

Expertise



Schwangerschaftsabbruch mit
Mifepriston und Misoprostol

Fachinformationen für
FrauenärztInnen und BeraterInnen

Impressum:

Frankfurt am Main, Mai 2008

© **pro familia** Bundesverband, Stresemannallee 3, 60596 Frankfurt am Main, Telefon 069-63 90 02, Telefax 069-63 98 52, E-Mail: info@profamilia.de, Internet: www.profamilia.de

Gefördert vom



Expertise vorgelegt von:

Christian Fiala
Gynmed Ambulatorium Wien
E-Mail: Christian.fiala@aon.at

INHALT

1. Medikamentöser Abbruch in Europa	5
Herstellung	6
Zulassung in Europa.....	6
2. Behandlungsablauf des medikamentösen Abbruchs	8
Wirkungsweise	8
Pharmakologische Aspekte.....	9
Teratogenität	9
Auswirkungen gesetzlicher Regelungen	9
Behandlungsschema.....	10
Bis zum 49. Tag.....	10
Zwischen dem 50. und dem 63. Tag.....	11
Kontraindikationen.....	11
Wirksamkeit	12
Nebenwirkungen.....	13
Gründe für die Entscheidung zum medikamentösen Abbruch.....	15
Psychische Aspekte	15
3. Ausgewählte Aspekte	15
Cytotec [®] -Einnahme zu Hause.....	16
Rh-Immunglobuline: Sind sie notwendig?	17
Schmerztherapie	18
Medikamentöser Abbruch bis zum 63. Tag Amenorrhöedauer (9. Woche)...	19
Ultraschall nach einem Abbruch.....	19
Sehr frühe Schwangerschaften	20
Mifegyne [®] bei sehr jungen Patientinnen	20
Reduzierung der Dosis von Mifegyne [®] /Cytotec [®]	21
Medikamentöser Abbruch nach dem 1. Trimenon	21
4. Häufige Fragen aus der Praxis	22
5. Weiterführende Literatur	25

1. Medikamentöser Abbruch in Europa

Es gibt derzeit drei anerkannte Methoden für den Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon:

- medikamentös mit Mifegyne[®],
- chirurgisch (Vakuumaspiration bzw. Saugkürettage) in örtlicher Betäubung und
- chirurgisch (Vakuumaspiration bzw. Saugkürettage) in Vollnarkose.

Die Kombination von Mifepriston (Handelsname Mifegyne[®], früher auch als RU 486 bezeichnet) mit einem Prostaglandin wurde bereits 1988 in Frankreich zugelassen. Kurz darauf erfolgte die Einführung in Großbritannien (1991) sowie in Schweden und China (1992). Seit Januar 1999 wird Mifegyne[®] mit einer Einfuhrgenehmigung in Österreich angewendet. Ende 1999 erfolgte die Zulassung in den meisten anderen west-europäischen Ländern, u. a. in Deutschland, sowie den USA. In Portugal wurde Mifegyne bereits einige Monate nach der Legalisierung des Abbruchs im Sommer 2007 zugelassen. Die Zulassung in Italien wird für 2008 erwartet. Für Irland wurde sie nicht beantragt, da der Abbruch dort verboten ist.

Weltweit ist der Wirkstoff Mifepriston inzwischen in mindestens 31 Ländern für den medikamentösen Schwangerschaftsabbruch zugelassen.

Bisher gab es Unterschiede bei dem Anwendungszeitraum von Mifepriston: Der medikamentöse Abbruch war in Großbritannien, Schweden, Norwegen und den USA bereits seit mehreren Jahren bis zum 63. Tag Amenorrhödauer (p.m.) zugelassen, während er in Ländern wie Frankreich und Deutschland auf das Zeitintervall bis zum 49. Tag p.m. begrenzt war. Für diese unterschiedlichen zeitlichen Begrenzungen gab es keine medizinischen Gründe, vielmehr beruhten sie auf dem Zulassungsantrag des Herstellers.

Auf Antrag der französischen Zulassungsbehörde wurden die Zulassungsbestimmungen für Mifegyne[®] von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA geprüft und im Jahr 2007 europaweit vereinheitlicht. Die Anwendungszeit beträgt demnach 63 Tage nach Amenorrhö. In Deutschland tritt diese Zulassungsänderung am 1. Juli 2008 in Kraft.

Die Anwendungsgebiete für Mifegyne[®] in der Europäischen Zulassung sind folgend zusammengefasst:

1. Medikamentöser Abbruch einer frühen intrauterinen Schwangerschaft
Bei anschließender Verwendung mit einem Prostaglandinanalogen, bis zum 63. Tag der Amenorrhö
2. Erweichung und Erweiterung der Cervix uteri vor dem chirurgischen Abbruch der Schwangerschaft während des ersten Trimesters
3. Vorbereitung für die Wirkung von Prostaglandinanalogen beim Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischen Gründen (nach dem ersten Trimester)
4. Einleitung von Wehen bei Tod des Fetus in utero

Für diese Indikationen wird Mifegyne[®] zunehmend angewendet und ist teilweise schon Standard geworden. Weitere, zum Teil viel versprechende Anwendungsmöglichkeiten von Mifegyne[®] befinden sich im Stadium klinischer Studien, so z. B. die

Behandlung von Myom, Endometriose und Meningeom, aber auch der Einsatz als Kontrazeptivum.

Diese Anwendungsgebiete und die Forschung mit dem Wirkstoff Mifepristone sind allerdings nicht Gegenstand dieser Information.

Herstellung

Bis Herbst 1997 stellte die Firma Russel-Uclav in Frankreich, eine Tochterfirma der Hoechst AG, die Substanz Mifepriston her. Firmenintern wurden alle neuen Substanzen durchnummeriert und Mifepriston als RU 38 486 bezeichnet. Seit 1997 ist die Firma Exelgyn, Paris, im Besitz der Rechte. Den Vertrieb in Deutschland, Österreich und der Schweiz haben im jeweiligen Land andere Firmen übernommen.

Zulassung in Europa



Abbildung 1:
Länder in Westeuropa in denen Mifegyne® zugelassen ist.
(Dunkel: keine Zulassung)

Im Ländervergleich variiert der prozentuale Anteil medikamentöser Abbrüche an der Gesamtzahl der Abbrüche stark (Abbildung 2). So werden in den Niederlanden nur 0,8 Prozent aller Abbrüche im ersten Trimenon medikamentös durchgeführt, während der Anteil in Frankreich, Schweden und der Schweiz über 50 Prozent erreicht und die anderen europäischen Länder zwischen beiden Werten liegen. In Deutschland werden laut aktueller Statistik ca. 10 Prozent aller Schwangerschaftsabbrüche medikamentös durchgeführt.

Die großen länderspezifischen Unterschiede lassen sich teilweise auf Hürden zurückführen, die den Frauen einen frühen Schwangerschaftsabbruch erschweren. So gibt es zwischen den europäischen Ländern überraschend große Unterschiede in der Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt des Abbruchs (siehe Tabelle 1). Besonders in England und Wales werden Abbrüche erst sehr spät in der Schwangerschaft durchgeführt, während in den Niederlanden die meisten Abbrüche sehr früh stattfinden.

den. In England benötigen Frauen aufgrund gesetzlicher Regelungen und der Praxis vor der Durchführung eines Abbruchs die Überweisung von ihrem Hausarzt und die Unterschrift von zwei Ärzten. Außerdem haben die staatlichen Krankenhäuser mehrwöchige Wartezeiten. Diese Regelungen und die Überlastung des staatlichen Gesundheitssystems führen zu einer Verzögerung in der Durchführung von Abbrüchen und damit zu vermeidbaren körperlichen und psychischen Belastungen der betroffenen Frauen und letztlich auch dazu, dass das Zeitfenster für einen medikamentösen Abbruch bereits verstrichen ist.

