misoprostol. Letzteres wurde in dreistündlichem Intervall angewendet. Innerhalb der ersten 15 Stunden wurden 97,2% der Schwangerschaften beendet. Ashok et al. folgerten aus dieser sowie der zuvor genannten Studie von El-Refaey et al., dass, eine vaginale Initialdosis vorausgesetzt, kein Vorteil in weiteren vaginalen statt oralen Applikationen liegt. Den Vorteil der vaginal applizierten Initialdosis sehen sie in einer über diese Route effektiver induzierten Zervixreifung (39).

Tang et al. verglichen ein sublinguales und ein orales Regime miteinander. Die Patientinnen wurden 36-48 Stunden vor Einleitung mit 200 mg Mifepriston behandelt. Im Anschluss folgte entweder sublingual oder oral eine Applikation von 400 µg Misoprostol in dreistündlichen Abständen. Tang et al. fanden

zwischen den beiden Regimen nach 24 Stunden keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die Häufigkeit abgeschlossener Abbrüche. Die mittlere Einleitungszeit hingegen war in der sublingual behandelten Gruppe mit 5,5 gegenüber 7,5 Stunden signifikant kürzer. Nebenwirkungen traten, bis auf Fieber, welches bei sublingualer Behandlung häufiger war, gleich oft auf (64).

#### **4.3.3 Einfluss von Applikationsintervall und Dosis**

Thong et al. untersuchten ein Mifepriston-Misoprostol-Regime bezüglich der Einleitungszeit. Das *Priming* erfolgte mit 200 mg Mifepriston, eingeleitet wurde in sechsständlichem Rhythmus mit 1 mg Gemeprost. Die Einleitungszeit betrug im Mittel 7,5 Stunden. In einer ihrer früheren Studien setzten sie 600 mg Mifepriston und 1 mg Gemeprost in dreistündlichem Intervall ein. Für dieses Regime wurde eine etwas kürzere durchschnittliche Einleitungszeit von 6,8 Stunden festgestellt. Trotz Reduktion der Dosis beider Medikamente fanden Thong et al. keinen Verlust bezüglich der klinischen Effektivität (29).

Die Ergebnisse decken sich im Bezug auf Mifepriston mit den Erkenntnissen von Webster et al. Wie bereits im ersten Teil der Diskussion erwähnt, stellte diese Arbeitsgruppe keinen signifikanten Unterschied zwischen den Einleitungszeiten eines 200 mg und eines 600 mg Regimes fest. Die Reduktion der Intervalle zwischen den Prostaglandin-Applikationen und die damit verbundene Erhöhung der Dosis pro Stunde schien in Teil Zwei zu einer signifikanten Verkürzung der Einleitungszeit zu führen. In der hier angeführten Studie wurde lediglich eine kleine nicht signifikante Differenz gefunden.

In einer neueren Studie untersuchten Thong et al. ein Regime mit reduzierter Dosis Gemeprost. Es wurde weiterhin mit 200 mg Mifepriston vorbehandelt. Die Einleitung erfolgte in sechsständlichem Intervall mit 1 mg bzw. 0,5 mg Gemeprost. Die Einleitungszeit war mit 7,8 gegenüber 8,4 Stunden etwas kürzer in der Gruppe, die 1 mg Gemeprost erhielt. Die Quoten abgeschlossener Schwangerschaftsabbrüche innerhalb von 24 Stunden hingegen waren mit 98%

gegenüber 96% nahezu gleich. Unterschiede bezüglich Nebenwirkungen oder Schmerzmittelbedarf wurden nicht gefunden (65).

Im Gegensatz zu Teil Zwei führte weder eine Reduktion der Prostaglandin-Dosis noch eine Verlängerung der Applikationsintervalle zu einem erheblichen Effektivitätsverlust. Möglicherweise kann die Dosis der Prostaglandinderivate ohne Wirkverlust reduziert werden, wenn zuvor mit Mifepriston behandelt wurde. Zu beachten ist allerdings, dass in den Studien des zweiten Teils Misoprostol-Regime, in den hier aufgeführten Studien hingegen Gemeprost-Regime untersucht wurden.

