

---

Aus dem Bereich Frauenheilkunde, Geburtshilfe und  
Reproduktionsmedizin der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar  
Direktor: Prof. Dr. E.-F. Solomayer

**Einfluss von anamnestischen und klinischen Parametern  
auf das zeitliche Ansprechen einer  
vaginalen Prostaglandinapplikation (Misoprostol)  
zur Abruptio graviditatis aus medizinischer Indikation.**

***Eine retrospektive Analyse.***

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2013

vorgelegt von Sandra Frohn, geb. am 09.06.1972 in Köln

---

Anschrift: Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin  
Kirrberger Straße 100, 66421 Homburg/Saar

---

*Gewidmet meinen Eltern und  
meiner Tochter Leah*





## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>6</b>
<b>I. ABSTRACT .....</b>	<b>9</b>
<b>II. EINLEITUNG .....</b>	<b>12</b>
1. Epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen .....	12
1.1. Ergebnisse der Schwangerschaftsabbruch-Statistik .....	12
2. Pränatale Diagnostik .....	13
2.1. Nichtinvasive Diagnostik .....	13
2.2. Invasive Diagnostik .....	13
2.2.1. Chorionzottenbiopsie (CVS) .....	13
2.2.2. Amniozentese (AC) .....	14
2.2.3. Cordozentese (Nabelschnurpunktion) .....	14
3. Indikationen zur Abortio .....	15
4. Gesetzeslage zu Spätabbrüchen in Deutschland .....	15
4.1. Gesetzbuch § 218a StGB .....	16
4.2. Neuerungen beim Spätabbruch aus medizinischer Indikation .....	17
5. Psychologische Situation und Beratung .....	18
5.1. Feststellung der Zumutbarkeit einer Fortsetzung der Schwangerschaft .....	19
5.2. Zuständigkeit, Sicherstellung und Qualität der psychosozialen Beratung .....	19
5.3. Trauerreaktion und Trauerverarbeitung .....	20
6. Physiologische Veränderungen an der Zervix uteri während des Reifungsvorgangs .....	21
6.1. Einfluss der humoralen Faktoren für die Zervixreifung .....	23
6.2. Einfluss der Hormone auf die Zervixreifung .....	23
6.3. Einfluss von Prostaglandinen auf die Zervixreifung .....	24
6.4. Einfluss von Zytokinen auf die Zervixreifung .....	24
7. Physiologie der Wehentätigkeit .....	24
7.1. Entstehung von Wehentätigkeit .....	25
8. Prostaglandine in der Geburtshilfe .....	26
8.1. Wirkung der Prostaglandine .....	26
8.2. Präparate und Applikationswege .....	27
8.3. Nebenwirkungen .....	29
8.4. Kontraindikationen .....	29
9. Misoprostol in Gynäkologie und Geburtshilfe .....	30
9.1. Zervixreifung vor transzervikalen gynäkologischen Eingriffen .....	32
9.2. Medikamentöser Schwangerschaftsabbruch .....	32
9.3. Abortinduktion .....	32
9.4. Geburtseinleitung am Termin .....	33
9.5. Therapie der postpartalen Blutung und Atonie .....	34
10. Was ist ein „Off-label-use“? .....	34
10.1. Rechtliche Grundlagen .....	35
10.2. Das Beispiel Misoprostol .....	35
10.3. Gründe für die geburtshilfliche Nichtzulassung .....	36

11. Misoprostol - Chemische und pharmakokinetische Eigenschaften.....	37
11.1. Pharmakokinetische Wirksamkeit der verschiedenen Applikationsformen.....	38
11.1.1. Orale Gabe.....	39
11.1.2. Vaginale Gabe.....	39
11.1.3. Rektale Gabe.....	39
11.1.4. Sublinguale Gabe.....	40
11.1.5. Buccale Gabe.....	40
12. Fragestellungen .....	41
<b>III. PATIENTINNEN UND METHODE.....</b>	<b>42</b>
1. Patientinnenkollektiv.....	42
1.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	42
1.2. Ethische Grundsätze .....	42
1.3. Datenerhebung .....	43
1.4. Erhobene Daten (Parameter) .....	43
1.5. Procedere vor Abortinduktion .....	43
1.6. Procedere während Abortinduktion .....	44
2. Statistische Auswertung.....	45
2.1. Deskriptive Statistik .....	45
2.2. Analysierende Statistik .....	45
2.3. Signifikanzanalyse .....	45
2.3.1. Parametrische Testverfahren .....	45
2.3.2. Nichtparametrische Testverfahren .....	46
2.3.3. Vierfeldertest .....	46
2.4. Odds Ratio .....	46
2.5. Konfidenzintervall .....	47
2.6. Statistische Programme.....	48
<b>IV. ERGEBNISSE .....</b>	<b>49</b>
1. Deskriptive Statistik.....	49
1.1. Anamnese.....	49
1.2. Hauptindikationen zur Abortinduktion .....	55
1.3. Komplikationen .....	57
1.4. Verlauf der Abortinduktion .....	58
2. Analysierende Statistik.....	60
2.1. Subgruppenanalyse betreffend Patientinnenalter.....	60
2.2. Subgruppenanalyse betreffend Parität .....	62
2.3. Subgruppenanalyse betreffend aktuelle Schwangerschaftswoche .....	64
2.4. Subgruppenanalyse betreffend Vitalität des Feten.....	66
2.5. Subgruppenanalyse betreffend aktuelles Geburtsgewicht .....	67
2.6. Subgruppenanalyse betreffend Geburtsgewicht des letzten Kindes .....	69
2.7. Subgruppenanalyse betreffend Intervall seit letzter Entbindung .....	71
2.8. Subgruppenanalyse betreffend Eihautstatus .....	73
2.9. Subgruppenanalyse betreffend des C-reaktiven Proteins .....	75
2.10. Subgruppenanalyse betreffend Abortanamnese .....	76
2.11. Einleitungs-Entbindungs-Intervall der einzelnen Patientinnen.....	78
2.12. Einleitungs-Entbindungs-Intervall in Abhängigkeit von der Misoprostolgesamtosis.....	78
2.13. Relative Häufigkeit von erfolgreichen Entbindungen (innerhalb 24h) im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von anamnestischen u. klinischen Parametern, Mittelwert und Median des entsprechenden Entbindungsintervalles .....	79
2.14. Signifikanztestung stetiger Merkmale, Odds Ratio und Konfidenzintervall.....	80

2.15. Signifikanztestung nicht-stetiger Merkmale, Odds Ratio und Konfidenzintervall.....	82
<b>V. DISKUSSION .....</b>	<b>83</b>
1. Beschreibung und Beurteilung patientenbezogener Daten .....	83
2. Komplikationen der Geburtseinleitung.....	88
3. Effektivität der Geburtseinleitung.....	91
3.1. Misoprostol im Vergleich zu Prostaglandin E <sub>2</sub> .....	91
3.2. Misoprostol: Vergleich verschiedener Regime (Dosis/Applikationsform) .....	93
4. Einfluss anamnestischer Parameter auf das Entbindungsintervall.....	95
5. Einfluss klinischer Parameter auf das Entbindungsintervall .....	98
6. Wie schnell sollte es zur Entbindung kommen? .....	101
7. Einfluss der Ergebnisse auf die Patientenberatung .....	102
8. Schlussfolgerungen .....	104
<b>VI. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>106</b>
<b>VII. ANHANG .....</b>	<b>114</b>
1. Abbildungsverzeichnis .....	114
2. Tabellenverzeichnis .....	116
3. Abkürzungsverzeichnis .....	117
4. Textauszüge .....	118
4.1. Gesetzbuch § 218 a StGB in der seit 1. Oktober 1995 gültigen Fassung .....	118
4.2. Auszug aus dem Statement der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Off-label-use .....	119
5. Formulare zum Schwangerschaftsabbruch .....	120
5.1. Patientinnen-Einwilligungsbogen .....	120
5.2. Ärztliches Dokumentationsformular .....	120
5.3. Bestätigung der Schwangeren (bei Hinweis auf Schädigung der Gesundheit des Kindes) .....	122
5.4. Bestätigung der Schwangeren (kein Hinweis auf Schädigung der Gesundheit des Kindes) .....	123
5.5. Ärztliche schriftliche Feststellung zum Schwangerschaftsabbruch .....	124
<b>VIII. DANKSAGUNG .....</b>	<b>125</b>
<b>IX. LEBENSLAUF .....</b>	<b>126</b>

