

DER PRIVATARZT Medizin & Management GYNÄKOLOGIE

Hohe Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen

DER MEDIKAMENTÖSE SCHWANGERSCHAFTSABBRUCH HAT SICH WELTWEIT ALS STANDARD ETABLIERT

Die Beendigung einer Schwangerschaft mit dem Progesteron-Antagonisten Mifepriston (Mifegyne^{®*}) sowie einem Prostaglandin (bevorzugt mit Cytotec^{®**}) hat sich weltweit als Standard während der ganzen Schwangerschaft durchgesetzt. Die Methode ist – außer in Irland – in ganz Westeuropa zugelassen, wird jedoch aufgrund unterschiedlicher Regelungen bzw. Restriktionen unter *differenten* Indikationen entsprechend unterschiedlich häufig angewandt. Im internationalen Vergleich auffällig ist, dass der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon in Deutschland deutlich seltener als die operative Abruptio durchgeführt wird (Abb. 1).

Wirkmechanismus von Mifepriston

Mifepriston blockiert die Progesteron-Rezeptoren kompetitiv reversibel, so dass artefiziell eine Corpus-luteum-Insuffizienz imitiert wird. Dementsprechend kommt es nach 1 - 2 Tagen zu folgenden klinischen Wirkungen (Abb. 2):

- Die Cervix uteri öffnet sich;
- Das Endometrium einschließlich Fruchtsack beginnt sich von der Uteruswand zu lösen;
- Die Kontraktilität des Myometriums wird gesteigert, ebenso die myometriale Sensibilität für Prostaglandine.

Im zweiten Schritt wird in relativ niedriger Dosis ein Prostaglandin angewandt, international bevorzugt das E1-Prostaglandin Misoprostol (Cytotec[®]), da dieses Prostaglandin selektiv auf das Myometrium wirkt und gut verträglich ist. Unter den dadurch ausgelösten Uterus-Kontraktionen kommt es sodann zur Ausstoßung des Schwangerschaftsprodukts.

Tab. 1: Vorteile bei einer medikamentösen Abruptio (im Vergleich zur operativen Abruptio)

- Abruptio bereits sehr früh möglich (mit weniger Nebenwirkungen);
- Wird von vielen Frauen als „natürlicher“ empfunden;
- Kein instrumenteller Eingriff notwendig;
- Keine Narkose notwendig.

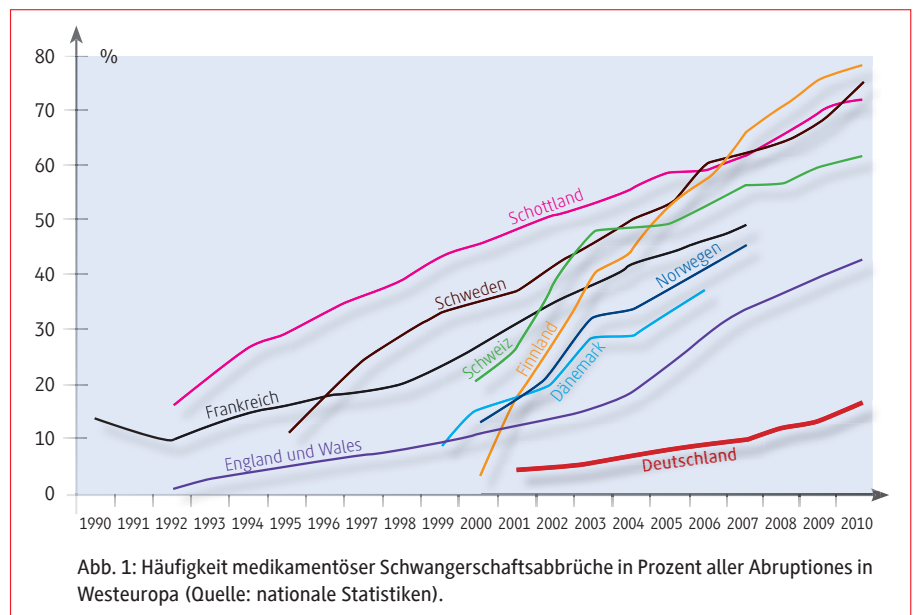


Abb. 1: Häufigkeit medikamentöser Schwangerschaftsabbrüche in Prozent aller Abruptiones in Westeuropa (Quelle: nationale Statistiken).