#### **4.3.4 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Dissertation konnte gezeigt werden, dass bei Schwangerschaftsabbrüchen nach der 13. SSW die Kombinationen aus Mifepriston mit Misoprostol oder Gemeprost am schnellsten zur Entbindung führen. Auch in Kombination mit Mifepriston stellte sich die Verwendung von Dinoproston als deutlich weniger effektiv dar.

Zwei angeführte Studien kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (18, 60). Der in Teil zwei der Diskussion gefundene Vorteil Misoprostols gegenüber Gemeprost konnte beim Vergleich der beiden Medikamente in Regimen mit Mifepriston nicht bestätigt werden.

Vorzüge im Hinblick auf Lagerung und Kosten sowie eine umfangreiche Variabilität bezüglich des Applikationswegs machen Misoprostol, auch in Kombination mit Mifepriston, zum Prostaglandin der Wahl im klinischen Setting. Sollte Misoprostol nicht verfügbar sein, stellt Gemeprost eine vergleichbar effektive Alternative dar.

Die vaginale Anwendung Misoprostols scheint auch bei *Priming* mit Mifepriston effektiver zu sein als ihr orales Pendant (39, 61, 63). In zwei Studien wurde eine vaginale Initialdosis zu Beginn eines ansonsten oral applizierten Misoprostol-Regimes verwendet. Diese Kombination erreichte innerhalb einer Arbeit

vergleichbare Einleitungszeiten wie ein rein vaginales Regime. Eine auf diese Weise kombinierte Anwendung hat zum Vorteil, dass hauptsächlich die von den meisten Patientinnen bevorzugte orale Route genutzt wird. Eine Arbeit stellte Vorteile sublingualer gegenüber oraler Anwendungen innerhalb eines Misoprostol-Mifepriston-Regimes fest (64).

In Kombination mit Mifepriston führte weder eine Reduktion der Gemeprost-Dosis noch eine Verlängerung der Applikationsintervalle zu einem erheblichen Effektivitätsverlust (29, 65).

## **4.4 Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit**

Die Dauer der Einleitung kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. In der vorliegenden Arbeit wurden uni- und multivariate Regressionsanalysen durchgeführt um signifikante Einflussgrößen auf die Einleitungszeit zu bestimmen. Als signifikant verkürzend stellten sich die Anwendung von Mifepriston und der Zustand nach vorangegangener Entbindung ohne Sectio caesarea heraus. Die Anwendung von Dinoproston hingegen war mit einer signifikanten Verlängerung der Einleitungszeit assoziiert. Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse wurde eine signifikant verlängerte Einleitungszeit für Patientinnen mit Zustand nach Sectio caesarea und eine signifikant verkürzte Einleitungszeit für niedrige Gestationsalter gefunden. Innerhalb der multivariaten Regressionsanalyse waren diese Zusammenhänge nicht signifikant.

Als signifikante Einflussfaktoren auf eine Entbindung innerhalb von zwölf Stunden wurden ein niedriges Gestationsalter, der Zustand nach Entbindung ohne Sectio und die Applikation von Mifepriston gefunden. Diese Analyse ist besonders relevant für die Vorhersage, ob eine Patientin innerhalb eines Tages aus der stationären Behandlung entlassen werden kann.

### **4.4.1 Gestationsalter**

Mehrere in der vorliegenden Arbeit gefundene Einflussfaktoren wurden ebenfalls in einer großen prospektiven Studie von Dickinson et al. beschrieben. Die Studie umfasste 1066 Schwangerschaftsabbrüche, die ausschließlich mit Misoprostol durchgeführt wurden. Als hauptsächliche Einflussfaktoren auf die Dauer des Abbruchs wurden das Gestationsalter, die Parität und das maternale Alter herausgearbeitet. Ein höheres Gestationsalter war wie in der vorliegenden Arbeit mit einer längeren Einleitungszeit assoziiert. Dickinson et al. vermuteten, dass die während der Schwangerschaft zunehmende Größe des Fötus eine stärkere zervikale Dilatation erfordert, welche wiederum zu einer Verlängerung des Abbruchs führt. (36).