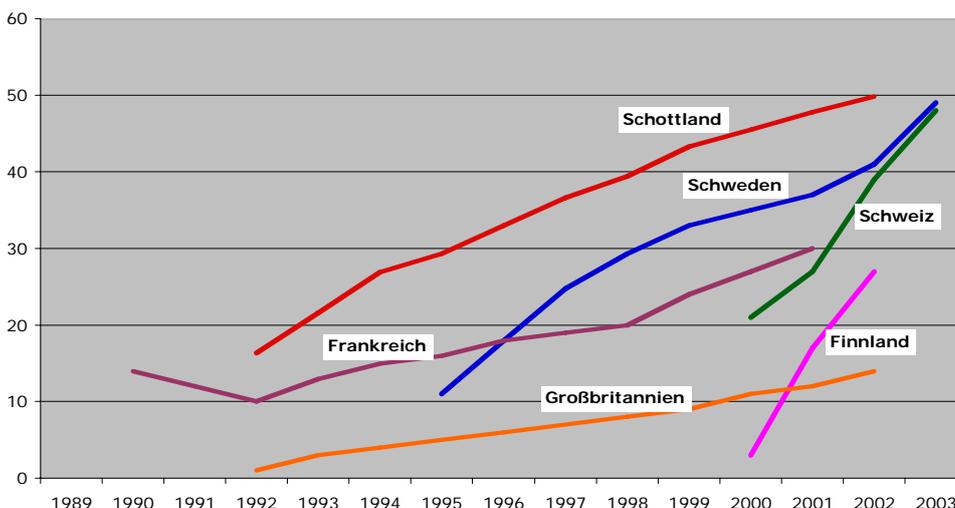
Tabelle 1: Gestationsalter zum Zeitpunkt des Abbruchs in einigen europäischen Ländern

Niederlande	≤ 7 Wochen	77% (2002)
Finnland	≤ 7 Wochen	56% (2002)
Schweden	≤ 7 Wochen	44% (2002)
Deutschland	< 8 Wochen	46% (2003)
UK	< 10 Wochen	57% (2002)
Schweden	< 10 Wochen	79% (2002)

Quelle: Nationale Statistiken

Die zögernde Akzeptanz des medikamentösen Abbruchs als Neuerung in der reproduktiven Gesundheit von Frauen steht in deutlichem Gegensatz zur Einführung von Neuentwicklungen auf anderen Gebieten der Medizin. So fand z. B. Sildenafil (Viagra®) rasche Aufnahme in das medizinische System fast aller Länder, obwohl es eine beträchtliche Anzahl von Todesfällen in Verbindung mit der Einnahme von Viagra® gibt. (Alleine in den USA wurden 130 Todesfälle in den ersten sechs Monaten nach der Einführung registriert, www.fda.gov/cder/consumerinfo/viagra/safety3.htm).

Abbildung 2: Häufigkeit des medikamentösen Abbruchs im ersten Trimenon



Quelle: nationale Statistiken

Große regionale Unterschiede in einzelnen Ländern lassen die Vermutung zu, dass die Wahl der Abbruchmethode in den verschiedenen Ländern weniger auf der freien Entscheidung der betroffenen Frauen beruht, sondern vielmehr regionale Traditionen oder Vorlieben, gesetzliche Regelungen oder auch unterschiedliche Abrechnungs- bzw. Vergütungsmöglichkeiten von ÄrztInnen und/oder Kliniken widerspiegelt.

2. Behandlungsablauf des medikamentösen Abbruchs

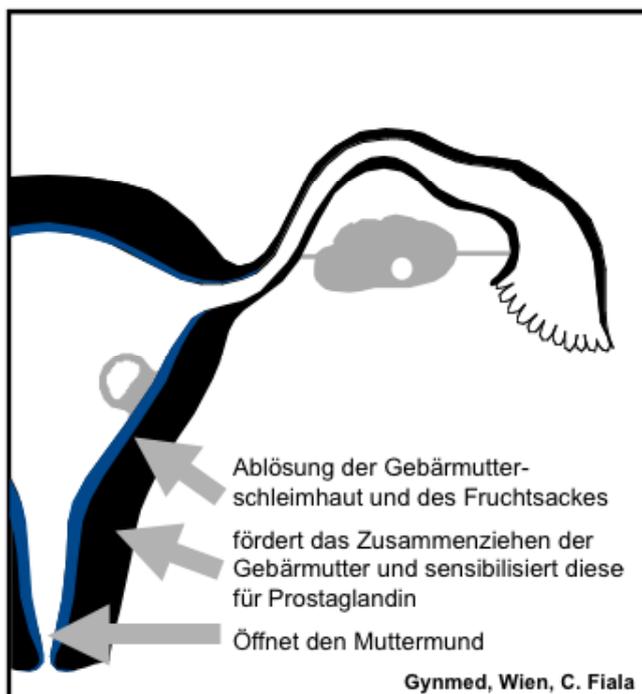
Wirkungsweise

Mifegyne® ist ein Norethisteron-Derivat und blockiert reversibel die Progesteron-Rezeptoren. Es besitzt dabei eine 5- bis 8-fach höhere Affinität als Progesteron. Durch die Blockade der Progesteronwirkung wird ein Abbruch ausgelöst. Klinisch ähnelt der medikamentöse Abbruch mit Mifegyne einem Spontanabort.

Mifegyne® hat auch einen Antiglucocorticoideffekt (3-fach höhere Affinität zum Glucocorticoidrezeptor als Dexametason). Dieser ist jedoch im Normalfall ohne klinische Bedeutung.

Mifegyne® führt ferner zu einer Sensibilisierung des Myometriums für Prostaglandine. Dieser Effekt ist nach 36 bis 48 Stunden maximal ausgeprägt. Dadurch können Prostaglandine wesentlich niedriger dosiert und die Rate an Nebenwirkungen deutlich gesenkt werden.

Abbildung 3: Wirkung von Mifepriston in der Gebärmutter



Mifegyne[®] wird für den medikamentösen Abbruch immer mit einem Prostaglandin kombiniert. Hier hat sich Misoprostol (Cytotec[®]), ein E1-Prostaglandin, als das Präparat der Wahl etabliert. Das früher gelegentlich angewendete Gemeprost (Cergem[®]) weist deutlich mehr Nebenwirkungen auf und ist wesentlich teurer als Misoprostol. Deshalb wird es heute kaum noch bei dieser Indikation eingesetzt und findet sich nicht mehr in evidenzbasierten Leitlinien.

Bis zum 49. Tag Amenorrhöedauer ist die Dosis von 2 Tabletten (400 µg) Cytotec[®], oral gegeben, ausreichend. Für Schwangerschaften zwischen dem 49. und 63. Tag muss das Misoprostol vaginal und in einer höheren Dosierung 800 µg (4 Tabletten) angewendet werden.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO, sowie andere klinischen Therapieempfehlungen wie RCOG in Großbritannien empfiehlt Misoprostol (Handelsname Cytotec[®]) in der Kombination mit Mifepriston (Handelsname: Mifegyne[®]) als Mittel der Wahl. Dennoch erfolgt die Anwendung von Cytotec[®] für diese Indikation weltweit außerhalb der Zulassung (off-label use). Der Hersteller Pfizer hat nie die Anwendung von Cytotec[®] für die Anwendung im gynäkologisch/geburtshilflichen Bereich bzw. die vaginale Gabe beantragt. Lediglich in Frankreich wurde Misoprostol von einem anderen Hersteller für diese Indikation zugelassen (Gymiso[®]).

Pharmakologische Aspekte

Mifepriston wird nach oraler Gabe vollständig im Gastrointestinaltrakt absorbiert. Nach einer Einzeldosis von 600 mg wird eine maximale Plasmakonzentration von etwa 2 mg pro Liter nach 1,35 Stunden erreicht. Es wird zu 98 % an das Plasmaprotein gebunden, zu einem geringeren Prozentsatz an Erythrozyten und in der Leber metabolisiert. 10 Prozent werden renal und 90 Prozent gastrointestinal ausgeschieden. Die Elimination dauert 6 bis 7 Tage, die Halbwertszeit beträgt etwa 18 Stunden.

Mifepriston wird in 3 Metaboliten verstoffwechselt, die ebenfalls eine blockierende Wirkung am Progesteron-Rezeptor haben. Mifegyne[®] ist nach einer einmaligen Gabe etwa 3 Tage klinisch wirksam.

Teratogenität

Untersuchungen über die Teratogenität sind grundsätzlich schwierig bei einem Präparat, das in einem hohen Prozentsatz einen Abort induziert. Diesbezügliche Aussagen basieren deshalb auf der sehr geringen Anzahl an persistierenden, evolutiven und in der Folge ausgetragenen Schwangerschaften. Dabei ergab sich bisher kein Anhaltspunkt für eine Teratogenität in der angewendeten Kombination. Selten wurden Missbildungen in der Kombination mit Gemeprost beobachtet.