## **I. Zusammenfassung**

### **Einfluss von anamnestischen und klinischen Parametern auf das zeitliche Ansprechen einer vaginalen Prostaglandinapplikation (Misoprostol) zur Abruption graviditatis aus medizinischer Indikation. Eine retrospektive Analyse.**

Mit Hilfe der Pränataldiagnostik kann der Hauptanteil fetaler Anomalien (Fehlbildungen, chromosomale Aberrationen, etc.) bereits in frühen Schwangerschaftswochen diagnostiziert werden, so dass im Falle einer hieraus resultierenden mütterlichen Indikationsstellung zum Schwangerschaftsabbruch die Frage der Abruptionmethode relevant wird. Nach der abgeschlossenen 14. Schwangerschaftswoche handelt es sich zumeist um eine zweizeitige Technik, bei der zunächst eine spontane Geburt mit Hilfe eines Prostaglandinderivates induziert und im Anschluss eine Curettage durchgeführt wird. Zur Geburtsinduktion stehen verschiedene Prostaglandine und Applikationswege zur Verfügung. Hierbei wurde in verschiedenen Studien eine höhere Effektivität von Prostaglandin E<sub>1</sub> (z. B. Misoprostol) im Gegensatz zu Prostaglandin E<sub>2</sub> (z. B. Dinoproston) nachgewiesen, so dass inzwischen in der Mehrzahl deutscher Frauenkliniken Misoprostol (Cytotec®) standardmäßig als Medikament sowohl bei Geburtseinleitungen in Terminnähe als auch zum Schwangerschaftsabbruch in frühen Schwangerschaftswochen eingesetzt wird. Neben der Frage der Dosierung und des Applikationsweges steht in der klinischen Routine die Problematik der Einleitungsdauer – gerade im Hinblick auf die psychologische Belastung der Schwangeren – häufig im Vordergrund. Die Prädiktion der Einleitungsdauer (d. h. des sogenannten Einleitungs-Entbindungs-Intervalls) ist im Rahmen der Aufklärung und während der Abortinduktion wesentlich, kann aber zumeist nur unzureichend – und für Patientinnen und Ärzte gleichermaßen unbefriedigend – beantwortet werden. In der vorliegenden Arbeit wurden anamnestische und klinische Parameter, die mutmaßlich einen Einfluss auf dieses Intervall ausüben können, analysiert, um die Vorhersage der Einleitungsdauer verbessern oder präzisieren zu können.

Diese Arbeit beinhaltet eine Analyse retrospektiver Daten von Patientinnen, die sich einer Schwangerschaftsbeendigung aus mütterlicher Indikation unterzogen haben. Die Behandlungen wurden am Klinikum Leverkusen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln) von April 2007 bis März 2009 durchgeführt. Ausgewertet wurden anamnestische und klinische Parameter, die möglicherweise auf das zeitliche Ansprechen einer fest definierten, vaginalen Misoprostolgabe (Cytotec®) einen Einfluss haben. Anamnestische Parameter waren hierbei Gravidität, Parität, Alter der Patientin, Geburtsgewicht des letzten Kindes und Intervall seit der letzten Entbindung, klinische Parameter Geburtsgewicht bei der aktuellen Schwangerschaft, Schwangerschaftswoche des Abbruches, Zustand der Eihäute (d. h. Vorliegen oder Fehlen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs) und CRP-Wert. Dabei wurde für 79 Patientinnen folgendes Einleitungsschema vorgegeben: am 1. Tag der Einleitung erhielten alle Patientinnen eine Startdosis von 200µg Misoprostol (vaginale Applikation), ab dem 2. Tag innerhalb von 24 Stunden 2 weitere Gaben von jeweils 400µg Misoprostol vaginal im Abstand von mindestens sechs Stunden, bis zur Entbindung, bzw. bis zur Umstellung auf ein anderes Medikament. Ausschlusskriterien für die Misoprostolgabe waren vorangegangene Schnittentbindungen, andere Uterusoperationen (z. B. Myomenukleationen) oder Allergien gegen einer der Inhaltsstoffe.

Insgesamt haben 53,2% der Patientinnen innerhalb von 24 Stunden entbunden, innerhalb von 48 Stunden waren es sogar 83,6%. Dies entspricht in 48 Stunden einer Gesamtdosis Misoprostol von 1000µg (verteilt auf drei Gaben).

Nach statistischer Auswertung (p-Wert, t-Test, Odds Ratio, Konfidenzintervall) der oben aufgeführten Parameter konnte kein signifikanter Einfluss der Merkmale nachgewiesen werden, durchaus aber einige statistische Trends: Einen verkürzenden Effekt auf das Entbindungsintervall hatten die anamnestischen Merkmale: jüngere Mütter, Mehrgebärende, Geburtsgewicht des letzten Kindes  $\leq 3500\text{g}$ , Intervall seit letzter Entbindung  $\leq 2$  Jahre und eine positive Abortanamnese; folgende klinische Parameter verkürzen ebenfalls das Intervall zwischen Einleitungsbeginn und Entbindung: fortgeschrittene Schwangerschaftswoche, aktuelles Geburtsgewicht  $\leq 500\text{g}$ , vorhandener Blasensprung und erhöhter CRP-

Wert. Das Vorliegen eines intrauterinen Fruchttodes konnte keinen erkennbaren Einfluss auf das Entbindungsintervall zeigen.

Das Wissen um diese Einflussfaktoren hilft enorm bei der Aufklärung und Beratung der einzelnen Patientin über den Einleitungsvorgang und spielt in der Patientinnenführung und der ihrer Partner während der Behandlung eine wichtige Rolle.

Durch die Analyse der vorliegenden Daten hat sich Misoprostol (nach Ausschluss von Kontraindikationen) als zuverlässiges und sicheres Medikament mit hoher Effektivität und niedrigem Nebenwirkungsspektrum zur Abortinduktion in frühen Schwangerschaftswochen (im wesentlichen zwischen der 14. und 25. Schwangerschaftswoche) im Vergleich mit Literaturangaben bestätigt.

## **I. Abstract**

### **Influence of anamnestic and clinical parameters on the time schedule of the response after vaginal application of misoprostole (prostaglandine E<sub>1</sub>) for termination of pregnancy in medical indications. A retrospective analysis.**