In einer Studie von Nilas et al. wurde ebenfalls eine längere Einleitungszeit für höhere Gestationsalter gefunden (38).

Ashok et al. berichten in einer großen Studie mit Mifepriston und Misoprostol über einen signifikant höheren Bedarf an Prostaglandinen bei Schwangerschaftsabbrüchen in höherem Gestationsalter (39).

Eine mögliche Erklärung für die verlängerte Einleitungszeit und den gesteigerten Prostaglandinbedarf bei höherem Gestationsalter liefert eine Studie von Grigsby et al. Untersucht wurde die Expression von PGE2- und PGF2-alpha-Rezeptoren im Myometrium. Mit steigendem Gestationsalter wurden minimale Veränderungen in der Expression der verschiedenen Subtypen festgestellt. Die Aktivierung des Myometriums, so vermuteten Grigsby et al., könnte durch einen oder mehrere der Rezeptorsubtypen vermittelt werden, deren Expressionsverhältniss sich im Lauf der Schwangerschaft ändert (66).

In einer 280 Schwangerschaften umfassenden retrospektiven Studie von Lo et al. wurden Schwangerschaftsabbrüche zwischen der 13. und der 23. SSW analysiert. Im Gegensatz zur vorliegenden Dissertation und den oben genannten Studien konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gestationsalter und der Einleitungszeit festgestellt werden (67).

#### **4.4.2 Zustand nach Entbindung**

Einige Studien in welchen Regime mit Mifepriston zum Einsatz kamen konnten einen Zusammenhang zwischen der geburtlichen Vorgeschichte der Schwangeren und der Einleitungszeit zeigen.

Nilas et al. beispielsweise fanden in ihrer Studie eine längere Einleitungszeit für Erstgebärende im Vergleich zu Frauen mit Zustand nach mehreren Entbindungen. (38).

Eine randomisierte Studie von Kapp et al. fand bei Schwangeren, die bereits mehr als einmal entbunden hatten, eine mit zehn Stunden signifikant kürzere Einleitungszeit als bei Erstgebärenden mit 16 Stunden (22).

Zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich des Zusammenhangs zwischen Parität und Einleitungszeit kamen auch Studien von Gemzell-Danielsson et al., Jannet et al., Dickinson et al. und Tang et al. (26, 34, 36, 68).

Eine mögliche Erklärung für kürzere Einleitungszeiten bei Schwangeren mit früheren Spontangeburt könnte in einer schnelleren Reifung der Zervix bei diesen Patientinnen liegen.

#### **4.4.3 Einsatz von Mifepriston und Dinoproston**

Nach den Ergebnissen der uni- und multivariaten Regressionsanalysen der vorliegenden Arbeit wirkte sich die Anwendung von Mifepriston signifikant verkürzend auf die Einleitungszeit aus. Dies spiegelt die bereits im ersten Teil der Diskussion gezeigten Ergebnisse wieder. Dort konnte durch den Vergleich der durchschnittlichen Einleitungszeiten eine Überlegenheit von Regimen mit Mifepriston gegenüber reinen Prostaglandin-Regimen gezeigt werden (siehe 4.1.1).

Für den Einsatz von Dinoproston hingegen konnte in den uni- und multivariaten Regressionsanalysen ein verlängernder Einfluss auf die Einleitungszeit festgestellt werden. Dies entspricht den im zweiten Teil der Diskussion vorgestellten Ergebnissen (siehe 4.2.1).