Auswirkungen gesetzlicher Regelungen

Frauen, die sich für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden haben und einen Arzt aufsuchen, unterliegen bestimmten gesetzlichen Vorschriften, wobei die länderspezifischen Regelungen stark variieren. Die Auswirkungen von Regelungen, wie der Verpflichtung zur Beratung oder obligatorischer Wartezeiten zwischen Schwangerschaftsfeststellung und Abbruch wurden nie untersucht, ein Sinn bzw. Nutzen kann demnach nicht belegt werden. Durch das begrenzte Zeitfenster, in

dem der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden kann, spielen diese Zeit verzögernden Regelungen eine bedeutende Rolle für die Zugänglichkeit der Methode.

- Deutschland: Pflichtberatung, 3-tägige Wartezeit, Beratung und Behandlung dürfen nicht in der gleichen Institution vorgenommen werden
- Österreich: keine weitergehenden Vorschriften
- Schweiz: schriftliche Erklärung über das Bestehen einer Notsituation
- Belgien: 6-tägige Wartezeit
- Frankreich und Italien: 7-tägige Wartezeit

Behandlungsschema

Hat sich die Frau für einen medikamentösen Abbruch entschieden, wird eine Ultraschalluntersuchung (meist genügt abdominal, ansonsten vaginal) durchgeführt, um das Alter der Schwangerschaft und, wenn bereits möglich, die Intaktheit und die intrauterine Lage zu bestätigen. Ist es bei sehr früher Schwangerschaftsdiagnostik noch nicht möglich, die intrauterine Lage zu bestätigen, wird Blut zur β -hCG-Bestimmung abgenommen. Dieser Ausgangswert dient dem Vergleich bei der Kontrolluntersuchung ein bis zwei Wochen nach dem Abbruch.

Die Blutgruppe (Rhesus) wird für eine Rhesusprophylaxe ermittelt. (Dieses zur Routine geworden Vorgehen hat sich etabliert, obwohl es keinen Hinweis darauf gibt, dass in der Frühschwangerschaft ein Risiko für eine Rhesusimmunisierung besteht. In Schweden ist aus diesem Grund bis zur 9. Woche keine Rhesusprophylaxe vorgeschrieben.)

Nach Feststellung, dass die Schwangerschaft nicht älter als das vorgeschriebene Gestationsalter ist, erhält die Frau anschließend und nach schriftlicher Einwilligung:

Bis zum 49. Tag

600 mg Mifeproston oral (3 Tabletten Mifegyne®). Nach der Einnahme kann die Frau nach Hause gehen.

Mit der Einnahme von Mifegyne® wird ein Prozess in Gang gesetzt, der nicht mehr rückgängig zu machen ist. Auch wenn die Frau kein Prostaglandin einnehmen würde, käme es in 60-80% zu einem Abbruch, verbunden mit stärkeren Blutungen.

36-48 Stunden später nimmt die Frau 400 μ g Misoprostol (2 Tabletten Cytotec®/Cyprostol®) oral ein. Die nationale Zulassung in Deutschland sieht vor, dass die Einnahme unter ärztlicher Aufsicht erfolgt. Meist werden die Frauen dazu in die Institution bestellt und für drei Stunden beobachtet. Zahlreiche aktuelle Studien befassen sich mit der Einnahme des Prostaglandins. Übereinstimmend kommen sie zu dem Ergebnis, dass die Frauen das Misoprostol gefahrlos auch zu Hause einnehmen können, was in einigen Ländern (z. B. in Österreich, Schweden und den USA) bereits Standard ist. Haben Frauen die Möglichkeit, sich für die Prostaglandineinnahme zwischen ärztlicher Praxis und dem häuslichen Umfeld zu entscheiden, so bevorzugen in den vorliegenden Untersuchungen zum Thema die meisten Frauen eine Einnahme, bzw. die folgende vaginale Blutung zuhause. Diese Erfahrung wird in der neuen und ab 2008 in Kraft getretenen Zulassung berücksichtigt. Es ist

nunmehr in der europäisch vereinheitlichten Zulassung nicht mehr vorgeschrieben, wo die Einnahme des Prostaglandins stattfinden soll.

Eine Routineuntersuchung, körperlich oder mit Ultraschall, ist vor bzw. kurz nach der Einnahme von Misoprostol nicht sinnvoll. (Wenn die Patientinnen angeben, dass bereits nach der Einnahme von Mifegyne® eine überregelstarke Blutung erfolgte, kann eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden, die in seltenen Fällen einen kompletten Abort belegt, weswegen in diesen Fällen die Misoprostol-Einnahme ausnahmsweise entfallen kann.)

Einige Institutionen geben eine zweite Dosis von 400 µg Misoprostol, (2 Tabletten) wenn die Frau nach drei Stunden noch nicht begonnen hat zu bluten. Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass diese zweite Gabe die Wirksamkeit erhöhe. Allerdings sind die Ergebnisse dazu nicht eindeutig.

Alternativ kann laut europäischer Zulassung bis zum 49. Tag auch 200 mg Mifeproston als Einzeldosis oral verwendet werden. 36-48 Stunden später erfolgt dann die Verabreichung des Prostaglandinanalogs Gemeprost 1mg vaginal.

Zwischen dem 50. und dem 63. Tag

600 mg Mifepriston (3 Tabletten Mifegyne®). Gemäß der europäischen Zulassung erfolgt 36-48 Stunden später die Verabreichung des Prostaglandinanalogs Gemeprost 1 mg vaginal. Alternativ können auch 200 mg Mifepriston oral mit der folgenden Gabe von Gemeprost verwendet werden.

Im Gegensatz zu dieser europäischen Zulassung sehen die meisten ‚Evidenzbasierten Therapieempfehlungen schon seit langem nicht mehr Cergem®, sondern die Anwendung von 800µg (4 Tabletten) Cytotec® (Misoprostol) vaginal in der 8. und 9. Woche vor.

In den Empfehlungen der WHO “Safe abortion: technical and policy guidance for health systems, 2003” und in den Richtlinien des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, “National Evidence-Based Clinical Guidelines The Care of Women Requesting Induced Abortion, UK, 2004” gilt beim medikamentösen Abbruch vom 50.-63. Tag p.m. die Gabe von 200 mg Mifegyne® oral und 800µg Misoprostol vaginal aktuell als finanziell günstigstes und optimales Schema für die Durchführung des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs in der 8. und 9. Woche.

Eine Kontrolluntersuchung nach der Behandlung muss durchgeführt werden, um die Ausstoßung zu bestätigen. Hierfür ist entweder eine Ultraschalluntersuchung oder eine β-hCG- Kontrolle notwendig. Basierend auf der publizierten Literatur, sowie den klinischen Erfahrungen kann diese Untersuchung innerhalb eines Zeitraums von 7 bis 21 Tagen stattfinden. (In der Zulassung fasst die EMEA den Zeitraum etwas kürzer mit 14-21 Tagen)

Die gesamte Behandlung findet ambulant statt.

Kontraindikationen

Bei allen Indikationen

Kontraindikationen (Mifepriston und Misoprostol)

- chronisches Nierenversagen

- Überempfindlichkeit gegen die aktive Substanz oder einen der Bestandteile
- Schweres nicht therapeutisch kontrolliertes Asthma
- Angeborene Porphyrie

Bei der Indikation: medikamentöser Schwangerschaftsabbruch einer frühen Schwangerschaft

- nicht durch Ultraschall oder biologischen Test bestätigte Schwangerschaft
- Schwangerschaft nach dem 63. Tag der Amenorrhoe
- vermutete extrauterine Schwangerschaft
- Kontraindikation für das ausgewählte Prostaglandin
- Ein intrauterin liegendes IUD muss vor Beginn der Behandlung entfernt werden

In der europäischen Zulassung, die in Deutschland am 1. Juli 2008 in Kraft tritt, sind Kriterien wie das Alter der Frau und ihr Rauchverhalten nicht mehr Bestandteil der Gegenanzeigen.

Wirksamkeit

Als Therapieerfolg gilt der Abbruch der Schwangerschaft ohne die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention. Dies ist der Fall, wenn bei der Kontrolluntersuchung sonographisch kein Fruchtsack mehr nachweisbar ist, das β -hCG bei der Nachuntersuchung auf unter 20 Prozent des Ausgangswertes abgefallen ist oder der Fruchtsack nachweislich ausgestoßen wurde.

