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
Hrneth, 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 Primings 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

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
m² 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


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).


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


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 Strafgesetzbuches (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

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 Abbruches 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.

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

**Misoprostol**

Misoprostol ist ein PGE\(_1\)-Analagon, das ursprünglich zur Behandlung und Prävention von Magenulcera 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).


Misoprostol besitzt in über 80 Ländern eine Zulassung für die Behandlung von Magenulcera, ist aber nicht für geburtshilfliche Indikationen zugelassen (8, 20). Trotzdem wird es in der Gynäkologie für die Behandlung von inkompletten 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**


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).


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


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).


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).


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 abdominalle Schmerzen sowie vereinzelt Übelkeit und Kopfweh 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

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).


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.


Tabelle 1: Einflussfaktoren auf die Einleitungszeit

<table>
<thead>
<tr>
<th>Beschriebene Einflussfaktoren</th>
<th>Effekt auf die Einleitungszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Parität</td>
<td>verkürzend (26, 34, 35, 38)</td>
</tr>
<tr>
<td>Erstgebärend</td>
<td>verlängernd (36)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gestationsalter</td>
<td>verlängernd (35, 36, 38, 39)</td>
</tr>
<tr>
<td>Einsatz von Mifepriston</td>
<td>verkürzend (15, 22, 40)</td>
</tr>
<tr>
<td>Maternales Alter</td>
<td>verkürzend (36)</td>
</tr>
<tr>
<td>Fetale Anomalien</td>
<td>teilweise verlängernd (37)</td>
</tr>
<tr>
<td>Z. n. Sectio caesarea</td>
<td>verlängernd (35)</td>
</tr>
<tr>
<td>Intrauteriner Fruchttod</td>
<td>verkürzend (34)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.8 Ziel der vorliegenden Arbeit


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 erklärt, sich mit dem Procedere einverstanden.


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/m²), 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 Mifepriston (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 multivarianter 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 ≤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 \textit{Ripening} Ballon gelegt wurde. Für die Auswertung standen somit noch 333 (94,6\%) Schwangerschaften zur Verfügung.

\begin{table}[h]
\centering
\begin{tabular}{|l|c|c|}
\hline
 & n & \% \\
\hline\hline
Gesamte Studienpopulation & 352 & 100\% \\
Ausgeschlossene SS & 19 & 5,4\% \\
Studienkollektiv & 333 & 94,6\% \\
\hline
\end{tabular}
\caption{Studienkollektiv}
\end{table}

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\(^2\) 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 \textit{Sectio caesarea} durchgeführt.
Tabelle 3: Mediane maternale Eigenschaften im Studienkollektiv

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


Abbildung 1: Verteilung des maternalen Lebensalters im Studienkollektiv


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.

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)

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einleitungsprotokoll</th>
<th>Anzahl</th>
<th>Einleitungszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Mittelwert (Standardabweichung)</td>
</tr>
<tr>
<td>Insgesamt</td>
<td>333</td>
<td>22,8 (22,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>mit Mifepriston</td>
<td>81</td>
<td>15,1 (11,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>ohne Mifepriston</td>
<td>252</td>
<td>25,3 (24,4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.


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

Tabelle 6: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle insgesamt

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeitpunkt</th>
<th>Mit Mifepriston</th>
<th>Ohne Mifepriston</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nach 12 Stunden</td>
<td>54,3% (44)</td>
<td>30,9% (78)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 18 Stunden</td>
<td>75,3% (61)</td>
<td>51,2% (129)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 24 Stunden</td>
<td>85,2% (69)</td>
<td>65,9% (166)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einleitungsprotokoll</th>
<th>Anzahl</th>
<th>Einleitungszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Mittelwert</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>(Standardabweichung)</td>
</tr>
<tr>
<td>Misoprostol</td>
<td>242</td>
<td>19,7 (19,9)</td>
</tr>
<tr>
<td>mit Mifepriston</td>
<td>67</td>
<td>13,6 (10,3)</td>
</tr>
<tr>
<td>ohne Mifepriston</td>
<td>175</td>
<td>22,0 (22,1)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.