#### **4.4.4 Weitere potentielle Einflussfaktoren**

Im Rahmen der univariaten Regressionsanalyse wurde eine signifikante Verlängerung der Einleitungszeit durch den Zustand nach Sectio caesarea gefunden. Dieses Ergebnis ist mit Vorsicht zu interpretieren, da eventuell verfälschende Faktoren Einfluss genommen haben. So könnte eine Ursache



dieses Zusammenhangs in der Selektion der Patientinnen dieser Subgruppe liegen, die bereits durch das Stellen der Indikation für eine Sectio caesarea stattfindet. Die so entstandene Patientengruppe enthält möglicherweise mehr Patientinnen mit geburtshilflich ungünstiger Anatomie oder anderen Faktoren, die sich verlängernd auf die Einleitungszeit auswirken (Selektionsbias). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Mediation des Zusammenhangs durch den Fakt, dass Schwangere mit vorangegangener Sectio caesarea entweder Gemeproston oder Dinoproston erhielten. Der Einsatz von Dinoproston wirkte sich signifikant verlängernd auf die Einleitungszeit aus und könnte als intervenierende Variable den Zusammenhang zwischen dem Zustand nach Sectio und einer Verlängerung der Einleitungszeit herstellen. In der multivariaten Regressionsanalyse wurde keine signifikante Verlängerung der Einleitungszeit für den Zustand nach Sectio caesarea gefunden.

Als Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit werden auch verschiedene fetale Fehlbildungen diskutiert. In einer retrospektiven Studie von Nesbitt et al. wurden verlängerte Einleitungszeiten bei Schwangerschaften mit vorliegendem Neuralrohrdefekt oder Hydrocephalus gefunden (37). Eine neuere Studie von Wagner et al. aus dem Jahr 2011 fand hingegen keine signifikante Beeinflussung der Einleitungsdauer durch die zum Abbruch führende fetale Fehlbildung (35).

#### **4.4.5 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit wurden über uni- und multivariate Regressionsanalysen signifikante Einflussgrößen auf die Einleitungszeit bestimmt.

Ein niedriges Gestationsalter sowie der Zustand nach vorangegangener Entbindung ohne Sectio caesarea wirkten sich verkürzend auf die Einleitungszeit aus. Beide Ergebnisse wurden durch angeführte Studien bestätigt (26, 34, 36, 38, 68).

Der verkürzende Einfluss Mifepristons auf die Einleitungszeit sowie deren Verlängerung durch Dinoproston stehen im Einklang mit den Ergebnissen des ersten und zweiten Teils der Diskussion (siehe 4.1.1 und 4.2.1).

In der univariaten Regressionsanalyse wurde eine Verlängerung der Einleitungszeit durch den Zustand nach Sectio caesarea gefunden. Diesem Zusammenhang liegt möglicherweise ein Selektionsbias oder eine Mediation durch die Wahl der Medikation zugrunde.

In einer Studie wurde für zwei fetale Fehlbildungsklassen ein Einfluss auf die Einleitungszeit beschrieben (37). Eine neuere Studie hingegen konnte keinen signifikanten Einfluss fetaler Fehlbildungen auf die Einleitungszeit feststellen (35).

## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Nach Schätzungen der WHO endet heute jede fünfte Schwangerschaft in einem induzierten Schwangerschaftsabbruch. In der Regel erfolgt dieser nach dem ersten Trimenon medikamentös. Ziel der Dissertation ist es, den Einfluss von Mifepriston auf die Einleitungszeit zu untersuchen. Außerdem sollen Kombinationen aus Mifepriston und verschiedenen Prostaglandinderivaten in ihrer Effektivität verglichen und Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit herausgearbeitet werden.