Mehrere Studien sowie die Praxis in Zentren mit langjähriger Erfahrung bestätigen, dass es in 95 bis 98 Prozent zu einem vollständigen Schwangerschaftsabbruch kommt. Bei etwa 1 Prozent der Patientinnen ist eine Kürettage wegen starker Blutung notwendig. Bei ebenfalls 1 Prozent entwickelt sich die bestehende Schwangerschaft weiter. Ob in diesen seltenen Fällen einer weiter bestehenden Schwangerschaft eine Kürettage angezeigt ist oder nochmals eine medikamentöse Behandlung angeboten werden kann, ist noch nicht geklärt. Studien dazu sind aufgrund der geringen Häufigkeit schwer durchzuführen. Einzelfallberichte bezeugen, dass eine zweite Behandlung mit Mifegyne[®] meist zum gewünschten Schwangerschaftsabbruch führte.

Bei einem geringen Prozentsatz der medikamentös vorgenommenen Schwangerschaftsabbrüche wird eine Kürettage wegen unvollständigen Abbruchs notwendig. Der Prozentsatz schwankt je nach Zentrum zwischen 0,5 und 7 Prozent. Die große Differenz erklärt sich im Wesentlichen daraus, wann die Entscheidung zur Kürettage getroffen wird. Gewebe, das bei der Kontrolluntersuchung im cavum uteri festgestellt wird, wird in fast allen Fällen bei der darauf folgenden Entzugsblutung vollständig ausgestoßen. Diese Erkenntnisse unterstützen ein abwartendes Vorgehen, das jedoch auch vom Erfahrungs- und Kenntnisstand der behandelnden ÄrztInnen abhängt sowie von den Beschwerden der Frau, wie z. B. Blutungsstärke, und ihrer persönlichen Entscheidung für oder gegen ein umgehendes Handeln.

Der Abfall von hCG erfolgt individuell verschieden. Die Patientinnen sollten darauf hingewiesen werden, dass die handelsüblichen sehr empfindlichen Schwangerschaftstests gelegentlich auch noch nach einem Monat positiv sind.

Nebenwirkungen

Blutung

Von den Nebenwirkungen während der Behandlung ist vor allem die Blutung zu nennen, die aber natürlich auch als Konsequenz eines Schwangerschaftsabbruches zu sehen ist und bei allen Frauen auftritt. Die starke Blutung ist für die meisten Frauen die unangenehmste Nebenwirkung. Es ist wichtig, über die mögliche Stärke und Dauer ausreichend aufzuklären.

Bei 70 Prozent der Patientinnen ist die Blutung stärker als die gewohnte Regelblutung, bei den restlichen Frauen gleich oder schwächer. Die Blutungsstärke normalisiert sich jedoch meistens innerhalb von ein bis zwei Tagen. Schmierblutungen bis zur Kontrolluntersuchung sind häufig und treten gelegentlich bis zu vier Wochen nach der Behandlung auf. In der Regel sind sie kein Grund für eine Intervention. Bei ca. einem Prozent machen starke Blutungen eine Kürettage notwendig.

Schmerzen

Etwa 75 Prozent der behandelten Frauen berichteten von Schmerzen. 43 Prozent benötigten Analgetika, meist oral, selten als Suppositorien.

In der Regel sind diese Schmerzen gut und unkompliziert zu behandeln.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass etwas mehr als 50 Prozent der behandelten Frauen Regelschmerzen kennen, Analgetika zu Hause haben und den Umgang mit diesen gewohnt sind.

Falls notwendig erhalten sie Analgetika nach einem Dreistufenschema (siehe Tabelle 3) und gelegentlich auch kreislaufstabilisierende Mittel, in seltenen Fällen Antiemetika.

Tabelle 3: Stufenschema zur Schmerzbehandlung

(1)	Paracetamol
(2)	Stärker wirksames NSAR (Ibuprofen, Diclofenac)
(3)	Leicht wirksames Opioid (Tramadol, Codein)

Übelkeit

Bereits vor Therapiebeginn berichten ca. 40 Prozent der Frauen über schwangerschaftsbedingte Übelkeit. Bei ca. 12 Prozent kommt es zu einer Verstärkung der Symptomatik nach Einnahme von Mifegyne bzw. zu einem erstmaligen Auftreten. Durch die Differenzierung von schwangerschafts- und therapiebedingter Übelkeit wird die, im Gegensatz zu den bisherigen Literaturangaben, niedrige Inzidenz erklärt. Ganz selten kann extreme Übelkeit die Indikation für eine Beendigung des Abbruchs durch eine Absaugung sein.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Selten kann es nach der Einnahme von Cytotec zu Schwindel, Übelkeit oder Erbrechen kommen.

Durchfall kann durch die aktivierte Darmmotilität ausgelöst werden und ist dosisabhängig, sowie schnell reversibel.

Infektionsrisiko

In sehr seltenen Fällen kann es zu einer Endometritis kommen, die eine stationäre Antibiotikabehandlung notwendig macht. Die Häufigkeit von anderen Nebenwirkungen (Diarrhoe, Kopfschmerzen, Kreislaufprobleme) ist sehr gering.

Eine Auswertung von systematisch erfassten schweren Komplikationen bei über 95 000 medikamentösen Abbrüchen bis zum 63. Tag p.m. in Kliniken der US-amerikanischen Planned Parenthood Federation of America (PPFA) gibt Aufschluss über Komplikationsraten des medikamentösen Schwangerschaftsabbruchs außerhalb von Studienbedingungen:

- 0,13 Prozent starke Blutungen, die eine Absaugung notwendig machten,
- 0,05 Prozent Transfusionen,
- 0,02 Prozent Infektionen mit i.v.-Antibiotikatherapie,
- 0,35 Prozent weiter bestehende Schwangerschaften.

In den USA haben sechs Todesfälle im Zusammenhang mit medikamentösen Abbrüchen Schlagzeilen gemacht. Eine Frau ist an einer rupturierten Extrauterin gravidität gestorben, fünf Todesfälle waren Folge einer lokalen Infektionen mit einem sehr seltenen Toxin-produzierenden Erreger (*Clostridium sordelii*).

Seitdem wurde in den USA viel über ein mögliches Infektionsrisiko diskutiert. Demgegenüber bezieht sich das ärztliche Handeln in Europa auf die Ergebnisse der publizierten Studien, sowie die 20-jährige Erfahrung. Beide bestätigen, dass der medikamentöse Abbruch mit einem sehr geringen Infektionsrisiko verbunden ist. Dieses wurde in einem Übersichtsartikel auf 0.92 Prozent berechnet. Auch wurde in Europa in den 20 Jahren Anwendung kein Fall von *Clostridium sordelii* Infektion festgestellt.

Die europäische Zulassung von 2007 hat die sehr selten in den USA aufgetretenen Fälle von tödlichem toxischem Schock als Hinweis aufgenommen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA folgte jedoch den Schlussfolgerungen der amerikanischen Gesundheitsbehörden FDA und CDC, dass ein Zusammenhang mit der Anwendung von Mifepriston ausgeschlossen werden kann.

Es gibt keinen Hinweis, dass eine Untersuchung auf Infektionen in der Vagina oder im Muttermund, eventuell auch ein Screening auf Chlamydieninfektionen, vor einem medikamentösen Abbruch sinnvoll ist. Selbstverständlich müssen jedoch Infektionsanzeichen nach dem Abbruch beachtet werden.

Gründe für die Entscheidung zum medikamentösen Abbruch

Werden Frauen im Anschluss an die Behandlung zu ihren Gründen für ihre Wahl befragt, sind folgende Aspekte für die Entscheidung wesentlich:

- bereits sehr früh möglich
- keine OP notwendig
- keine Narkose notwendig
- möchte es bewusst erleben
- möchte nicht ausgeliefert sein
- (selten) hatte bereits schlechte Erfahrungen mit einem chirurgischen Abbruch

Die Akzeptanz der Methode ist hoch. Die Frage, für welche Methode sie sich entscheiden würden, falls sie wieder in eine derartige Situation kämen, wurde von über 90 Prozent der behandelten Frauen mit „wieder Mifegyne“ beantwortet.