Die Verhinderung der Wirkungen des Schwangerschafts-erhaltenden Hormons Progesteron führt in jedem Stadium der Schwangerschaft zum Ende der Gravidität, d.h. ab der Einnistung des Embryos bis zum Geburtstermin. Das

*Vertrieb: Nordic Pharma GmbH, 85737 Ismaning;

**Vertrieb: Cytotec[®] ist ausschließlich als Re-Import zu beziehen, Hersteller: Pfizer Inc., USA;

***Zur Behandlung bei Uterus myomatosus ist in Deutschland bereits der Progesteron-Antagonist Ulipristalazetat zugelassen.

bedeutet zum einen, dass bei Anwendung von Mifepriston sowie Misoprostol in der frühen Schwangerschaft klinisch nicht zwischen einem medikamentös-induzierten und einem spontanen Abort zu unterscheiden ist, und zum anderen, dass die Geburtseinleitung mit Mifegyne[®] vergleichsweise physiologisch ist.

Auf der Basis der Blockade der Rezeptoren für Progesteron ergeben sich – neben der Anwendung zum legalen Schwangerschaftsabbruch sowie neben der zugelassenen Zervix-Dilatation vor transzervikalen Eingriffen – in Zukunft wo-

Tab. 2: Kontraindikationen gegen die Anwendung von Mifepriston (Mifegyne®)

- Unbestätigte Schwangerschaft,
- Konkreter Verdacht auf Extrauterin-gravidität bei der Ultraschall-Untersuchung,
- Chronische Niereninsuffizienz,
- Schwerwiegendes Asthma bronchiale,
- Angeborene Porphyrrie,
- Überempfindlichkeit gegen Mifepriston,
- Kontraindikation gegen das bei der Abruption vorgesehene Prostaglandin (Misoprostol).

möglich weitere Bereiche der Anwendung von Mifepriston. In entsprechenden Studien erprobt ist der Einsatz von Mifepriston bei Uterus myomatosus***, bei Endometriose, bei Progesteron-Rezeptor-positivem Mammakarzinom, zur Geburtseinleitung am Termin sowie bei weiteren nicht-gynäkologischen Indikationen.

Zulassung bis zur 9. SSW

Die Zulassung zum frühen Schwangerschaftsabbruch mit Medikamenten, die erstmalig 1988 in Frankreich erfolgte, wurde in Deutschland ab Mitte des Jahres 2008 bis zum 63. Tag der Schwangerschafts-bedingten Amenorrhö (9. Schwangerschaftswoche) erweitert. Die ursprüngliche Begrenzung bis zum 49. Amenorrhö-Tag basierte nicht auf medizinischen, sondern auf vermuteten psychischen Auswirkungen, was sich allerdings nicht bestätigt hat. In England und Schweden ist daher die Zulassung von Mifepriston zur Abruption bereits 1991 bzw. 1992 erweitert worden, in Norwegen im Jahre 2000. Bei Schwangerschaften nach dem 49. Amenorrhö-Tag ist allerdings die Dosis des Prostaglandins Misoprostol auf 800 µg zu erhöhen. Auch ist diese Dosis dann vaginal (statt peroral) anzuwenden, um nach dem 49. Amenorrhö-Tag eine vergleichbare Erfolgsrate zu erzielen.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit der medikamentösen Abruption-Methode bis zur 9. SSW konnten in zahlreichen internationalen Studien eindeutig belegt werden. Erfahrungsgemäß ist jedoch nach dem 49. Tag post menstruationem tendenziell mit etwas stärkeren Blutungen und Schmerzen zu rechnen, da diese „Nebenwirkungen“ eines Aborts vom Gestationsalter abhängig sind.

Einnahme des Prostaglandins zu Hause?!