**Material und Methoden:** Untersucht wurden 333 Schwangerschaftsabbrüche, die gemäß §218a Abs. 2 StGB nach dem ersten Trimenon abgebrochen wurden. Zum Einsatz kamen die Prostaglandine Misoprostol, Gemeprost oder Dinoproston. Bei einem Teil des Studienkollektivs wurde zusätzlich der Progesteronrezeptor-Antagonist Mifepriston 24 bis 48 Stunden vor der ersten Prostaglandin-Applikation verabreicht. Als Maß für die Effektivität der Medikamente diente das Zeitintervall zwischen der ersten Prostaglandin-Applikation und der Entbindung. Mithilfe uni- und multivariater Regressionsanalysen wurden zudem die Faktoren mütterliches Alter, Body-Mass-Index, Graviddität, Parität, Z.n. Sectio caesarea, Gestationsalter und das Einleitungsregime auf ihren Einfluss auf die Einleitungszeit untersucht.

**Ergebnisse:** Durch den Einsatz von Mifepriston konnte die Einleitungszeit signifikant von 25,3 auf 15,1 Stunden verkürzt werden ( $p < 0,001$ ). Am schnellsten zur Entbindung führten die Kombinationen Mifepriston mit Misoprostol sowie Mifepriston mit Gemeprost. Bei Einsatz von Dinoproston wurden, unabhängig von der Applikation Mifepristons, deutlich längere Einleitungszeiten verzeichnet. Als weitere signifikant verkürzende Einflussfaktoren wurden ein niedriges Gestationsalter und der Z.n. vorangegangener Entbindung ohne Sectio gefunden.

**Schlussfolgerung:** In Zusammenschau der Ergebnisse der vorliegenden Dissertation empfiehlt sich ein Regime aus Mifepriston und Misoprostol um Schwangerschaften im zweiten und dritten Trimenon zu beenden. Das Priming

kann mit 200 mg Mifepriston zwölf bis 24 Stunden vor dem Beginn der Einleitung erfolgen. Zur Einleitung selbst scheint ein vaginal oder gemischt vaginal-oral appliziertes Misoprostol-Regime am besten geeignet. Sollte Misoprostol nicht verfügbar sein, stellt Gemeprost eine vergleichbar effektive Alternative dar.

Sowohl die vorliegende Dissertation als auch aktuelle Studien können nicht abschließend klären, ob und wie stark die Prostaglandindosis reduziert werden kann, wenn gleichzeitig Mifepriston zum Einsatz kommt. Weitere Studien sind erforderlich um diese Fragestellung zu klären.

## 6 Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Safe and unsafe induced abortion: global and regional levels in 2008, and trends during 1995-2008. Information sheet. 2012.
2. Sedgh G, Singh S, Shah IH, Åhman E, Henshaw SK, Bankole A. Induced abortion: incidence and trends worldwide from 1995 to 2008. *The Lancet*. 2012; 379(9816): 625-32.
3. Bühling KJ, Friedmann W. Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe. 2. Aufl. ed. München; Jena: Elsevier, Urban & Fischer. 2009; 223-7.
4. Diedrich K. Gynäkologie und Geburtshilfe: mit 97 Tabellen. 2. völlig neu bearb. Aufl. ed. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl. 2007; 523-4.
5. Fiala C. Medikamentöser Schwangerschaftsabbruch. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. Thieme. 2012; 72(1): 24-6.
6. von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Huong NTM, Marions L, Okoiev G, Mittal S, Kereszturi A, Khomassuridze A, Rajasekharan N. Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Human Reproduction*. 2009; 24(1): 106-12.
7. Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion: a review. *Human Reproduction Update*. 2007; 13(1): 37-52.
8. Fiala C, Danielsson K-G. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception*. 2006; 74(1): 66-86.
9. Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D. Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis. 10. vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Stuttgart: Schattauer. 2005; 176-9.
10. Bygdeman M, Wijkvist N. Induction of abortion by different prostaglandin analogues. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1974; 53(37): 67-72.
11. Kruse B, Poppema S, Creinin MD, Paul M. Management of side effects and complications in medical abortion. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000; 183(2): 65-75.
12. Garfield R, Baulieu E-E. The antiprogestosterone steroid RU 486: a short pharmacological and clinical review, with emphasis on the interruption of pregnancy. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1987; 1(1): 207-21.