Auch innerhalb der Gruppe von Frauen, die bereits einen chirurgischen Abbruch hinter sich hatten und somit vergleichen können, sagten etwa 90 Prozent, dass sie sich wieder für einen medikamentösen Abbruch entscheiden würden.

Psychische Aspekte

Es liegt eine Vielzahl von Untersuchungen über die psychische Verarbeitung und Belastung einer ungewollten Schwangerschaft vor, die die Erfahrungen aus der Praxis weitgehend bestätigen: Eine ungewollte Schwangerschaft wird in der großen Mehrzahl der Fälle als Ausnahmesituation empfunden, für die es keine schmerzfreie Lösung gibt. Die belastende Phase der Entscheidung über das weitere Vorgehen wird meist abgelöst von einer deutlichen Erleichterung nach Beendigung des Abbruchs.

Von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen können Frauen den Abbruch einer Schwangerschaft psychisch gut verarbeiten und ihr Leben ohne wesentliche psychische Beeinträchtigung weiterführen. Voraussetzung dafür ist jedoch die freie Entscheidung, sowohl über den Schwangerschaftsabbruch an sich als auch über die Methode der Durchführung, ein Angebot zur Beratung vor und zur Betreuung während des Abbruchs sowie ein verständnisvolles und unterstützendes Umfeld.

3. Ausgewählte Aspekte

Die folgenden Details und Fragestellungen werden international untersucht und diskutiert.

- Cytotec® - Einnahme zu Hause
- Rh-Immunglobuline: sind sie notwendig?
- Schmerztherapie
- Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID)
- Medikamentöser Abbruch bis zum 63. Tag Amenorrhöedauer (9. Woche)

- Ultraschall nach einem Abbruch
- Sehr frühe Schwangerschaften
- Mifegyne® bei sehr jungen Patientinnen
- Unnötige Hürden im Zugang beseitigen
- Reduzierung der Dosis von Mifegyne®/Cytotec®
- Medikamentöser Abbruch nach dem 1. Trimenon

Anmerkung zu den ausgewählten Aspekten
<p>Das zugelassene Behandlungsschema des medikamentösen Abbruchs ist seit der erstmaligen Zulassung 1988 in Frankreich nur geringfügig verändert worden. Erst in den letzten Jahren ist zunehmend Bewegung in die Forschung gekommen mit dem Ziel, den Ablauf der Behandlung zu verbessern und Frauen mehr Autonomie zu geben. Im Wesentlichen wurden folgende Punkte in internationalen Studien genauer untersucht, die entweder in der überarbeiteten Zulassung berücksichtigt wurden oder voraussichtlich in Zukunft in die Zulassung aufgenommen werden.</p>

Cytotec®-Einnahme zu Hause

In der bisherigen Zulassung wurde ausdrücklich erwähnt, dass alle Frauen für die Prostaglandineinnahme in ein Krankenhaus oder eine Arztpraxis kommen müssen. Dies, stieß nicht immer auf Verständnis und ist auch medizinisch nicht begründbar. Die Praxis zeigt, dass bei ausreichender Aufklärung und guter Erreichbarkeit einer Einrichtung die Einnahme von Cytotec® zu Hause sicher ist und von den meisten Frauen bevorzugt wird. Schwere Komplikationen wie eine sehr starke Blutung treten sehr selten auf und wenn, dann praktisch immer nach Ablauf der drei Stunden nach Einnahme von Cytotec®. Einige Frauen ziehen es vor, in den Stunden nach Einnahme von Cytotec® unter medizinischer Betreuung zu sein, für viele jedoch ist eine vaginale Blutung, selbst wenn sie kurzfristig stärker ist, nicht notwendigerweise Besorgnis erregend. Mehrere Studien ließen den Patientinnen die Wahl zwischen der Prostaglandin (Cytotec®)-Einnahme zu Hause oder in der Einrichtung. Übereinstimmend zeigte sich, dass die meisten Frauen die Einnahme zu Hause bevorzugten und diese Entscheidung auch nach dem Abbruch für richtig hielten. Dass damit statt drei nur noch zwei Besuche in der Institution notwendig waren, wurde als sehr positiv empfunden. Großen Wert legten die Frauen jedoch auf eine freie Wahlmöglichkeit. Medizinische Komplikationen wurden nicht beschrieben.

In den USA erfolgt die Einnahme des Prostaglandins seit der Zulassung von Mifepriston im Jahr 2000 zu Hause. Seit September 2004 gibt es in Schweden offiziell die Empfehlung, Frauen die Wahlmöglichkeit zwischen der Einnahme in einer medizinischen Einrichtung und zu Hause zu geben. Und in Österreich ist dies ebenfalls seit 2004 Routine mit sehr guter Erfahrung.

Aufgrund der eindeutigen Ergebnisse der Studie, sowie der klinischen Erfahrung enthält die neue Zulassung keinen Hinweis mehr darauf, wo das Prostaglandin eingenommen werden soll. Sondern lediglich den Hinweis, dass die Anwendung des

medikamentösen Abbruchs in Übereinstimmung mit dem nationalen Gesetz erfolgen muss.

Fiala C, Winikoff B, Helström L, Hellborg M, Gemzell-Danielsson K: Acceptability of home-use of misoprostol in medical abortion. *Contraception* 70/5 (2004) 387-92

Guengant JP, Bangou J, Elul B, Ellertson C: Mifepristone-misoprostol medical abortion: home administration of misoprostol in Guadeloupe. *Contraception* 60/3 (1999) 167-72

Schaff EA, Stadius LS, Eisinger SH, Franks P: Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU486) for abortion. *J Fam Pract* 44/4 Apr (1997) 353-60

Ellertson C et al.: Can Women Use Medical Abortion Without Medical Supervision? *Reproductive Health Matters* 9 May (1997) 149-61

Rh-Immunglobuline: Sind sie notwendig?

Früher wurden Abbrüche häufig spät in der Schwangerschaft und immer chirurgisch durchgeführt.

Seit Abbrüche sehr früh und teilweise sogar zu einem Zeitpunkt durchgeführt werden, an dem noch gar keine fötale Herzaktivität nachweisbar ist, stellt sich deshalb die Frage, ob bei den frühen Abbrüchen, insbesondere beim medikamentösen Abbruch, die Gabe von Rh-Immunglobulinen (z. B. Rhesogam®) bei Rhesus-negativen Frauen notwendig ist.

Zu dieser Frage gibt es nur wenige Untersuchungen und die Daten sind sehr unbefriedigend. Es existiert keine sichere Erkenntnis über die Notwendigkeit der Gabe von Rh-Immunglobulinen in der Frühschwangerschaft. In jedem Fall ist die häufig applizierte Dosis von 250-300 µg bis zur 9. Woche p.m. mindestens um den Faktor 30 zu hoch. Und dies sogar dann, wenn die ganze Menge an fötalen Erythrozyten in den maternellen Kreislauf übergetreten wäre und neutralisiert werden sollte. Zu dieser Frage wird in Schweden, sowie in Österreich eine umfangreiche prospektive Studie durchgeführt. Darauf aufbauend sollte eine klare Empfehlung entwickelt werden.

Einige Daten:

- Die Blutgruppe Rhesus negativ ist ein kaukasisches Merkmal. Die Häufigkeit liegt in Europa bei etwa 15 Prozent, in Afrika und Asien praktisch bei null.
- Die Gesamtmenge an fötalem Blut in der 12. Woche p.m. wurde in einer Studie mit 4,2 ml angegeben. Aufgrund dieser Studie wird die Menge in der 8. Woche auf 0,3 ml geschätzt.
- Etwa 70 Prozent aller Rhesus-negativen Frauen entwickeln Antikörper gegen Rhesus nach einer einmaligen Exposition von etwa 0,5 ml. Die übrigen Frauen sind durch eine ABO-Diskordanz geschützt bzw. sind sogenannte „Non-responder“.
- Die fötalen Erythrozyten waren in der einzigen diesbezüglichen Studie bereits am 52. Tag p.m. antigen wirksam.
- Zuverlässige Untersuchungen darüber, wie oft und wie viel fötales Blut nach einem medikamentösen Abbruch in den mütterlichen Blutkreislauf übertritt, gibt es nicht.
- Auch gibt es keine Studien, welche das Risiko einer Rhesus-Sensibilisierung generell nach einem Abbruch in der Frühschwangerschaft oder nach einem medikamentösen Abbruch untersucht hätten.