In mehreren Studien, in denen die Patientinnen die Wahl hatten, das Prostaglandin in Klinik

bzw. Praxis oder zu Hause einzunehmen, hat sich gezeigt, dass die meisten Frauen die Einnahme zu Hause bevorzugten und diese Entscheidung auch nach dem Abbruch als richtig aufrechterhielten. Das heißt: Die Möglichkeit, die Zahl der Praxis- bzw. Klinikbesuche zu reduzieren, wurde begrüßt. Medizinische Komplikationen wurden – trotz weniger Visiten/Kontrollen – in diesen Studien nicht beobachtet.

Außer in den Studien haben sich folgende Vorgehensweisen im klinischen Alltag bestätigt:

- In den USA wird das Prostaglandin seit der Zulassung von Mifepriston im Jahre 2000 routinemäßig zu Hause eingenommen.
- Seit September 2004 besteht in Schweden offiziell die Empfehlung, den Patientinnen die freie Wahl zu lassen, das Prostaglandin zu Hause oder in der Praxis bzw. Klinik einzunehmen.
- In Österreich ist die Einnahme von Misoprostol zu Hause seit 2004 Routine.

Die Einnahme von Misoprostol zu Hause wird von den Frauen insbesondere dann bevorzugt, wenn sie umfassend aufgeklärt wurden und die sie behandelnden Ärzte gut erreichbar sind. Komplikationen wie zumal länger anhaltende stärkere Blutungen sind sehr selten und treten ohnehin – wenn überhaupt – stets nach Ablauf der 3 Stunden auf, für die die Frauen nach Einnahme von Misoprostol in der Praxis bzw. Klinik üblicherweise beobachtet wurden (bzw. werden). Ganz abgesehen davon ist für die meisten

Frauen eine kurzfristig auch stärkere vaginale Blutung ein Ereignis, mit dem sie häufiger konfrontiert sind, und offensichtlich kein Grund zur Besorgnis.

Nach Erweiterung der Zulassung zur medikamentösen Abruption bis zur 9. SSW gibt es entsprechend der Studien-Erfahrungen keine dahingehende Empfehlung mehr, ob das Prostaglandin in der Praxis bzw. Klinik oder zu Hause eingenommen werden sollte. In der Mifepriston-Fachinformation wird allerdings noch empfohlen, die Patientin nach Anwendung des Prostaglandins für 3 Stunden zu überwachen. Diese Vorschrift berücksichtigt, dass unter älteren E2-Prostaglandinen wie z.B. Nalador® und Cergem® – wenn auch selten – Koronarspasmen beobachtet wurden. Derartige Nebenwirkungen wurden jedoch unter Misoprostol nicht beobachtet.

Unwirksamkeit bei Extrauterin-gravidität

Je früher eine medikamentöse Abruption bei bestehender legaler Indikation, d.h. bei einer medizinischen Indikation bzw. bei einer Indikation auf der Basis der Beratungsregelung, vorgenommen werden kann, desto geringer sind die „Nebenwirkungen“, d.h. Schmerzen und Blutungen – sowie nicht zuletzt die psychische Belastung.

Vor dem Auftreten eines Dottersacks (in der etwa 6. SSW) bzw. vor dem Nachweis von Herz-tätigkeit ist jedoch eine Gravidität nicht sicher zu

Tab. 3: Ablauf beim medikamentösen frühen Schwangerschaftsabbruch (bei Vorliegen einer entsprechenden Indikation)

- Feststellung der Schwangerschaft per β -hCG-Bestimmung oder Ultraschalluntersuchung; Bestimmung des Alters der Gravidität sowie

Aufklärung der Patientin über den Ablauf der Abruption, über die Anforderungen an die Patientin bei der Abruption sowie die Nebenwirkungen und Risiken bei Anwendung von Mifegyne® und Cytotec®;

Bestimmung von β -hCG bei sehr früher Schwangerschaft;

Ermittlung der Blutgruppe (Ist die Patientin Rhesus-Faktor-negativ, Impfung mit einem RH-Immunglobulin zur sog. Rhesus-Prophylaxe);