With the aid of contemporary prenatal diagnostics the majority of fetal anomalies (malformation, chromosomal aberration, etc.) can already be diagnosed in early weeks of gestation, thus a resulting maternal indication for termination of pregnancy becomes relevant. After completion of 14 weeks of gestation this is in most cases a two-stage technique including the induction of a spontaneous delivery by means of application of prostaglandine derivatives and the consecutive performance of uterine curettage. For induction of delivery there are several prostaglandines and application routes available. In this context, several trials demonstrated a higher effectiveness of prostaglandine E<sub>1</sub> (e. g. misoprostole) compared to prostaglandine E<sub>2</sub> (e. g. dinoprostone), so that the majority of gynaecological departments in Germany meanwhile uses misoprostole (Cytotec®) as standard medication both for induction of delivery within the range of the estimated delivery date and for preterm termination of pregnancy. Besides the question of dosage and route of application the complex of problems concerning the duration of induction of labour – especially with regard to the emotional and psychological burden of the pregnant women – frequently stands in the foreground of the clinical routine. The prediction of the duration of the induction of labour (i. e. the so-called induction-delivery-time interval) is crucial in the context of patient education and informed consent and during the induction of labour; but even this cannot be answered satisfying in the most cases – for patients and physicians likewise. In the present study anamnestic and clinical parameters, presumably exerting an impact on this time interval, have been analysed in order to improve and to precise the prediction of the duration of induction. This study contains an analysis of retrospective data of patients which have been undergone a preterm termination of pregnancy by maternal (medical) indications. The treatments have been undertaken in the Department of Gynaecology and Obstetrics, Leverkusen Municipal Hospital (Teaching Hospital of the University of Cologne) between April 2007 and March 2009. Anamnestic and clinical parameters which may have an impact on the timely response of a well-defined vaginal application of misoprostole (Cytotec®) have been evaluated. Here, anamnestic parameters have been gravidity, number of previous

deliveries, age of the patient, birth weight of the last child and the time interval since the last delivery, and clinical parameters birth weight of the actual fetus, week of gestation at the time of pregnancy termination, the status of the membranes (i. e. presence or absence of a preterm premature rupture of membranes, PPRM) and the C-reactive protein level. For that matter in 79 patients the following schedule of medical induction of labour has been achieved: at the first day of induction all patients obtained an initial dose of 200 µg misoprostole (vaginal application route), from the second day two further doses of 400 µg vaginal applied misoprostole have been administered within 24 hours, with a minimal time interval of 6 hours between each administration, until delivery or until conversion to another medicament, respectively. Exclusion criteria for misoprostole application have been a previous cesarean section, other uterine surgeries in the patient history (e. g. myomectomies), or allergy from one of the drug ingredients.

A total of 53.2% of the patients has delivered within 24 hours, within 48 hours even 83.6%. This corresponds to a total administration of 1000 µg misoprostole in 24 hours (distributed in 3 applications), and 1800 µg in 48 hours, respectively (distributed in 5 applications).

After statistical analysis of the parameters as shown above (p value, t-test, odds ratio, confidence interval) no significant effects of the attributes could be demonstrated, but quite some statistical trends. The following criteria had a shortening effect regarding the induction-delivery-time interval: younger pregnant women, multiparous women, birth weight of the last child  $\leq 3500\text{g}$ , interval since the last delivery less than two years, and the antecedent of previous miscarriages. Further clinical parameters seem to shorten the induction-delivery interval as well: advanced week of gestation, actual birth weight less than 500g, existing premature rupture of membranes, and an elevated level of C-reactive protein. The occurrence of fetal intrauterine death did not show an influence in the induction-delivery interval.



The knowledge of this potential influence factors helps enormously in counselling and education of the individual patient concerning the procedure of induction of labour and plays an important role in the guidance of the patient and her partner during the treatment.

In consequence of analysing the presented data, after exclusion of contraindications for this medicament and in comparison to literature references, misoprostole has been confirmed as a reliable and safe medicament in induction of labour for termination of pregnancy in early weeks of gestation (basically between the 14<sup>th</sup> and 25<sup>th</sup> week of gestation) with a high effectiveness and a low spectrum of side effects.

## II. Einleitung

### 1. Epidemiologische Daten zur Häufigkeit von Schwangerschaftsabbrüchen

Jährlich werden in Deutschland etwa 770.000 Frauen schwanger. Nicht jede dieser Schwangerschaften ist von der betreffenden Frau erwünscht. Die Gründe für den Abbruch sind vielfältig, in jedem Falle bedarf es aber einer rechtlichen Begründung. Die jährliche Geburtenrate liegt bei knapp 663.000. Im Jahre 2012 haben sich in etwa 107.000 Frauen zu einem Schwangerschaftsabbruch entschieden.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Abbrüche insgesamt	124.023	119.710	116.871	114.484	110.694	110.431	108.867	106.815
<b>Nach rechtlicher Begründung:</b>								
Beratungsregelung	120.825	116.636	113.774	111.474	107.480	107.330	105.357	103.462
Medizinische Indikation*	3.177	3.046	3.072	2.989	3.200	3.077	3.485	3.326
Kriminologische Indikation	21	28	25	21	14	24	25	27
<b>Nach Zeitpunkt:</b>								
unter 12. Woche	121.803	117.390	114.569	112.153	108.238	107.852	105.976	104.069
12. bis 21. Woche	2.049	2.137	2.073	2.100	2.219	2.117	2.411	2.299
ab 22 Wochen	171	183	229	231	237	462	480	447

Tab. 1: Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland (STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN 2013)

\* seit 1995 entspricht dies der „mütterlichen Indikation“

#### **1.1. Ergebnisse der Schwangerschaftsabbruch-Statistik**

Im Berichtsjahr 2012 wurden in Deutschland 106.815 Schwangerschaftsabbrüche an das Statistische Bundesamt gemeldet. Das waren 2.052 Meldungen (1,9%) weniger als im Vorjahr. Mit 96,9% wurden die meisten Eingriffe nach der Beratungsregelung vorgenommen. Eine medizinische oder kriminologische Indikation war in 3,1% der Fälle die Begründung für den Schwangerschaftsabbruch.

104.069 Schwangerschaftsabbrüche werden vor der 12. Schwangerschaftswoche (SSW) vorgenommen, das entspricht einem Anteil von 97,4% gemessen an allen Abbrüchen. 2,15% (2.299 Fälle) sind zwischen 12. und 21. SSW und 0,42% (447 Fälle) älter als 22. SSW zum Zeitpunkt des Abbruchs.

Der Anteil an fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen zum Zeitpunkt des Abbruchs lässt sich dadurch begründen, dass die vorangegangene pränatale Diagnostik erst ab einem bestimmten Schwangerschaftsalter durchgeführt werden kann. Der begründete Verdacht auf Fehlbildung, Chromosomenanomalie oder Entwicklungsstörung liegt also erst in fortgeschrittenem Schwangerschaftsalter vor, nämlich nachdem eine initiale Diagnostik (z. B. Ultraschall) durchgeführt wurde und gegebenenfalls eine weiterführende, klärende Diagnostik (z. B. invasive Verfahren) zur Bestätigung des Verdachtes die Befunderhebung komplettiert hat.

## **2. Pränatale Diagnostik**

Als Grundlage zur Indikationsstellung einer Schwangerschaftsbeendigung dient die pränatale Diagnostik. Man unterscheidet die nichtinvasive und die invasive Diagnostik.

### ***2.1. Nichtinvasive Diagnostik***

Zur nichtinvasiven Diagnostik zählt die Ultraschalluntersuchung. Bereits zwischen 12. und 14. SSW besteht die Möglichkeit eines Frühscreenings (sog. First-Trimester-Screening, FTS), die sogenannte Nackentransparenz-Messung (NT-Messung). Eine verbreiterte Nackentransparenz kann Hinweise auf Trisomien oder ein Turner-Syndrom liefern, sowie auf eine Reihe anderer Fehlbildungen oder Syndrome. Unter erweitertem Frühscreening versteht man die NT-Messung, Messung des Nasenbeins und Beurteilung des fetalen Herzens. Zusätzlich kann ein Serumscreening durchgeführt werden, der sogenannte Triple-Test. Dieser beinhaltet die Bestimmung der Konzentrationen von  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP), freiem Estradiol und  $\beta$ -HCG im Serum der Mutter. Im zweiten Trimenon (22.-24. SSW) besteht die Sonographie aus einem ausführlichen Organultraschall incl. fetaler Echokardiographie, fetaler und maternaler Dopplerparameter, die Beurteilung der Fruchtwassermenge und der Plazenta.

### ***2.2. Invasive Diagnostik***

#### ***2.2.1. Chorionzottenbiopsie (CVS)***

Die Chorionzottenbiopsie (CVS=Chorionic villous sampling) ist die früheste Möglichkeit der invasiven Diagnostik. Sie wird normalerweise zwischen der 11. und 14. SSW durchgeführt. Zu dieser Zeit ist eine Fruchtwasseruntersuchung in aller Regel noch nicht möglich. Daher wird die CVS immer dann empfohlen, wenn eine

frühe oder schnelle Diagnostik erfolgen soll. Die aus der Plazenta gewonnenen fetalen Zellen werden in einer Kultur angezchtet, im Anschluss erfolgt die Erstellung und Auswertung eines Chromosomenbildes (Karyotypisierung).