- Fast alle Gesundheitsbehörden und -organisationen empfehlen undifferenziert und ohne unteres Gestationslimit die Gabe von Rh-Immunglobulinen.
- Es werden meist 250-300 µg injiziert; damit können 30 ml fötales Blut im Kreislauf der Frau neutralisiert werden.

Tabelle 6: Rhesusglobuline auf dem Markt, Menge und Preise

Land	µg/UI	Preis	Ausreichend um fötales Blut zu neutralisieren
Belgien	300 µg / 1.500 UI	45,50 €	24-30 ml
Deutschland	300 µg / 1.500 UI	80 €	24-30 ml
Frankreich	100 µg / 500 UI	46 €	8-10 ml
Großbritannien	50 µg / 250 IU	21,50 €	4-5 ml
Niederlande	75 µg / 375 UI*	35 €	5-7 ml
Österreich	250 µg / 1.250 UI	82 €	20-25 ml
Schweiz	200 µg / 1.000 UI	77 €	16-20 ml
Spanien	200 µg / 1.000 UI	38 €	16-20 ml

* die Ampulle ist mit zwei Klebeetiketten versehen und kann problemlos für 2 Patientinnen verwendet werden (www.sanquin.nl).

Schmerztherapie

Schmerzen sollten von dem betreuenden Personal ernst genommen werden und die Schmerztherapie sollte sich nicht in der Verabreichung von Analgetika erschöpfen, sondern muss umfassend sein und mehrere Aspekte beinhalten.

Schmerzvermeidung durch:

- Frühen ungehinderten Zugang zum Abbruch
- Freie Wahl der Methode
- Niedrigste mögliche Dosis von Prostaglandinen

Nicht-medikamentöse Schmerztherapie:

- Angenehme, entspannte Atmosphäre
- Freie Entscheidung über die An-/Abwesenheit des Partners
- Gute Aufklärung der Patientin über den Eingriff
- Vermeidung von psychischem Stress: Behandlung wahlweise zu Hause oder in der Klinik

Medikamentöse Schmerztherapie

- 3-Stufen-Schema, incl. NSAR (NSAID)
- Frühzeitige Gabe, evtl. gemeinsam mit Cytotec[®] (z. B. Arthotec[®])
- Patientin hat Analgetika zu Hause

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR, NSAID)

In der bisherigen Produktinformation zu Mifegyne® wurde von der Einnahme von nicht-steroidalen Analgetika (NSAR) abgeraten, wegen einer vermuteten Interferenz mit dem Abbruch. Diese Interferenz ist jedoch theoretischer Natur und nicht schlüssig. Es gibt bisher auch keine Studie, welche einen Rückgang an Effizienz durch Anwendung von NSAR belegt.

NSAR blockieren die Biosynthese von Prostaglandin. Im Rahmen eines medikamentösen Abbruchs wird jedoch Prostaglandin exogen gegeben und die Biosynthese spielt kaum eine Rolle. NSAR haben keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von exogenem Prostaglandin. Kliniken und Zentren, welche häufig oder standardisiert nicht-steroidale Analgetika verabreichen, haben eine unverändert hohe Erfolgsrate. Aufgrund der guten Wirksamkeit sollten nicht-steroidale Analgetika fester Bestandteil der Schmerztherapie beim medikamentösen Abbruch sein.

Entsprechend wurde die neue Zulassung auch diesbezüglich geändert und den Fakten angepasst.

Creinin MD, Shulman T: Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the action of misoprostol in a regimen for early abortion. *Contraception* 56/3 Sep (1997) 165-8

Fiala C, Swahn ML, Stephansson O, Gemzell-Danielsson K: The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13 to 22 weeks gestation. *Human Reproduction* 20/11 Nov (2005) 3072-7

Medikamentöser Abbruch bis zum 63. Tag Amenorrhöedauer (9. Woche)

Die Zulassungsbestimmungen, die von der europäischen Arzneimittelagentur EMEA vereinheitlicht wurden und die zum 1. Juli 2008 in Deutschland in Kraft treten, sehen die Anwendung bis zum 63. Tag nach Amenorrhöe vor. Der Wirkungsmechanismen von Mifegyne® und Prostaglandin ist identisch während der ganzen Schwangerschaft. Der Begrenzung auf 49 Tage lagen keine Fakten, sondern vermutete psychologische Auswirkungen zugrunde.

In England und Schweden ist Mifegyne® bereits seit 1991 bzw. 1992 für den medikamentösen Abbruch bis zum 63. Tag Amenorrhöedauer zugelassen, ebenso in Norwegen seit 2000. Bei Schwangerschaften nach dem 49. Tag muss allerdings eine höhere Dosierung von Cytotec® (Misoprostol 800 µg vaginal) oder das potentere Cergem® (Gemeprost vaginal) angewendet werden, um eine ähnlich hohe Erfolgsrate zu erreichen. Die in über 15 Jahren gesammelten Erfahrungen zum medikamentösen Abbruch bei längerer Schwangerschaftsdauer in England und Schweden erweisen die Sicherheit und Wirksamkeit der Methode bis zur 9. Woche. Blutung und Schmerzen sind bei medikamentösen Abbrüchen bis zum 63. Tag p.m. allerdings erhöht.

Ultraschall nach einem Abbruch

Sowohl Ultraschall als auch eine Verlaufskontrolle von β -hCG im Serum oder im Urin eignen sich zur Therapiekontrolle. Lediglich bei sehr frühen Schwangerschaften, wenn intrauterin noch kein Fruchtsack zu sehen ist, bleibt die zweimalige β -hCG Bestimmung ohne Alternative. Die Interpretation der Ultraschallbilder bei der Kontrolluntersuchung kann gelegentlich durch ein hohes Endometrium bzw. Blutkoagel erschwert werden. Dieser Befund kommt auch in Fällen vor, in denen die

Schwangerschaft erfolgreich beendet und der Fruchtsack ausgestoßen wurde. Das Endometrium beträgt bei der Kontrolluntersuchung im Durchschnitt 10 mm, kann aber bis zu 20 mm hoch sein. Gelegentlich ist es auch inhomogen und kaum zu interpretieren. Derartige Befunde können zu einer frühen und/oder nicht unbedingt notwendigen Saugkürettage führen.

Der Inhalt des cavum uteri wird jedoch in fast allen Fällen mit der folgenden spontanen oder induzierten Menstruationsblutung ausgestoßen. Durch Abwarten kann der Patientin eine Saugkürettage meist erspart werden. Auch erscheint die Methode des medikamentösen Abbruchs durch frühe (und möglicherweise unnötige) Intervention weniger wirksam. Die beim medikamentösen Abbruch häufigen, in der Praxis sonst aber ungewöhnlichen Befunde sind für die behandelnden ÄrztInnen gewöhnungsbedürftig, aber mit einem Ultraschallsimulator (z. B. Sonotrainer, www.sonofit.com) trainierbar.

Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K: Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 109/2 Aug 15 (2003) 190-5

Sehr frühe Schwangerschaften

Der große Vorteil des medikamentösen Abbruchs liegt in der Möglichkeit einer sehr frühen Behandlung. Die Nebenwirkungen, wie Schmerzen und Blutung, sowie die psychische Belastung sind tendenziell umso geringer, je früher der Abbruch durchgeführt wird.

Die Lokalisation einer Schwangerschaft ist vor dem Auftreten eines Dottersacks (etwa ab 5 1/2 Wochen Amenorrhoe) bzw. dem Nachweis einer Herzaktivität nicht sicher zu diagnostizieren. Da Mifegyne® bei einer extrauterinen Schwangerschaft (EUG) wirkungslos bleibt, ist diese wichtige Differentialdiagnose bei Vorliegen einer sehr frühen Schwangerschaft zu berücksichtigen und die Patientin diesbezüglich aufzuklären. Allerdings ist eine sehr frühe Schwangerschaft kein zwingender Grund mit dem Beginn der Behandlung zu warten. Der große Vorteil des medikamentösen Abbruchs liegt ja gerade in der Möglichkeit einer sehr frühen Behandlung mit geringen Nebenwirkungen. Anstatt die Patientin nach einer Woche wieder einzubestellen und nichts zu tun, kann Mifegyne® verabreicht werden, wenn vorher ein vaginaler Ultraschall und eine Blutabnahme zur Bestimmung von β -hCG erfolgte. Nach einer Woche kommt die Patientin zur Kontrolle des β -hCG. Wenn dieses deutlich abgefallen ist, auf weniger als 20 Prozent des Ausgangswertes, ist die Schwangerschaft beendet und eine persistierende extrauterine Schwangerschaft ausgeschlossen. In jedem anderen Fall richten sich die medizinischen Maßnahmen nach dem klinischen Befund. Die EUG ist ein seltenes Ereignis, das unentdeckt lebensbedrohliche Folgen haben kann. Die genannte Vorgehensweise ist ein geeignetes Verfahren, um eine EUG auszuschließen bzw. eine frühzeitige Diagnose zu sichern.