Aushändigung der Packungsbeilage zum Präparat Mifegyne® und Mitteilung der Tel.-Nr., unter der der Facharzt erreichbar ist; kontrazeptive Beratung;

- Einnahme von 600 mg Mifegyne® (= 3 Tabletten) durch die Patientin unter Aufsicht der Ärztin/des Arztes;

Evtl. Festlegung des Folgetermins für 36 - 48 Stunden nach der Einnahme von Mifegyne®, sofern das Prostaglandin in der Praxis bzw. Klinik angewandt werden soll;

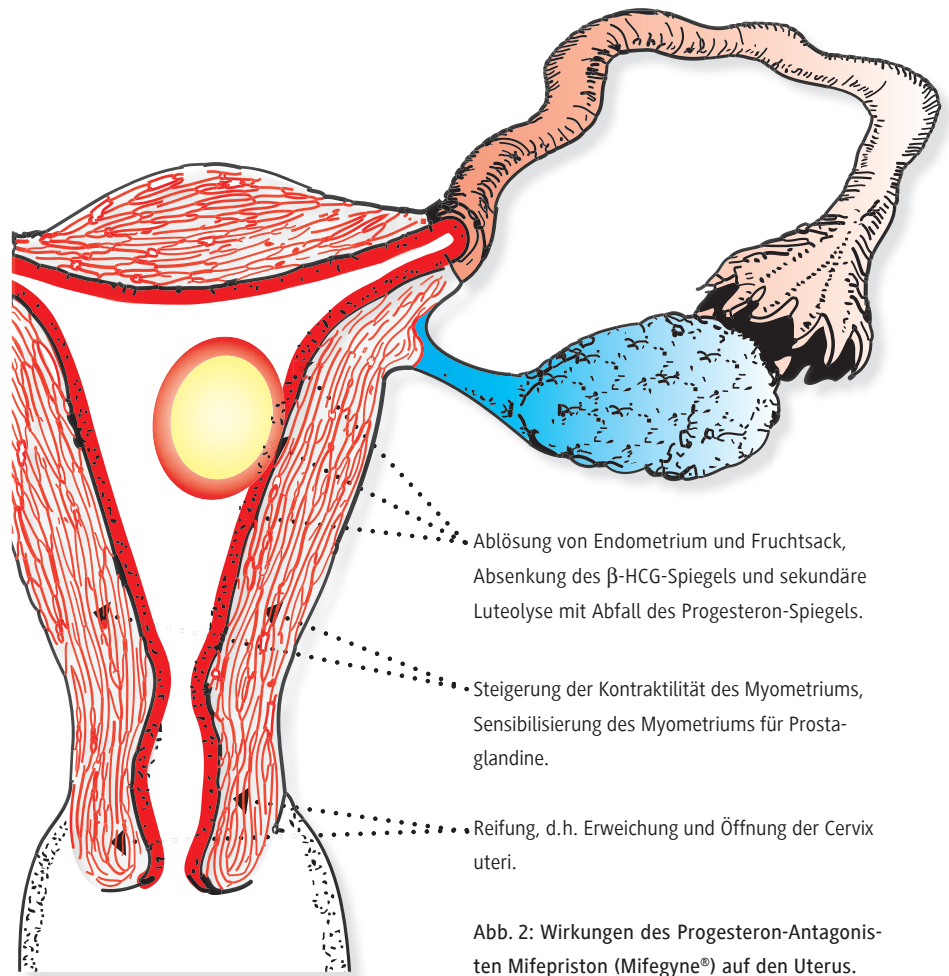
- Anwendung von 400 µg Cytotec® peroral bzw. von 800 µg Cytotec® intravaginal (siehe Tab. 4), 36 - 48 Stunden nach Einnahme von Mifegyne®;
- Nachkontrolle ab dem 7. bis 16. Tag, spätestens bis zum 21. Tag nach Anwendung von Mifegyne® zur Feststellung, ob das Cavum uteri leer ist bzw. der β -hCG-Wert unter 20 % des Ausgangswertes liegt, und zum Ausschluss von etwaig noch bestehenden (stärkeren) Blutungen sowie zum Ausschluss von etwaigen Infektionen.