### 2.2.2. Amniozentese (AC)

Üblicherweise wird die AC zwischen der 14. und 19. SSW durchgeführt. Um Störungen der Chromosomen zu erkennen, werden die im Fruchtwasser vorhandenen kindlichen Zellen entnommen und in einer Kultur angezchtet. Nach ca. 8-12 Tagen kann dann der Chromosomensatz des Kindes ermittelt werden. Bei der Chromosomenanalyse wird sowohl auf zahlenmäßige Chromosomenstörungen wie z. B. Trisomie 21, als auch auf eine Veränderung der Chromosomenstruktur geachtet (numerische und strukturelle Chromosomenaberration). Weiterhin wird im Fruchtwasser die Konzentration des Alpha-Feto-Proteins (AFP) gemessen, wodurch Hinweise auf das Vorliegen von Spaltbildungen im Bereich der Wirbelsäule (Spina bifida) oder der Bauchwand (Gastroschisis) gewonnen werden können. Auf Wunsch kann ein zusätzlicher zytogenetischer Schnelltest (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung =FISH) angeboten werden, der die häufigsten Chromosomenstörungen (z. B. Trisomie 13, 18, 21, Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, etc.) bereits nach 24 Stunden mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen kann.

### 2.2.3. Cordozentese (Nabelschnurpunktion)

Hierbei wird ab der 17. - 18. SSW Blut aus der Nabelvene des Kindes entnommen und in eine Kultur gegeben, bereits nach 1-3 Tagen liegt ein Ergebnis vor (DÜRING 2004). Indikationen hierzu sind:

- Ausschluss von Chromosomenstörungen bei sonographisch auffälligen Befunden
- Verdacht auf kindliche Infektionen (Nachweis von Erregern oder Antikörper)
- Verdacht auf Blutgruppenunverträglichkeiten
- Verdacht auf eine fetale Anämie (Vorliegen von fetalem Aszites, Pleura-Perikarderguss, hohe  $V_{max}$  der A. cerebri media, etc.)
- Kontrolluntersuchung bei schwer interpretierbaren Befunden bei vorangegangener Amniozentese

Therapeutische Gründe:

- Bluttransfusion bei kindlicher Anämie (z. B. bei Rhesusinkompatibilität)
- Medikamentengabe an das Kind (z. B. bei Herzrhythmusstörungen)
- Behandlung von Blutkrankheiten (z. B. Thrombozytopenie)
- Behandlung von Infektionen (z. B. CMV)

### **3. Indikationen zur Abruption**

Bei den Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung unterscheidet man mütterliche und fetale Gründe. Beispiele für mütterliche Gründe sind eine schwere chronische Grunderkrankung der Mutter, die eine Schwangerschaft für Mutter und Fetus lebensgefährlich macht, schwere therapieresistente psychopathologische Reaktionen der Mutter auf Schwangerschaft und Mutterschaft oder schwerwiegende soziale Probleme. Auch die Extrauterin gravidität stellt im Grunde genommen eine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar.

Eine fetale Indikation alleine ist kein Grund zum Schwangerschaftsabbruch. Erst wenn nachgewiesen wurde, dass durch eine fetale Anomalie/Erkrankung eine Gefährdung der körperlichen oder psychischen Gesundheit der Schwangeren vorliegt, ist ein Schwangerschaftsabbruch nicht gesetzeswidrig. Gründe beim Feten können Organfehlbildungen, Chromosomenaberrationen oder Syndrome, aber auch schwere Wachstumsretardierungen, ein früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM=Preterm premature rupture of membranes) oder Infektionen sein.

### **4. Gesetzeslage zu Spätabbrüchen in Deutschland**

Ein Spätabbruch ist in Deutschland nur erlaubt, wenn eine Gefährdung der körperlichen oder psychischen Gesundheit der Frau (sog. *mütterliche Indikation*) vorliegt. Nicht zulässig ist ein Spätabbruch aufgrund einer pränatal diagnostizierten, schwerwiegenden Fehlbildung oder Behinderung des Fötus (embryopathische Indikation) oder wenn das Kind nach einer Geburt nicht lebensfähig wäre (gemäß § 218 a StGB).

Stellt ein Gericht fest, dass sich die Schwangere zur Zeit eines solchen rechtswidrigen Eingriffs in besonderer Bedrängnis befunden hat, kann es von einer Strafe absehen.

Die embryopathische Indikation wurde 1995 in Deutschland verworfen, die eine schwere Behinderung des ungeborenen Kindes bislang als einen Anlass zum Schwangerschaftsabbruch vorsah. Mit der Neuregelung sollte dem Missverständnis entgegengewirkt werden, ein behindertes Kind genieße weniger Lebensschutz als ein nichtbehindertes Kind, bzw. sollte verhindert werden, dass ein Werturteil über behindertes Leben gefällt wird. In anderen Ländern ist sie jedoch nach wie vor in Kraft. Ein Spätabbruch wegen schwerer Fehlbildungen erfolgt in Deutschland überwiegend nur wegen Gefährdung der psychischen, seltener wegen der körperlichen Gesundheit der Frau.

#### **4.1. Gesetzbuch § 218 a StGB in der seit 1. Oktober 1995 gültigen Fassung**

Nach § 218 a bleibt ein Schwangerschaftsabbruch nach der Beratungsregelung bis zur 12. SSW p. c. straffrei. Dies ist erfüllt, wenn die Schwangere den Eingriff von einem Arzt verlangt und nachweisen kann, dass mindestens drei Tage vor dem Eingriff ein Beratungsgespräch stattgefunden hat. Der Nachweis erfolgt durch eine Bescheinigung nach § 219 Abs. 2, Satz 2. Der Eingriff selbst muss dann von einem anderen Arzt durchgeführt werden. Seit der Empfängnis dürfen nicht mehr als zwölf Wochen vergangen sein.

Die Rechtswidrigkeit eines Schwangerschaftsabbruchs ist auch im Falle der medizinischen („mütterlichen“) Indikation ausgeschlossen (§ 218 a Abs. 2 StGB). Hierbei gilt es, eine schwerwiegende Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren, aufgrund einer fetalen Anomalie oder Erkrankung, abzuwenden.

Auch im Falle der kriminologischen Indikation, wenn die Schwangerschaft auf einem Sexualdelikt (§§ 176 bis 179 StGB) beruht, bleibt der Abbruch straffrei.

(Siehe auch im Anhang: GESETZBUCH: § 218 A STGB IN DER SEIT 1. OKTOBER 1995 GÜLTIGEN FASSUNG, S. 118)

#### **4.2. Neuerungen beim Spätabbruch aus medizinischer Indikation**

1995 wurde eine Änderung im § 218a StGB zum Schwangerschaftskonflikt vorgenommen. Hierbei wurde die embryopathische Indikation in die sogenannte „medizinische Indikation“ geändert (s.o.). Eine Schädigung des Kindes sollte demnach keinen alleinigen Rechtfertigungsgrund zum Schwangerschaftsabbruch darstellen, eine Stigmatisierung und Benachteiligung der Menschen mit Behinderungen sollte vermieden werden. Die damalige „embryopathische Indikation“ wurde danach aufgehoben (KENTENICH 2009).