Schaff EA, Fielding SL, Eisinger S, Stadalius L : Mifepristone and misoprostol for early abortion when no gestational sac is present. Contraception 63/5 May (2001) 251-4

Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K: Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 109/2 Aug 15 (2003) 190-5

Mifegyne® bei sehr jungen Patientinnen

Es gibt für den medikamentösen Abbruch keine untere Altersgrenze. Vielmehr muss die Entscheidung individuell getroffen werden. Grundsätzlich spricht nichts gegen

die Durchführung eines medikamentösen Abbruchs bei jungen Frauen und die klinischen Erfahrungen sind ähnlich wie bei älteren Frauen.

Reduzierung der Dosis von Mifegyne®/Cytotec®

Grundsätzlich ist ein Abbruch auch jeweils mit Mifegyne® oder Cytotec® alleine möglich. Der Sinn der Kombination besteht in der besseren Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduzierung der Nebenwirkungen.

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass auch eine reduzierte Dosis von Mifegyne® (d.h. 1 Tablette zu 200 mg) in Kombination mit einem Prostaglandin wirksam ist.

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt eine Dosierung von 200 mg Mifegyne. Diese Empfehlung wird in den Zulassungsbestimmungen der EMEA, die am 1. Juli 2008 in Deutschland in Kraft treten, als alternatives Behandlungsschema angeboten. Die Dosisreduzierung von Misoprostol ist allerdings nur mit einer gleichzeitigen Erhöhung der Prostaglandindosis bzw. der Verwendung des Prostaglandins Gemeprost 1mg möglich, wenn eine vergleichbare Wirksamkeit erreicht werden soll. Es gibt Hinweise, dass durch die Gabe einer kleineren Dosis von Mifegyne®

- bei üblicher Dosierung von Cytotec® eine etwas geringere Effizienz der Behandlung gegeben ist bzw.
- bei höherer Dosierung von Cytotec® mehr Nebenwirkungen (Schmerzen, Diarrhoe) in Kauf genommen werden müssen.

In diesem Sinn ist weiter zu prüfen, ob eine Dosisreduktion von Mifegyne® im Sinne der Patientinnen ist.

Leider wurde bisher keine Studie publiziert, welche die Reduktion des Prostaglandins untersucht hätte, um die Rate an Nebenwirkungen und damit besonders die Schmerzen zu reduzieren.

Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. WHO, Genf, BJOG 107/4 Apr (2000) 524-30

Shannon CS, Winikoff B, Hausknecht R, Schaff E, Blumenthal PD, Oyer D, Sankey H, Wolff J, Goldberg R: Multicenter trial of a simplified mifepristone medical abortion regimen. Obstet Gynecol 105/2 Feb (2005) 345-51

Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C: Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy. Contraception 66/4 Oct (2002) 247-50

Medikamentöser Abbruch nach dem 1. Trimenon

Abbrüche im 2. oder 3. Trimenon aus medizinischer Indikation sind für alle Beteiligten eine große Belastung. Umso wichtiger ist eine schonende und rasche Behandlung mit möglichst wenig Nebenwirkungen.

Der Ausgangsbefund in diesen Fällen ist fast immer ein geschlossener Muttermund. Werden lediglich Prostaglandine verabreicht, so wird der Muttermund durch die Kontraktionen geöffnet. Dies ist bekanntlich ein langer und schmerzhafter Prozess.

Hier hat Mifegyne® einen großen therapeutischen Fortschritt gebracht. Eine Vorbehandlung mit Mifegyne® führt zu einem deutlichen Öffnen des sonst meist fest geschlossenen Muttermundes sowie zu einer Sensibilisierung des Myometriums. Wird etwa 24 Stunden später ein Prostaglandin verabreicht, z. B. 2 Tabletten Cytotec®, und die Gabe nach drei Stunden wiederholt, so erfolgt trotz der geringen Dosierung

des Medikamentes eine rasche Ausstoßung, die aufgrund des bereits geöffneten Muttermundes von relativ wenig Schmerzen begleitet ist.

Mifegyne® ist auch für diese Indikation zugelassen und diese Therapieempfehlung findet sich in allen Evidenz-basierten Therapierichtlinien. Im Folgenden ist ein Link zur Therapieempfehlung der Universitätsklinik in Wien angeführt:

http://www.univie.ac.at/leitlinien/pubgeneral/Durchfuehrung_eines_Schwangerschaftsabbruchs_im_zweiten_und_dritten_Trimenon.doc

4. Häufige Fragen aus der Praxis

Mifegyne® bei Mehrlingsschwangerschaften?

Eine Mehrlingsschwangerschaft unterscheidet sich auf hormoneller Ebene nicht von einer Einlingsschwangerschaft, deshalb gibt es keine besonderen Probleme und die Behandlung ist identisch. Eine Mehrlingsschwangerschaft hat keinen Einfluss auf die Erfolgsrate einer Behandlung mit Mifegyne®. Eine Dosisänderung ist nicht notwendig.

Mifegyne®/Prostaglandin bei Frauen, die Heparin®/Marcumar® nehmen?

Frauen mit einer gerinnungshemmenden Therapie mit Marcumar oder Heparin ist der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch mit Mifegyne nicht zu empfehlen. Zwar sind diese medikamentösen Therapien nicht als Kontraindikation in der Gebrauchsinformation aufgeführt, jedoch gibt es keine verlässlichen Daten darüber. Möglicherweise treten mehr Blutungen auf.

Erbrechen nach Einnahme von Mifegyne®

Mifegyne® wird sehr rasch resorbiert, der maximale Plasmaspiegel ist bereits nach 90 Minuten erreicht. Tritt das Erbrechen innerhalb der ersten Stunde nach Einnahme von Mifegyne® auf, so sollte diese wiederholt werden. Ein Erbrechen später als eine Stunde nach Einnahme hat keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Mifegyne®.

Cytotec®/Cyprostol® wird wesentlich schneller resorbiert, hier ist der maximale Plasmaspiegel bereits nach etwa 12 Minuten erreicht. Entsprechend hat ein Erbrechen nach Ablauf dieser Zeit keinen Einfluss auf die Resorption und Wirksamkeit.

Mifegyne® bei Allergien gegen Gluten, Hühnereiweiß, Milcheiweiß?

Es sind keine Kreuzallergien bekannt und insgesamt werden Allergien auf Mifegyne® nur sehr selten beschrieben.

Mifegyne® bei Epilepsie?

Epilepsie ist keine Kontraindikation, auch hier sind keine Probleme bei einer Behandlung mit Mifegyne® bekannt.

Kann Mifegyne®/Cytotec® in Wasser oder Milch aufgelöst werden?

Die meisten Frauen schlucken die Tabletten als Ganzes. Auch bei aufgelösten Tabletten sind allerdings keine Wirkungsbeeinträchtigungen bekannt.

Mifegyne® bei Frauen, die Psychopharmaka (z. B. Cipramil®, Dipiperon®) einnehmen?

Aus pharmakologischer Sicht spricht nichts gegen die Durchführung eines medikamentösen Abbruchs bei Frauen die Psychopharmaka einnehmen. Allerdings ist die Behandlung mit Mifegyne® ein Prozess, der einige Tage dauert. Deshalb sollte die Entscheidung für den Abbruch klar sein und die Frau eine gewisse psychische Stabilität haben. Es ist individuell abzuklären, ob ein kurzer Eingriff in Vollnarkose bei diesen Patientinnen evtl. vorzuziehen ist.

Mifegyne® während der Stillzeit?

Es gibt keine diesbezüglichen Untersuchungen. Allerdings gibt es auch keine Hinweise, dass Mifegyne® oder Cytotec®/CyprostoI® bei einem Neugeborenen negative Nebenwirkungen hätten. Aus Mangel an Daten empfiehlt es sich für zwei bis drei Tage mit dem Stillen auszusetzen bzw. die nach Einnahme von Mifegyne® abgepumpte Milch für zwei bis drei Tage dem Säugling nicht zu geben.