lokalisieren und damit auch eine etwaige, wenn auch seltene Extrauterin gravidität (EUG) nicht sicher auszuschließen. Dies ist insofern von Bedeutung, als Mifepriston bei Vorliegen einer (letztlich lebensbedrohlichen) EUG wirkungslos bleibt. Bei einer frühen Schwangerschaft ist über diesen Sachverhalt aufzuklären, es besteht allerdings kein Grund dafür, in der günstigsten, da an „Nebenwirkungen“ armen Zeit mit der Anwendung von Mifepriston abzuwarten, sofern der Entschluss zur Abortio seitens der Patientin klar formuliert ist, per Ultraschall kein konkreter Hinweis auf eine EUG gewonnen werden kann und die Bestimmung von β -hCG im Serum veranlasst wird.

Erfolgskontrolle per β -hCG-Bestimmung?

Zur Verlaufskontrolle, d.h. zur Beantwortung der Frage, ob der Fruchtsack ausgestoßen wurde, eignet sich die Kontrolle des β -hCG-Wertes im Serum oder auch die Ultraschalluntersuchung des Cavum uteri, sofern die Schwangerschaft vor der Behandlung per Ultraschall eindeutig darstellbar war.

- Etwa 1 Woche nach Applikation von Mifepriston ist zu kontrollieren, ob das Cavum uteri tatsächlich leer ist. Geschieht dies per Ultraschall, ist zu berücksichtigen, dass gelegentlich auch nach erfolgreicher Beendigung der Schwangerschaft die Interpretation der Ultraschallbilder



- Ablösung von Endometrium und Fruchtsack, Absenkung des β -hCG-Spiegels und sekundäre Luteolyse mit Abfall des Progesteron-Spiegels.
- Steigerung der Kontraktilität des Myometriums, Sensibilisierung des Myometriums für Prostaglandine.
- Reifung, d.h. Erweichung und Öffnung der Cervix uteri.

Abb. 2: Wirkungen des Progesteron-Antagonisten Mifepriston (Mifegyne®) auf den Uterus.

schwierig ist, weil Blutkoagel von bis zu 25 mm Durchmesser im Cavum uteri vorliegen können.

Welcher Art etwaige Residuen in utero sind, ist per Ultraschall nicht zu definieren. Die Erfahrung lehrt allerdings, dass Residuen in fast allen (seltenen) Fällen mit der folgenden spontanen bzw. induzierten Menstruationsblutung quasi nach-

träglich ausgestoßen werden. Eine Saugkürette ist somit in solchen Fällen allenfalls bedingt notwendig (z.B. bei stärkeren bzw. anhaltenden Blutungen).

- Alternativ kommt die Verlaufskontrolle durch Bestimmung von β -hCG im Serum in Frage. Die Bestimmung von β -hCG als Verlaufskontrolle bietet den Vorteil, dass das Ergebnis klarer als der Ultraschallbefund zu interpretieren ist. Da es individuell relativ große Schwankungen der β -hCG-Konzentration im Serum gibt, ist somit Voraussetzung einer sicheren Interpretation, dass ein präinterventioneller β -hCG-Vergleichswert vorliegt.

Ein Abfall des β -hCG-Wertes auf weniger als 20% des präinterventionellen Ausgangswertes innerhalb einer Woche zeigt zuverlässig an, dass die Schwangerschaft beendet ist.

- Die β -hCG-Bestimmung vor und etwa 10-16 Tage nach der Mifepriston-Misoprostol-Anwendung ist hingegen alternativlos, wenn bei Therapiebeginn eine frühe Schwangerschaft vorlag und noch kein intrauteriner Fruchtsack festzustellen war.

Medikamentöse oder operative Abortio?