Seit 01.01.2010 ist eine weitere Änderung des § 218a StGB in Kraft getreten, welches den Beratungsbedürfnissen der Frauen im Schwangerschaftskonflikt näher kommt. Das jetzige Gesetz sieht folgende Aspekte vor: die Schwangere erhält mehr Beratung im Zusammenhang mit der Diagnose einer Erkrankung des Kindes, und zwar sowohl über medizinische als auch psychosoziale Aspekte. Sie muss durch den Arzt obligatorisch darauf hingewiesen werden, dass sie ein Recht auf Beratung durch psychosoziale Beratungsstellen hat. Zwischen der erfolgten Diagnose bzw. Beratung und der Ausstellung der Indikationsbescheinigung müssen mindestens 3 Tage vergehen (Zeit des Überdenkens). Lediglich bei „gegenwärtiger erheblicher Gefahr für Leib und Leben der Schwangeren“ gelten diese Fristen nicht (KENTENICH 2009).

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) stellt seit 01.01.2010 Aufklärungsmaterialien bereit. Diese beinhalten nach § 1 des Schwangerschaftskonfliktgesetzes: Informationsmaterial zum Leben mit einem geistig oder körperlich behinderten Kind, Informationsmaterial zum Leben von Menschen mit einer geistigen oder körperlichen Behinderung, Hinweis auf den Rechtsanspruch auf Beratung durch psychosoziale Beratungsstellen nach § 2 Schwangerschaftskonfliktgesetz und Kontaktadressen von Selbsthilfegruppen, psychosozialen Beratungsstellen sowie Behindertenverbänden und Verbänden von Eltern behinderter Kinder (KENTENICH 2009).

Das Informationsmaterial muss der Patientin durch den Arzt im Rahmen seiner Beratung ausgehändigt werden, wenn eine Gesundheitsschädigung des Kindes diagnostiziert wird.

Auf speziell hierfür entworfenen Dokumentationsbögen müssen die Patientin und die behandelnden Ärzte (Arzt/Ärztin, der/die den Befund mitteilt und Arzt/Ärztin, der/die die Indikation zum Abbruch stellt) unterschreiben. Die ausführliche Beratung der Schwangeren und das Angebot zur Beratung durch andere Beratungsstellen, bzw. die Vermittlung dorthin, müssen von der Patientin und dem behandelnden Arzt dokumentiert werden. Des Weiteren müssen der Verdacht auf die kindliche Gesundheitsschädigung nach pränataldiagnostischer Untersuchung und die Bedenkzeit von mindestens drei Tagen vor Abbruch schriftlich fixiert werden. Es erfolgt eine schriftliche Bestätigung der Schwangeren gegenüber dem Arzt, der die Indikation (ebenfalls schriftlich) ausstellt. Die Ärztin oder der Arzt sieht zur Feststellung der Indikation und der schriftlichen Bestätigung die Schwangere persönlich, dieser Vorgang kann nicht telefonisch und auch nicht nur durch schriftliche Korrespondenz erfolgen.

(Siehe auch im Anhang: 5. Formulare zum Schwangerschaftsabbruch, S. 120-124)

### **5. Psychologische Situation und Beratung**

Für das betroffene Elternpaar stellt die Entscheidungsfindung zum Schwangerschaftsabbruch und der Prozess selbst eine besondere emotionale Belastung dar. Besonders in fortgeschrittenen Schwangerschaftswochen, nachdem sich schon eine Beziehung zwischen Mutter und Kind aufgebaut hat, kann ein Abbruch zu einer schweren psychischen Krise führen. Auch für die beteiligten Ärztinnen und Ärzte, Hebammen und Pflegenden kann eine solche Situation sehr belastend werden.

Verschärft wird diese Situation noch dadurch, wenn ein Fetus zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsabbruchs eventuell lebensfähig ist. Die behandelnden Ärzte stehen dann vor zusätzlichen ethischen Schwierigkeiten. Wenn nach der Geburt eines potentiell lebensfähigen Kindes, dieses durch Unterlassung intensivmedizinischer Maßnahmen verstirbt, verstößt dies ebenso wie der pränatal durchgeführte Fetozyd gegen das Selbstverständnis der Ärzte und den hippokratischen Eid, Leben zu erhalten.



### **5.1. Feststellung der Zumutbarkeit einer Fortsetzung der Schwangerschaft**

In den meisten Fällen ist der Anlass für einen Schwangerschaftsabbruch eine in der Pränataldiagnostik gesicherte Erkrankung oder Fehlbildung des ungeborenen Kindes. Dies alleine stellt natürlich noch keine Indikation zum Abbruch dar. Dem Arzt kommt die schwierige Aufgabe zu, beurteilen zu müssen, ob bei der Mutter eine schwerwiegende Beeinträchtigung zu erwarten ist, wenn sie das Kind in Zukunft betreut. Auf der einen Seite ist der Lebensschutz des ungeborenen Kindes zu achten, auf der anderen Seite sind mögliche physische und psychische Gefahren für die Mutter zu erkennen.

Eindeutige Kriterien zur Beurteilung künftiger Lebensverhältnisse fehlen jedoch, eine Voraussage über die psychische Belastbarkeit in der Zukunft lassen große Spielräume und Interpretationsmöglichkeiten zu.

### **5.2. Zuständigkeit, Sicherstellung und Qualität der psychosozialen Beratung**

Die Zuständigkeiten und die Inhalte der Beratung sind zumindest für eine Konfliktberatung innerhalb der ersten zwölf Schwangerschaftswochen p. c. mit einer gewissen Verbindlichkeit festgelegt. Im Rahmen einer medizinischen („mütterlichen“) Indikation bestehen jedoch unterschiedliche Vorstellungen bei psychosozialen Beratern und Vertretern involvierter fachärztlicher Gruppen (Geburtshelfer, Pädiater, Humangenetiker, etc.) über die Beratungsinhalte, Zuständigkeiten und die jeweiligen Kompetenzen. Einerseits besteht der Wunsch nach Zusammenarbeit, andererseits besteht das Risiko, dass die Kompetenz der jeweils anderen Berufsgruppe nicht wahrgenommen bzw. in Anspruch genommen wird. Sowohl die Vertreter der ärztlichen Verbände als auch der psychosozialen Beratung vertreten eine Stärkung der Beratung bei einer Entscheidung zum Spätabbruch. Einigkeit besteht in ärztlichen und nicht-ärztlichen Stellungnahmen darin, die Beratung nicht allein auf medizinische Aspekte zu beschränken. Eine in fortgeschrittener Schwangerschaftswoche erfolgte Mitteilung über eine zu erwartende Behinderung des Kindes, löst bei den zukünftigen Eltern in der Regel eine Krisensituation aus. Es wird anerkannt, dass diese Situation der qualifizierten psychologischen und sozialen Beratung und Betreuung bedarf.

Dennoch scheint ein tiefgreifender Dissens darüber zu bestehen, bei welcher Berufsgruppe die Beratung anzusiedeln ist und welche Qualifikationen erforderlich sind, um eine umfassende psychosoziale Beratung zu gewährleisten. Bundesärztekammer und die DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE (DGGG) schlugen durch eine Ergänzung des Paragraphen 219 StGB die Aufnahme einer „ärztlich geleiteten Beratungspflicht“ vor, während für die psychosoziale Beratung lediglich eine Hinweispflicht bestehen soll.

### **5.3. Trauerreaktion und Trauerverarbeitung**

Spätestens wenn der Entschluss zur Beendigung der Schwangerschaft gefasst ist, beginnt für die Patientin der Prozess der Reaktion auf die Trauer, bzw. deren Bewältigung. Zu Beginn befindet sie sich noch in der Klinik, daher sollte ihr und dem Partner für die Entwicklung einer normalen Trauerreaktion Raum und Zeit gelassen werden. In diesem Zusammenhang ist auch die Frage, wie schnell eine Abortinduktion ablaufen soll, ganz wesentlich. Trauer wird in verschiedenen Phasen verarbeitet, nachfolgend ist beispielhaft ein Modell der Trauerbewältigung erläutert.