13. Cadepond F, Ulmann A, Baulieu E-E. RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. *Annual review of medicine*. 1997; 48(1): 129-56.
14. Bygdeman M, Swahn M-L. Progesterone receptor blockage: effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception*. 1985; 32(1): 45-51.
15. Rodger MW, Baird DT. Pretreatment with mifepristone (RU 486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990; 97(1): 41-5.
16. Weyerstahl T, Stauber M. *Gynäkologie und Geburtshilfe 4 vollst. überarb. Aufl.* Stuttgart: Thieme. 2013; 403-8.
17. Porter E. Abortion ethics: Rights and responsibilities. *Hypatia*. 1994; 9(3): 66-87.
18. Bartley J, Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2002; 109(11): 1290-4.
19. Lohr P, Hayes J, Gemzell-Danielsson K. Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion (Review). *Cochrane Database of Syst Rev*. 2008: 1-26.
20. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011: 1-161.
21. Kirschbaum M. *Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe: 175 Tabellen. 2. vollst. überarb. und erw. Aufl. ed.* Stuttgart: Thieme. 2005; 435-7.
22. Kapp N, Borgatta L, Stubblefield P, Vragovic O, Moreno N. Mifepristone in second-trimester medical abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2007; 110(6): 1304-10.
23. Pro Familia Bundesverband. Der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch mit Mifepriston und Misoprostol. 2012; Online: [http://www.profamilia.de/fileadmin/publikationen/Fachpublikationen/Medikamentoeser\\_Abbruch\\_2012.pdf](http://www.profamilia.de/fileadmin/publikationen/Fachpublikationen/Medikamentoeser_Abbruch_2012.pdf) [Zugriff 09.10.15].
24. Dennemark N, Egarter C, Husslein P, Schmidt W, Rath W, Surbek D, Vetter K, Zahradnik HP, Bartz C. Anwendung von Prostaglandinen in Geburtshilfe und Gynäkologie. *AWMF*. 2006; 15(31): 1-23.

25. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Cergem. 2011; Online: <http://www.msd.de/fileadmin/files/fachinformationen/cergem.pdf> [Zugriff 09.10.15].
26. Gemzell-Danielsson K, Östlund E. Termination of second trimester Pregnancy with Mifepristone and Gemeprost. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2000; 79(8): 702-6.
27. Hammond C. Recent advances in second-trimester abortion: an evidence-based review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009; 200(4): 347-56.
28. El-Refaey H, Templeton A, Calder L, Wheatley D. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *The Lancet*. 1994; 343(8907): 1207-9.
29. Thong K, Baird DT. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1993; 100(8): 758-61.
30. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Prepidil. 2008; Online: <http://www.zfid.de/pdf/0/003210.pdf> [Zugriff 13.06.14].
31. Kovacs L, Sas M, Resch B, Ugocsai G, Swahn M-L, Bygdeman M, Rowe PJ. Termination of very early pregnancy by RU 486 - an antiprogesterone compound. *Contraception*. 1984; 29(5): 399-410.
32. Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Schwangerschaftsabbrüche. 2013; 12(3): Online: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Schwangerschaftsabbrueche/Schwangerschaftsabbrueche2120300137004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Schwangerschaftsabbrueche/Schwangerschaftsabbrueche2120300137004.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff 09.10.15].
33. Bartlett LA, Berg CJ, Shulman HB, Zane SB, Green CA, Whitehead S, Atrash HK. Risk factors for legal induced abortion - related mortality in the United States. *Obstetrics & Gynecology*. 2004; 103(4): 729-37.
34. Jannet D, Aflak N, Abankwa A, Carbonne B, Marpeau L, Milliez J. Termination of 2nd and 3rd trimester pregnancies with mifepristone and misoprostol. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1996; 70(2): 159-63.
35. Wagner N, Abele H, Hoopmann M, Grischke E-M, Blumenstock G, Wallwiener D, Kagan KO. Factors influencing the duration of late first and second-trimester termination of pregnancy with prostaglandin derivatives. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011; 155(1): 75-8.
36. Dickinson JE, Doherty DA. Factors influencing the duration of pregnancy termination with vaginal misoprostol for fetal abnormality. *Prenatal diagnosis*. 2009; 29(5): 520-4.