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.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeitintervall</th>
<th>Mit Mifepriston</th>
<th>Ohne Mifepriston</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nach 12 Stunden</td>
<td>58,2% (39)</td>
<td>34,9% (61)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 18 Stunden</td>
<td>80,6% (54)</td>
<td>56,6% (99)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 24 Stunden</td>
<td>89,6% (60)</td>
<td>72,0% (126)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Tabelle 8: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Misoprostol
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)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einleitungsprotokoll</th>
<th>Anzahl</th>
<th>Einleitungszeit</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Mittelwert (Standardabweichung)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gemeprost</td>
<td>66</td>
<td>22,1 (17,4)</td>
</tr>
<tr>
<td>mit Mifepriston</td>
<td>8</td>
<td>11,4 (6,5)</td>
</tr>
<tr>
<td>ohne Mifepriston</td>
<td>58</td>
<td>23,6 (17,9)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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 geradlinigerer.
Abbildung 6: Relative Häufigkeit abgebrochener Schwangerschaften über die Zeit für Gemeprost mit und ohne Mifepriston

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeitpunkt</th>
<th>Mit Mifepriston</th>
<th>Ohne Mifepriston</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nach 12 Stunden</td>
<td>62,5% (5)</td>
<td>29,3% (17)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 18 Stunden</td>
<td>87,5% (7)</td>
<td>50,0% (29)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 24 Stunden</td>
<td>100,0% (8)</td>
<td>67,2% (39)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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)

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

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

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.

Tabelle 12: Abgebrochene Schwangerschaften innerhalb ausgewählter Zeitintervalle für Dinoproston

<table>
<thead>
<tr>
<th>Zeitintervall</th>
<th>Mit Mifepriston</th>
<th>Ohne Mifepriston</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Nach 12 Stunden</td>
<td>0,0% (0)</td>
<td>0,0% (0)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 18 Stunden</td>
<td>0,0% (0)</td>
<td>5,3% (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 24 Stunden</td>
<td>16,7% (1)</td>
<td>5,3% (1)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nach 48 Stunden</td>
<td>66,7% (4)</td>
<td>36,8% (7)</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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.


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.
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)

<table>
<thead>
<tr>
<th>Parameter</th>
<th>Entbindung innerhalb von 12 Stunden nach erster Einleitung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Univariate logistische Regressionsanalyse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>OR (95% KI)</td>
</tr>
<tr>
<td>Alter (Jahren)</td>
<td>1,049 (1,009 - 1,090)</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI (kg/m²)</td>
<td>0,955 (0,906 - 1,007)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gestationsalter (SSW)</td>
<td>0,885 (0,830 - 0,943)</td>
</tr>
<tr>
<td>Gravidität (n)</td>
<td>1,340 (1,123 - 1,599)</td>
</tr>
<tr>
<td>Parität (n)</td>
<td>1,561 (1,216 - 2,005)</td>
</tr>
<tr>
<td>Geburtshilfliche Anamnese</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Erstgebärend</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Z.n. Sectio</td>
<td>0,738 (0,304 - 1,790)</td>
</tr>
<tr>
<td>Z.n. Entbindung(en) ohne Sectio</td>
<td>4,147 (2,399 - 7,170)</td>
</tr>
<tr>
<td>Mifepriston vor Einleitung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Nein</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Ja</td>
<td>2,653 (1,589 - 4,428)</td>
</tr>
<tr>
<td>Medikamentenregime</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Misoprostol</td>
<td>1</td>
</tr>
<tr>
<td>Gemeprost</td>
<td>0,710 (0,401 - 1,258)</td>
</tr>
<tr>
<td>Dinoproston</td>
<td>0</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Signifikanzniveau p ≤ 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 Dinoproston 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).


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


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. Diese 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.


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


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


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.


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. Diese 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 Gesamtabschussdauer 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).


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).


4.2.2 Vergleich möglicher Applikationswege


In einer Studie mit Misoprostol wurde für vaginale Applikationen ein deutlich langsameres 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).


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.

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).


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.


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 Zeintervall in beiden Gruppen verwendeten Nuutila et al. in ihrer randomisierten Studie. Den Patientinnen wurden in sechsstündlichen Abständen 100 µg oder in zwölfstündlichen Abständen 200 µg Misoprostol vaginal verabreicht. Mit durchschnittlich 23,1 Stunden führte die sechsstündliche Applikation zu kürzeren Einleitungszeiten als die zwölfstündliche 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 soll 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 Dinoproston 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-Dinoproston-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 Dinoproston 16,7% der Schwangerschaftsabbrüche beendet.


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).

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.


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 betrugen 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).


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 sechsstündlichem 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).


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 sechsstündlichem 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).


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.


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


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

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).


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 Spontangeburten könnte in einer schnelleren Reifung der Zervix bei diesen Patientinnen liegen.

4.4.3 Einsatz von Mifepriston und Dinoproston


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...


### 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


**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

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


58. Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomised controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second...


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.


7 Anhang

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift


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


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.