Die vier Phasen der Trauer nach YORICK SPIEGEL, 1972:

1. Schockphase
2. Kontrollierte Phase
3. Phase der Regression
4. Phase der Anpassung

Die Schockphase nimmt nur einen relativ kurzen Zeitraum ein. Es sind einige Stunden bis Tage, in der die Betroffenen nur wenig von ihrer Umwelt wahrnehmen. Ihr Verhalten, nachdem sie die Nachricht erhalten haben, ist sehr unterschiedlich. Viele ziehen sich in ihre eigene Welt zurück und sind schwer ansprechbar, je nach Schwere des Schocks zeigen sie Anzeichen eines Zusammenbruchs. Dieses Verhalten wird durch Angehörige meist unter Kontrolle gehalten, durch diese Unterstützung hat der Betroffene die Chance, die eigenen Gefühle wieder zu kontrollieren. Damit wird die nächste Phase eingeleitet. Die Phase des Schocks ist für das Auslösen und die Aufnahme des Trauerprozesses wichtig.

In der kontrollierten Phase versuchen die Betroffenen ihre Emotionen durch Aktivitäten unter Kontrolle zu halten. Durch die Unterstützung von Familienangehörigen beginnen Trauernde, ihre Gefühle und Affekte zu beherrschen, indem nun die nächsten notwendigen Schritte eingeleitet werden, z. B. die Organisation und Durchführung von weiteren Maßnahmen. Es entsteht eine Distanz zur Realität und zur unmittelbaren Umgebung, hinter der kontrollierten Fassade breitet sich das Gefühl einer inneren Leere aus.

In der Phase der Regression befinden sich Trauernde in einem Zwischenzustand, die Abnabelung z. B. zum Verstorbenen ist noch nicht vollzogen, sie fühlen sich jedoch auch nicht zum Bereich der Lebenden gehörig. Dadurch wird das Erleben und Empfinden des Betroffenen durch eine große Unwirklichkeit geprägt. Reaktionen wie erhöhte Emotionalität oder auch Aggressivität können in Wechsel mit Rückzug und Hilflosigkeit einhergehen, die mühsam aufrecht erhaltene Fassade bröckelt mitunter.

Die Trauernden wünschen sich die Hilfe und Unterstützung durch die Familie, verhalten sich jedoch oft abweisend. Von außen zu beobachtende Symptome sind mitunter Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, permanente Müdigkeit und gelegentlich das Zurückgreifen auf Betäubungsmittel wie z. B. Alkohol oder Medikamente und erhöhter Nikotinabusus.

In der Phase der Anpassung kehren die Trauernden langsam ins Leben zurück und bauen eine neue Beziehungsfähigkeit auf. Diese Phase läuft nicht kontinuierlich ab, Rückschritte in vorherige Phasen in voller Schwere sind möglich, jedoch klingen diese Phasen schneller wieder ab.

(„PHASEN DER TRAUER“ NACH: SPIEGEL 1973)

## **6. Physiologische Veränderungen an der Zervix uteri während des Reifungsvorgangs**

Während Schwangerschaft, Geburt und Nachgeburtsperiode finden komplexe Umbauvorgänge in der Zervix uteri statt. Während der Phase der Schwangerschaft ist die Hauptaufgabe die Verschlussfunktion, das heißt sie muss den steigenden Druckverhältnissen standhalten. Während der Geburt eröffnet sich dieser Anteil der Gebärmutter bis auf 10cm, wobei dieser Vorgang nicht nur aufgrund eines passiven

Nachgebens stattfindet, sondern auch Resultat komplexer Umbauprozesse im zervikalen Bindegewebe ist. Nach der Geburt reformiert sich die Zervix innerhalb weniger Wochen wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück (LENGYEL 2001).

Die genannten Umbauprozesse spielen sich hauptsächlich auf molekularer Ebene ab. Die Zervix uteri besteht im Gegensatz zum Corpus uteri nur zu ca. 10% aus muskulären Anteilen. Den Hauptbestand der Zervix bildet ein komplexes Bindegewebe aus Typ I- und Typ III-Kollagenfasern, Fibronectin, Elastin, Fibroblasten und Proteoglykanen. Der Wasseranteil beträgt in der Zervix 80% (LENGYEL 2001).

Im Verlauf der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett verändert sich die Zusammensetzung des Bindegewebes in der Zervix. Das Kollagen wird durch das Enzym Peptidylsynoxidase zu etwa 20µm dicken Kollagensträngen quervernetzt. Bei Raucherinnen wird dieses Enzym gehemmt, dadurch erklärt sich die häufigere Zervixinsuffizienz bei Raucherinnen (LENGYEL 2001). Auch Vitamin C ist notwendig für die Vernetzung der Kollagenfasern. Ob ein Vitamin C Mangel ebenso ein Risikofaktor für eine Frühgeburt ist, kann abschließend nicht beantwortet werden, da hierzu keine entsprechenden Studien vorliegen (LENGYEL 2001).

Bereits im ersten Schwangerschaftsdrittel kommt es zu Veränderungen in der Zervix, der Wassergehalt nimmt deutlich zu. Dadurch tastet sich die Zervix weicher als im nicht-schwangeren Zustand, dies wurde schon früh als sogenanntes „Hegarzeichen“ beschrieben (WINKLER 2001).

Für die Zervixreifung sind 3 Komponenten ausschlaggebend: die Extrazellulärmatrix, die zelluläre Ebene und die humorale Ebene. Durch die erhöhte Wassereinlagerung in die Zervix kommt es zu einer Abnahme des Kollagengehaltes, obwohl der absolute Kollagengehalt zunimmt. Dies beschreibt man als Verdünnungseffekt.

Bei einer Zervixinsuffizienz kommt es zu einer Störung im Bereich der Extrazellulärmatrix, d. h. einer Dissoziation der Kollagenfasern, Die Tokolyse kann den Druck auf die Zervix reduzieren, jedoch nicht die Umbauvorgänge im Bereich der Extrazellulärmatrix rückgängig machen (PILDNER VON STEINBURG 2004).

Auf humoraler Ebene spielen die kollagenolytischen Enzyme und Proteasen eine entscheidende Rolle (JUNQUEIRA 1980). Die Proteasen und Enzyme sind in der Lage, Umbauvorgänge in der Extrazellulärmatrix zu bewirken. Eingeteilt werden sie in Unterklassen wie z. B. Serinproteasen, Cysteinproteasen und Metalloproteinasen. Die Konzentrationen von Metalloproteinasen und neutrophilen Granulozyten steigen im Verlauf einer Geburt deutlich an. Die neutrophilen Granulozyten setzen die Proteasen frei, gleichzeitig werden über Zytokine in Fibroblasten und Myoepithelien weitere Proteasen freigesetzt. Ein wichtiger pathophysiologischer Mechanismus bei der Frühgeburt ist der massive lokale Konzentrationsanstieg von Proteasen in der Zervix, stimuliert durch bakterielle oder abakterielle Entzündungsvorgänge, wodurch eine endogene Geburtsinduktion in Gang gesetzt wird.

### **6.1. Einfluss der humoralen Faktoren für die Zervixreifung**

Die zellulären Anteile der Zervix sind Muskelzellen und Fibrozyten. Bei beginnender Wehentätigkeit kommt es zusätzlich zu einer Kolonisation von sogenannten Entzündungszellen wie granulozytäre Leukozyten, T-Zellen und Mastzellen, die an der Dilatation der Zervix durch Proteasen und Zytokine beteiligt sind (THOMSON 1999).

Für die Zervixreifung am Termin sind die proteolytische Degradation und der enzymatische Abbau von Kollagen, sowie die Hemmung von Kollagenbrückenmolekülen verantwortlich (PILDNER VON STEINBURG 2004). Des Weiteren ist für die Zervixreifung am Termin die Apoptose von zervikalen Stromazellen wichtig. Die Apoptoserate bei beginnender Wehentätigkeit ist proportional zur Zervixdilataion (LEPPERT 2000).