Der Hersteller empfiehlt in der Fachinformation, die Anwendung von Mifegyne während der Stillzeit zu vermeiden.

β-hCG Test nach fünf bis sechs Tagen?

Ein handelsüblicher Urinest reagiert auf 5-25 IU β-hCG. Er kann bei manchen Frauen auch noch vier Wochen nach dem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch positiv sein. Wenn geplant ist, nach der Behandlung einen hCG-Test zu machen, sollte immer der Wert am Beginn der Behandlung berücksichtigt werden, da beim hCG-Wert große individuelle Schwankungen auftreten. Vor der Behandlung kann er zwischen 200 und 200.000 IU liegen und entsprechend große Unterschiede ergeben sich nach der Behandlung. Allenfalls ein hCG-Test mit hohen Schwellenwert kann hier sinnvoll angewendet werden, z. B. Duo-Test von www.vedalab.com.

Mifegyne® bei Patientinnen mit geringem Körpergewicht?

Es gibt keine Daten, die darauf hinweisen, dass bei Patientinnen mit geringem Körpergewicht die Dosierung von Mifegyne® und Cytotec® reduziert werden sollte. Beide Medikamente zeichnen sich durch eine sehr große therapeutische Breite aus. Deshalb sind auch keine erhöhten Nebenwirkungen zu erwarten.

Mifegyne® bei erhöhter Thrombozytenzahl?

Bei erhöhter Thrombozytenzahl ist für die Behandlung mit Mifegyne® keine Interferenz bekannt. Allerdings ist das Risiko einer Thrombose während der Schwangerschaft generell erhöht. Die Ursache einer erhöhten Thrombozytenzahl sollte in jedem Fall abgeklärt werden.

Mifegyne® bei Frauen nach mehreren Kaiserschnitten?

Mehrere Kaiserschnitte sind keine Kontraindikation für einen medikamentösen Abbruch. Der medikamentöse Abbruch hat sogar gegenüber dem chirurgischen den Vorteil, dass die Cervix geöffnet wird, bevor Kontraktionen induziert werden.

Ultraschallkontrolle vor der Prostaglandingabe?

In Einzelfällen ist es sinnvoll, das Vorhandensein des Fruchsackes zu überprüfen. Bei bereits erfolgter Ausstoßung erübrigt sich die Gabe des Prostaglandins. Als Routine ist diese Kontrolle jedoch nicht sinnvoll bzw. nicht kosteneffizient und hat weder für den Arzt noch für die Patientin einen Vorteil. Eine Kontrolle ist erst einige Tage nach der Behandlung mit Mifegyne® notwendig bzw. sinnvoll.

Einfluss auf das Gerinnungssystem?

Ein Einfluss auf das Gerinnungssystem ist nicht bekannt. Aber eine Schwangerschaft fördert die Blutgerinnung, daher besteht während einer Schwangerschaft ein erhöhtes Thromboserisiko.

Erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Mifegyne®?

Trotz genau protokollierter Anwendung seit 1988 und inzwischen mehr als 1,5 Millionen behandelter Frauen allein in Europa gibt es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten nach Mifegyne®.

Mifegyne® bei insulinpflichtigem Diabetes?

Keine Kontraindikation. Keine wechselseitige Beeinflussung bekannt.

Soll Mifegyne® ein zweites Mal angewendet werden, wenn eine fortbestehende evolutive Schwangerschaft nach Behandlung mit Mifegyne®/Cytotec® besteht?

Es gibt dazu keine Daten bzw. keine Studien. Diese Fälle sind so selten, dass sie sehr schwer zu untersuchen sind. Aus Einzelfallbeschreibungen ist bekannt, dass eine zweite Gabe erfolgreich war.

Können Frauen mit Schilddrüsenerkrankung mit Mifegyne® behandelt werden?

Bei einer kurzfristigen Behandlung mit Mifegyne® kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Schilddrüsenhormone.

5. Weiterführende Literatur

Literatur zur Anwendung von Misoprostol außerhalb einer Zulassung:

Fiala C, Safar P: Misoprostol in Geburtshilfe und Gynäkologie. Erstabdruck: Gynäkol Prax 27 (2003) 23–30, Nachdruck: FRAUENARZT 44 Nr. 8 (2003) 884-8

Weeks AD, Fiala C, Safar P: Misoprostol and the debate over off-label drug use. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 112/3 Mar (2005) 269-72.

Pressemeldung EMEA über die geänderte Zulassung:
www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/13270607en.pdf

Literaturangaben im Text

- (1) Aubeny E: Evolution depuis 1989, en France, des interruptions volontaires de grossesse par mifépristone (RU 486) associée à un analogue de prostaglandine. Contracept Fertil Sex Vol 25 No 10 (1997) 777-81
- (2) Spitz I et al.: Early Pregnancy Termination with Mifepristone and Misoprostol in the United States. NEJM Vol 338 No 18 (1998) 1241-7
- (3) Sitruk-Ware R: Medical recommendations for the safe use of mifepriston. Reproductive Medicine - A Millennium Review The Parthenon Publishing Group New York-London (1999) 288-99
- (4) Urquhart DR et al.: The Efficacy and Tolerance of Mifepristone and Prostaglandin in Termination of Pregnancy of Less Than 63 Days Gestation; UK Multicentre Study - Final Results. Contraception 55 (1997) 1-5
- (5) Fachinformation Mifegyne[®], November 1999
- (6) Damodar K, Steve N: Mifepristone (RU 486): a review. Fertility and Sterility Vol 68 No 6 December (1997) 967-76
- (7) Akinyemi L et al.: Schwangerschaftsabbruch mit Mifegyne - Beratung und Begleitung. Pro Familia Magazin 3 (1999) 32-5
- (8) Baulieu E: RU 486 (Mifepristone) A Short Overview of Its Mechanisms of Action and Clinical Uses at the End of 1996. Annals New York Academy of Sciences 828 Sep 26 (1997) 47-58
- (9) Sitruk-Ware E: Safety Report - Birth defects in ongoing pregnancies after medical termination with Mifepristone and Prostaglandins - Overall 10 years follow-up 1987-1998. Exelgyn Paris (1998)
- (10) Petersen P: Seelische Verarbeitung des Schwangerschaftsabbruchs bei der Frau. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 55 (1995) M143-5
- (11) David H: Postabortion Psychological Responses. Abortion Matters - Proceedings, Amsterdam; Stimezo Utrecht (1995) 341-5
- (12) Urquhart DR, Templeton A: Psychiatric morbidity and acceptability following medical and surgical methods of induced abortion. Br J Obstet Gynaecol 98/4 (1991) 396-9
- (13) Howie F et al.: Medical abortion or vacuum aspiration? Two year follow up of a patient preference trial. Br J Obstet Gynaecol 104 /7 (1997) 829-33

- (14) Slade P et al: A comparison of medical and surgical termination of pregnancy: choice, emotional impact and satisfaction with care. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 105 (1998) 1288-95
- (15) Holmgren K: Women's evaluation of three early abortion methods. *Acta Obstet Gynecol Scand Vol 71 No 8* (1992) 616-23
- (16) Henshaw R et al.: Psychological responses following medical abortion (using mifepristone and gemeprost) and surgical vacuum aspiration. A patient-centered, partially randomised prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 73 (1994) 812-8
- (17) Winikoff B et al: Acceptability and Feasibility of Early Pregnancy Termination by Mifepristone-Misoprostol - Results of a Large Multicenter Trial in the United States. *Arch Fam Med.* 7 (1998) 360-6
- (18) Ashok PW et al.: An effective regimen for early medical abortion: a report of 2.000 consecutive cases. *Human Reproduction Vol 13 no 10* (1998) 2962-5
- (19) Schaff E et al.: Vaginal Misoprostol Administered at Home After Mifepristone (RU 486) for Abortion. *The Journal of Family Practice Vol 44 No 4* (1997) 353-60
- (20) Ellertson C et al.: Can Women Use Medical Abortion Without Medical Supervision? *Reproductive Health Matters* 9 (1997) 149-61
- (21) Fiala C, Gemzel-Danielsson K: Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. *Contraception* 74/1 Jul (2006) 66-86