Der große Vorteil der medikamentösen Abortio ist, dass diese Methode schon relativ früh angewandt werden kann und daher sehr viel schonender für die Patientin ist. Auch muss

Rechtliche Bestimmungen im Hinblick auf den medikamentösen Schwangerschaftsabbruch

In Deutschland ist der Vertrieb von Mifegyne® über Apotheken bzw. den Pharma-Großhandel – anders als in anderen Ländern – nicht erlaubt. Das heißt: Das Medikament kann nur – unter festgelegten Formalien – von der Nordic Pharma GmbH, Frauenhoferstraße 4, 85737 Ismaning, Tel. 089 88969068-0 bezogen werden.

Folgende Formalien sind einzuhalten: Die Verschreibung hat in 2-facher Ausfertigung (Original und Zweitschrift) zu erfolgen. Beide Verordnungsblätter sind per Post an Nordic Pharma zu schicken. Die Zweitschrift wird zusammen mit dem angeforderten Arzneimittel an den Arzt zurückgeschickt, der Mifegyne® verordnet hat; die fortlaufenden Packungsnummern werden auf beiden Verordnungsblättern angegeben. Der Arzt hat den Erhalt des Arzneimittels zu bestätigen und dessen Anwendung in anonymisierter Form der betreffenden Patientin zuzuordnen. Die schriftlichen Unterlagen müssen sowohl seitens der Lieferfirma als auch seitens des Arztes 5 Jahre aufbewahrt werden (Arzneimittelverschreibungsverordnung, § 3).

Der Sondervertriebsweg im Hinblick auf Mifegyne® basiert auf § 47a des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG). In § 47a ist festgelegt, dass ein pharmazeutischer Unternehmer Arzneimittel, die zur Vornahme eines Schwangerschaftsabbruchs zugelassen sind, nur direkt an Einrichtungen abgeben darf, die im Sinne von § 13 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen dürfen.

Im Übrigen gelten nach § 218 und § 219 StGB und nach Schwangerschaftskonfliktgesetz für die Durchführung eines medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs dieselben gesetzlichen Voraussetzungen wie für die operative Abortio.

mit dem medikamentösen Eingriff keineswegs abgewartet werden, bis durch Nachweis eines Dottersacks bzw. von Herzaktivität in utero eine Extrauterin gravidität sicher ausgeschlossen werden kann. Im Gegenteil: Im Rahmen der medikamentösen Abruption kann eine EUG – aufgrund der β -hCG-Bestimmung im Serum vor und nach dem medikamentösen Eingriff – sehr früh ausgeschlossen werden.

Im Gegensatz zur frühen medikamentösen Abruption, bei der die Patientin das gesamte Verfahren und Geschehen selbst unter Kontrolle hat bzw. haben will, ist die operative Abruption eher dann angezeigt, wenn z.B. aufgrund von Beratungsregelung und sich anschließender Bedenkzeit ein günstiger Frühtermin verpasst wird bzw. die Patientin daran interessiert ist, „alles so schnell wie möglich“ hinter sich zu bringen, und Narkose und Operation in Kauf zu nehmen gewillt ist.

Ein wenig tragfähiges Argument für die operative Abruption ist dagegen, im Hinblick auf die relativ hohe Rate spontaner Aborte im ersten Drittel der Gravidität abzuwarten. Denn dabei wird verkannt, dass ausschließlich Frauen mit ungewollten Schwangerschaften behandelt wer-

Tab. 4: Dosierungen von Mifepriston (Mifegyne®) sowie Misoprostol (Cytotec®)

Bis zum 49. Tag der Amenorrhö:

- 600 mg (3 Tabletten) Mifegyne® peroral;

Nach 36 - 48 Stunden:

- 400 µg (2 Tabletten) Cytotec® peroral;

Bis zum 50. bis 63. Tag der Amenorrhö:

- 600 mg (3 Tabletten) Mifegyne® peroral;

Nach 36 - 48 Stunden:

- 800 µg (4 Tabletten) Cytotec® vaginal.

Tab. 5: Kontrazeption nach medikamentöser Abruption

- Sofortige Anwendung von Barrieremethoden

oder – sofern nicht kontraindiziert –

- Sofortiger Beginn der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva am Tag nach Einnahme des Prostaglandins;

- Anwendung von Intrauterinpressaren ab der nächstfolgenden Menstruation.

den und diese nicht länger als notwendig warten wollen.