### **6.2. Einfluss der Hormone auf die Zervixreifung**

Die Zellen der Zervix und die eingewanderten neutrophilen Granulozyten sind in der Lage, Östrogen- und Progesteronrezeptoren zu exprimieren. Progesteron hemmt durch Inhibition der Zytokinfreisetzung und durch die Hemmung der Proteasen auf der Transkriptionsebene die Zervixreifung (BENBOW 1998). Östrogen hingegen fördert die Zervixreifung. Am Geburtstermin kommt es zu einem deutlichen Anstieg von  $\beta$ -Östrogenrezeptoren sowie zu einem Anstieg der Östrogenkonzentration im peripheren Blut (WANG 2001).

### **6.3. Einfluss von Prostaglandinen auf die Zervixreifung**

Der Begriff der Prostaglandine wird heute als Überbegriff für Peroxidationsprodukte der Arachidon-Dihomo- $\gamma$ -Linolen und Eicosapentaensäure verwendet, die eine gemeinsame Cyclopentanring-Struktur aufweisen. Die Prostaglandine sind Metabolite der Arachidonsäure, die die Uteruskontraktilität und die Zervixreifung beeinflussen. Die Prostaglandine werden im Chorion, Myometrium und in der Dezidua gebildet. Im Bereich der Vorblase ist die Konzentration höher als im restlichen Anteil des Fruchtwassers. Wahrscheinlich wird durch Entzündungszellen die Produktion der Prostaglandine in Gang gesetzt. Zusätzlich wirken Prostaglandine chemotaktisch für Entzündungszellen. Sie initiieren und unterhalten inflammatorische Prozesse in der Zervix (LENGYEL 2001).

### **6.4. Einfluss von Zytokinen auf die Zervixreifung**

Die Regulation der Entzündungszellen erfolgt über humorale Mediatoren. Das Interleukin-8 (IL-8) wird von Makrophagen und Fibroblasten freigesetzt (EL MARADNY 1996). Es wirkt chemotaktisch und kann neutrophile Granulozyten aktivieren. Bei Geburtsbeginn steigen auch die Konzentrationen von IL-6, IL-1 $\beta$  und der TNF- $\alpha$  an (WINKLER 2001). Das IL-1 $\beta$  führt zu einer Freisetzung von IL-8. Das IL-8 aktiviert die Metalloproteinasen. Zusätzlich aktiviert IL-8 die Synthese von Arachidonsäure und somit die Synthese von Prostaglandinen. Dies hat Einfluss auf die Zervixreifung und die Uteruskontraktilität. Beim Amnioninfektionssyndrom oder anderen zervikalen und vaginalen Infektionen sind systemisch erhöhte Zytokinkonzentrationen nachweisbar. Die daran beteiligten Bakterien führen über Aktivierung von Granulozyten und Makrophagen zu einer Freisetzung von Zytokinen und damit zur Initiierung der Entzündungskaskade (ITO 1988).

Zusammengefasst ist die Zervixreifung ein multifaktorielles Geschehen, bei dem Bindegewebszellen und Entzündungszellen durch Freisetzung von humoralen Mediatoren und Proteasen einen Umbau der Extrazellulärmatrix der Zervix initiieren.

## **7. Physiologie der Wehentätigkeit**

Durch spontane Erregungen kommt es in sogenannten uterinen Schrittmacherzellen zu einer Kontraktion, die myogen ausgelöst wird. Der Unterschied zu den übrigen glatten Muskelzellen liegt in den elektrophysiologischen Eigenschaften, das Aktionspotential wird erst nach Auslösung eines Schwellenpotentials erreicht. Es folgt ein Einstrom von Kalziumionen in die Muskelzelle, nachdem sich Kalziumkanäle geöffnet haben. Auch aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR), als intrazellulären Kalziumspeicher, kann es zur Erhöhung des Kalzium-Angebotes in der Zelle kommen (HUSSLEIN 1990).

Aktin und Myosin stellen kontraktile Strukturen dar; durch den Anstieg des Kalziumspiegels in der Zelle kommt es zu deren Aktivierung. Ebenfalls wird durch den erhöhten Kalziumspiegel und der Hilfe von Calmodulin die Myosinkinase aktiviert, die wiederum eine Phosphorylierung des Myosins bewirkt. Dies ermöglicht die Bildung von Querbrücken zwischen Myosin und Aktin und stellt die Voraussetzung für eine Kontraktion dar (JANIS 1981).

Die beschriebenen Schrittmacherzellen liegen in der Gebärmutter im Bereich des Fundus (ZIEGLER 1997), was die Grundvoraussetzung für eine koordinierte Wehentätigkeit ist, die letztlich auch zervixwirksam ist. In diesem Zusammenhang spricht man von der „fundalen Dominanz“. Die Ausbreitung der Erregung auf die übrigen Zellen in der Gebärmutter erfolgt über Bindungsstellen zwischen den Zellen, den so genannten gap junctions und verläuft wie eine interzelluläre Erregungsleitung (HUSSLEIN 1990).

### ***7.1. Entstehung von Wehentätigkeit***

Die Stimulation zellmembranständiger Rezeptoren ist Voraussetzung für die Kontraktion des Myometriums. Es handelt sich hierbei um Prostaglandin-, Oxytocin-, Endothelin- und sogenannte  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren. Durch den erwähnten Kalziumeinstrom in die Zelle nach Stimulation kommt es zur Aktivierung der kontraktile Bestandteile (ZIEGLER 1997).

Dass sich die Muskulatur der Gebärmutter im nicht-schwangeren Zustand sowie während der kompletten Schwangerschaft nicht (oder nur milde) kontrahiert, stellt eine Besonderheit dar. Damit es am Ende der Schwangerschaft doch noch zu

einsetzender Wehentätigkeit kommt, muss sich demzufolge die Fähigkeit zur Kontraktion erheblich vergrößern.

Dies wird durch mehrere Vorgänge erreicht: Es kommt zum Zeitpunkt des Geburtstermins zu einer starken Zunahme der gap junctions, bewirkt durch eine Zunahme der Östrogenproduktion (MACKENZIE 1985, GARFIELD 1981). Des Weiteren kommt es durch Östrogeneinfluss zu einer verstärkten Expression von Oxytocinrezeptoren in der Zellmembran; dadurch wird die Empfindlichkeit der Myometriumzelle für Oxytocin gesteigert (FUCHS 1983 UND 1984).

Der Hypophysenhinterlappen sezerniert pulsatil Oxytocin; diese Freisetzung nimmt zum Ende der Schwangerschaft zu und bewirkt den physiologischen Reiz für die Auslösung von Kontraktionen (SOLOFF 1988). Das Oxytocin ist auch für die Prostaglandinsynthese in der Dezidua verantwortlich, die Oxytocinsekretion spielt vermutlich ebenfalls eine Rolle bei der Ausbildung der Oxytocinrezeptoren im Myometrium (FUCHS 1982, MACKENZIE 1985).

### **8. Prostaglandine in der Geburtshilfe**

Vorgeburtlich sind Prostaglandine Mittel der Wahl zur Induktion von Wehentätigkeit. Einerseits stimulieren sie die Myometriumzellen, andererseits bewirken sie einen Reifungsvorgang am Gebärmutterhals (Abb. 1). Nachgeburtlich werden sie zur Prophylaxe und Therapie von atonie-bedingten Nachblutungen eingesetzt.