37. Nesbitt D, Giles W. Prolonged Induction to Delivery Time in Termination of Pregnancy Using 16, 16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>methyl ester (gemeprost) for Fetuses with a Neural Tube Defect or Hydrocephalus. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 1996; 36(3): 300-3.
38. Nilas L, Glavind-Kristensen M, Vejborg T, Knudsen UB. One or two day mifepristone - misoprostol interval for second trimester abortion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2007; 86(9): 1117-21.
39. Ashok PW, Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1999; 106(7): 706-10.
40. Thong K, Baird D. A study of gemeprost alone, dilapan or mifepristone in combination with gemeprost for the termination of second trimester pregnancy. *Contraception*. 1992; 46(1): 11-7.
41. Hoopmann M, Hirneth J, Pauluschke-Fröhlich J, Yazdi B, Abele H, Wallwiener D, Kagan KO. Influence of Mifepristone in Induction Time for Terminations in the Second and Third Trimester. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014; 74(4): 350-4.
42. Ngoc NTN, Shochet T, Raghavan S, Blum J, Nga NTB, Minh NTH, Winikoff B. Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2011; 118(3): 601-8.
43. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1988; 95(2): 126-34.
44. Urquhart D, Templeton A. The use of mifepristone prior to prostaglandin-induced mid-trimester abortion. *Human Reproduction*. 1990; 5(7): 883-6.
45. Shaw KA, Topp NJ, Shaw JG, Blumenthal PD. Mifepristone - Misoprostol Dosing Interval and Effect on Induction Abortion Times: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*. 2013; 121(6): 1335-47.
46. Chai J, Tang O, Hong Q, Chen Q, Cheng L, Ng E, Ho PC. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. *Human Reproduction*. 2009; 24(2): 320-4.
47. Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1996; 103(7): 706-9.



48. Heikinheimo O, Tevilin M, Shoupe D, Croxatto H, Lähteenmäki P. Quantitation of RU 486 in human plasma by HPLC and RIA after column chromatography. *Contraception*. 1986; 34(6): 613-24.
49. Wong K, Ngai C, Wong A, Tang L, Ho P. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy: a randomized trial. *Contraception*. 1998; 58(4): 207-10.
50. Nor Azlin M, Abdullah H, Zainul Rashid M, Jamil M. Misoprostol (alone) in second trimester terminations of pregnancy: As effective as Gemeprost? *Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2006; 26(6): 546-9.
51. Makhoulouf A, Al-Hussaini T, Habib D, Makarem M. Second-trimester pregnancy termination: comparison of three different methods. *Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2003; 23(4): 407-11.
52. Zieman M, Fong SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstetrics & Gynecology*. 1997; 90(1): 88-92.
53. Akoury HA, Hannah ME, Chitayat D, Thomas M, Winsor E, Ferris LE, Einarson TR, Seaward PGR, Ryan G, Willan AR. Randomized controlled trial of misoprostol for second-trimester pregnancy termination associated with fetal malformation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 190(3): 755-62.
54. Bebbington MW, Kent N, Lim K, Gagnon A, Delisle MF, Tessier F, Wilson RD. A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002; 187(4): 853-7.
55. Tang OS, Lau WNT, Chan CCW, Ho PC. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004; 111(9): 1001-5.
56. Bhattacharjee N, Saha SP, Ghoshroy SC, Bhowmik S, Barui G. A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2008; 48(2): 165-71.
57. Wong K, Ngai C, Yeo E, Tang L, Ho P. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Human Reproduction*. 2000; 15(3): 709-12.
58. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomised controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second

trimester pregnancy termination. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005; 112(9): 1297-301.

59. Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, Halmesmäki E. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. *Obstetrics & gynecology*. 1997; 90(6): 896-900.
60. Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: a randomised comparative trial. *Contraception*. 1996; 53(5): 281-3.
61. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GCY, Lee SWH. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1997; 90(5): 735-8.
62. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Randomized comparison of vaginal (200 µg every 3 h) and oral (400 µg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Human Reproduction*. 2000; 15(10): 2205-8.
63. El-Refaey H, Templeton A. Pregnancy: Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. *Human Reproduction*. 1995; 10(2): 475-8.
64. Tang OS, Chan CC, Kan AS, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12–20 weeks gestation. *Human Reproduction*. 2005; 20(11): 3062-6.
65. Thong K, Lynch P, Baird D. A randomised study of two doses of gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Contraception*. 1996; 54(2): 97-100.
66. Grigsby PL, Sooranna SR, Adu-Amankwa B, Pitzer B, Brockman DE, Johnson MR, Myatt L. Regional expression of prostaglandin E2 and F2alpha receptors in human myometrium, amnion, and choriodecidua with advancing gestation and labor. *Biology of reproduction*. 2006; 75(2): 297-305.
67. Lo T, Lau W, Lai F, Lam H, Tse H, Leung W, Chin RKH. The effect of gestational age on the outcome of second-trimester termination of pregnancies for foetal abnormalities. *Prenatal diagnosis*. 2008; 28(6): 508-11.

68. Tang O, Thong K, Baird D. Second trimester medical abortion with mifepristone and gemeprost: a review of 956 cases. *Contraception*. 2001; 64(1): 29-32.

## 7 Anhang

### Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan.

Ein Teil der in diese Dissertation eingeflossenen Daten wurde in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- Hoopmann M, Hirneth J, Pauluschke-Fröhlich J, Yazdi B, Abele H, Wallwiener D, Kagan KO. Influence of Mifepristone in Induction Time for Terminations in the Second and Third Trimester. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2014; 74(4): 350-4.
- Wagner N, Abele H, Hoopmann M, Grischke E-M, Blumenstock G, Wallwiener D, Kagan KO. Factors influencing the duration of late first and second-trimester termination of pregnancy with prostaglandin derivatives. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011; 155(1): 75-8.

Die Mehrheit der ausgewerteten Daten zu Schwangerschaftsabbrüchen sowie sämtliche Fälle bei denen Mifepriston verwendet wurde, wurden von mir eigenständig aus den Datenbanken der Universitäts-Frauenklinik Tübingen erhoben.

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch mich zusammen mit Herrn Prof. Dr. Karl Oliver Kagan. Die Erstellung aller in der Dissertation abgebildeten Graphen erfolgte durch meine Person.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.07.2017

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. Diethelm Wallwiener danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen durchführen zu können, sowie für das Vertrauen mir die hierfür notwendigen vertraulichen Daten zur Verfügung zu stellen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Karl Oliver Kagan für die freundliche Überlassung dieses für mich hochinteressanten Promotionsthemas. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm zielgerichtet und professionell begleitet. Besonders bedanken will ich mich zudem für die organisatorischen Freiheiten, die er mir während der gesamten Dissertation gewährte. Sein kompetenter Rat und seine Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten sehr zugute und trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Herrn PD Dr. Markus Hoopmann möchte ich für seine Unterstützung bei der Interpretation der erhobenen Daten herzlich danken.

Frau Dr. Britta Yazdi danke ich für die geduldige Einweisung in die klinikinternen Programme sowie ihren sachverständigen Rat.

Zuletzt will ich meinen Eltern herzlich für ihre fortwährende Unterstützung und ihr Interesse an meiner Arbeit danken.