Fazit

Bei Vorliegen einer tragfähigen Indikation, d.h. bei einer medizinischen Indikation bzw. bei einer Indikation nach der Beratungsregelung, hat sich der medikamentöse Abbruch einer frühen Schwangerschaft bis zur 9. SSW mit dem Progesteron-Rezeptor-Blocker Mifepriston (Mifegyne®) und dem E1-Prostaglandin Misoprostol (Cytotec®) aufgrund der hohen Wirksamkeit und der relativ geringen „Nebenwirkungen“ (Schmerzen, uterine Blutungen) weltweit als Standard eta-

biert. In Studien wie in praxi hat sich gezeigt, dass das Uteruskontraktionen-auslösende Prostaglandin von den Patientinnen auch zu Hause eingenommen werden kann, d.h. der induzierte Abort – nach entsprechender Aufklärung und bei guter Erreichbarkeit des betreuenden Arztes – in der gewohnten Umgebung (also nicht in der Praxis bzw. Klinik) stattfinden kann, und die „Nebenwirkungen“ um so geringer sind, je früher die Abruption vorgenommen werden kann. Ein unteres Gestationslimit, wie es früher häufig eingehalten wurde, gibt es nicht.

(Literaturangaben können angefordert werden.)

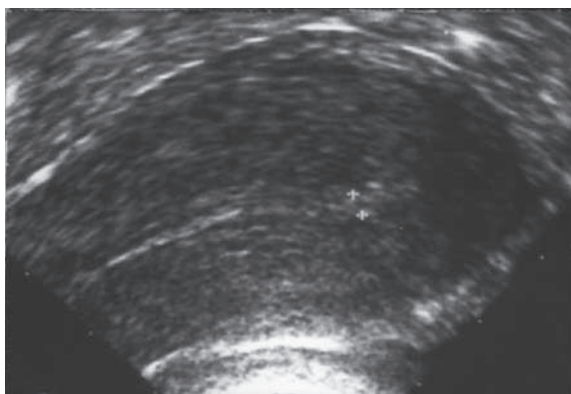


Abb. 3: Ultraschall-Kontrolluntersuchung des Uterus, 10 Tage nach medikamentösem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon: Vollständige Ausstoßung des Fruchtsacks; strichförmiges, vollkommen leeres Cavum uteri.

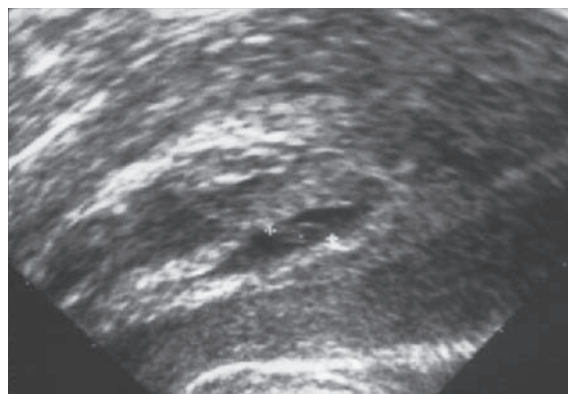


Abb. 4: US-Kontrolluntersuchung des Uterus, 8 Tage nach medikamentöser Abruption im 1. Trimenon: Vollständige Ausstoßung des Fruchtsacks; im Cavum uteri Blutkoagel und Endometrium. Eine Kürettage ist aufgrund eines solchen US-Befundes nicht notwendig, sondern allenfalls bei klinischer Indikation angezeigt.

IMPRESSUM

Verfasser: Dr. med. Christian Fiala, Wien, E-Mail: christian.fiala@aon.at;
Dr. med. H.U. Feldmann, Essen, E-Mail: hansuwe.feldmann@t-online.de.

Mit freundlicher Unterstützung der Nordic Pharma GmbH Deutschland, 85737 Ismaning;

© 2013 – MiM Verlagsgesellschaft mbH.