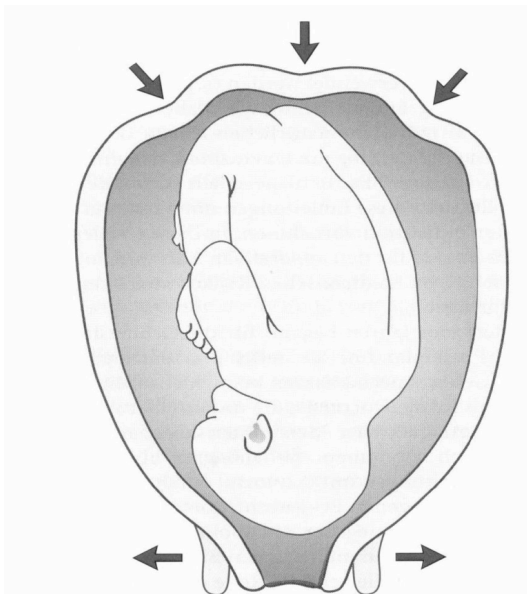


Abb. 1: Wirkung der Prostaglandine auf Myometrium und Zervix uteri (SCHNEIDER 1996)



### **8.1. Wirkung der Prostaglandine**

Nach ihrer Wirkung als lokale Hormone werden Prostaglandine zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten sind im peripheren Blut nach Wehenbeginn oder Geburtseinleitung durch exogene Zufuhr deutlich erhöht. Aufgrund ihrer pharmakodynamischen Eigenschaften spielen die Prostaglandine für den Geburtsmechanismus eine wichtige Rolle. Durch ihre lokale Wirkung kommt es zu einer Gewebeveränderung im Sinne eines Reifungsprozesses am Gebärmutterhals, kombiniert mit dem Auslösen von Kontraktionen durch Stimulation des Myometriums. Weiterhin bewirken sie das Ausbilden von Zellbrücken (gap junctions) zwischen den Myometriumzellen, um eine koordinierte Erregungsübertragung zu gewährleisten. Es kommt zudem durch vermehrte Ausbildung von Oxytocinrezeptoren zu einer gesteigerten Sensibilität gegenüber körpereigenem Oxytocin (HUSSEIN 1984, EGARTER 1992).

### **8.2. Präparate und Applikationswege**

Es gibt eine Vielzahl an Applikationswegen, diese sind: oral, vaginal, rektal, sublingual, buccal, intravenös, extraamniotisch, intracervikal. Nach systemischer Zufuhr beschränkt sich die Wirkung der Prostaglandine allerdings nicht nur auf die Muskulatur der Gebärmutter und den Gebärmutterhals, sondern wirkt auch auf die glatten Muskelzellen des Magen-Darm-Traktes und der Gefäße.

Das erklärt auch das Nebenwirkungsprofil dieser Substanzgruppe, es kann zu gastrointestinalen Beschwerden (Übelkeit und Erbrechen), Kopfschmerzen und Fieber kommen. Die systemische Gabe ist aufgrund dieser Nebenwirkungen nicht zu favorisieren, diese sollte der Therapie der atonie-bedingten Blutung vorbehalten sein.

Durch die Einführung lokaler Applikationsverfahren konnten die beschriebenen Nebenwirkungen drastisch reduziert werden und sind nur noch selten zu beobachten. Am häufigsten werden heutzutage intravaginale oder intracervicale Gaben verabreicht. Diese werden von den Patientinnen gut toleriert.

Zur besseren Übersicht nachfolgend die wichtigsten Prostaglandine und deren Einsatz in der Geburtshilfe:

Gruppe	Wirkstoff	Handelsname	Applikationsform	Anwendung
PGE <sub>1</sub>	Misoprostol	Cytotec®	Oral, vaginal, rektal, sublingual, buccal	Gebursteinleitung (off-label), atonie-bedingte Blutung
PGE <sub>1</sub>	Gemeprost	Cergem®	Vaginal	Abortinduktion, präoperative Zervixreifung
PGE <sub>2</sub>	Dinoproston	Minprostin®, Prepidil®, Propess®, Prostin®	Vaginal, interzervical	Geburtseinleitung
PGE <sub>2</sub>	Sulproston	Nalador®	Intravenös	Atonie-bedingte Blutung, Abortinduktion
PGF <sub>2α</sub>	Dinoprost	Enzaprost®	Intravenös	Atonie-bedingte Blutung (keine Zulassung mehr), Veterinärmedizin

Tab. 2: Prostaglandine in der Geburtshilfe

Die nicht-intravenöse Resorption wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Je näher am Uterus das Prostaglandin-Depot appliziert wird, desto besser ist die Resorption. Auch die Galenik spielt für die Resorption eine große Rolle; Prostaglandinen in Gel-Form wird im Vergleich zur Tabletten-Form eine bessere Aufnahme zugesprochen. In Deutschland werden verschiedene lokale Applikationsverfahren eingesetzt. Diese sollten in Abhängigkeit vom Zervixbefund, der qualitativ im Bishop-Score beschrieben wird, ausgewählt werden (siehe Tabelle 3):

- Die 3mg-PGE<sub>2</sub>-Vaginaltablette. Empfehlung zur Einleitung bei reifer Zervix (Bishop-Score >5), da die Resorption verzögert ist.
- Das 0,5mg-PGE<sub>2</sub>-Intracervicalgel besitzt die höchste Effektivität bei unreifer Zervix (Bishop-Score ≤5), möglich sind drei Gaben pro Tag im Abstand von jeweils sechs Stunden
- Das 1mg oder 2mg-PGE<sub>2</sub>-Vaginalgel wird ab einem Bishop-Score ≥4 empfohlen. Die maximale Tagesdosis liegt bei 3mg.
- Die vaginale oder orale Applikation von Misoprostol (PGE<sub>1</sub>) ist bisher in Deutschland nicht zugelassen und wird nur im „Off-Label-Use“ verwendet.

Bei unreifem Zervixbefund (Bishop-Score ≤5) wird die intracervicale Gabe von 0,5mg PGE<sub>2</sub> empfohlen (HUSLEIN 2000). Wahlweise kann auch das 2mg PGE<sub>2</sub> Vaginalgel verwendet werden, in Studien zeigt dies sogar einen Vorteil in der Wirkung.

Die 2mg-Dosierung ist dem 1mg PGE<sub>2</sub> überlegen, ohne gleichzeitig erhöhtem Risiko einer Überstimulation (KEMP 2000, IRION 1998). Dies führt zu besseren Ergebnissen in der Einleitung (RATH 1999).

ZERVIXSCORE	0	1	2	3
Portiollänge	2cm	1cm	0,5cm	verstrichen
Portiokonsistenz	derb	mittelweich	weich	weich
Portiologie	sakral	mediosakral	zentriert	zentriert
Muttermundsdilatation	<1cm	1-2cm	3-4cm	>4cm
Höhenstand vorangehender Kindsteil	3cm über ISE*	2cm über ISE*	Kopf eingetreten	weiteres Tieftreten

Tab. 3: Bishop-Score (BISHOP 1964)  
\*Interspinalebene

### 8.3. Nebenwirkungen

Systemische Nebenwirkungen der Prostaglandine wie gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen und Fieber sind bei der lokalen Applikation von PGE<sub>2</sub>-Vaginalgel nur selten zu beobachten. Es kann jedoch zu einer Überstimulation mit erhöhter Frequenz und Intensität der Wehen führen, die einen Abfall der fetalen Herzfrequenz im Sinne von Dezelerationen und Bradykardien zur Folge haben kann. Eine notfallmäßige Wehenhemmung mit einem  $\beta$ -Sympathomimetikum (z. B. Fenoterol) ist dann gelegentlich nicht zu umgehen. Nach Geburtseinleitung mit Prostaglandinen wurden sogar auch vereinzelt Uterusrupturen bei Erstgebärenden beobachtet (SELO-OJEME 2002).

### 8.4. Kontraindikationen

Als relative Kontraindikationen gegenüber Prostaglandin E<sub>2</sub>-Vaginalgel gelten schwere Nieren-, Herz- oder Leberschäden, asthmatische Erkrankungen, Lungenerkrankungen, akute gynäkologische Infektionen, bestehende fieberhafte Infektionen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und das Glaukom. Überempfindlichkeit gegen Prostaglandine oder gegen andere Bestandteile des Gels stellen absolute Kontraindikationen dar.

## **9. Misoprostol in Gynäkologie und Geburtshilfe**

Misoprostol (Handelsname Cytotec®) ist ein Prostaglandin E<sub>1</sub>-Analogon (PGE<sub>1</sub>), zugelassen für die Prophylaxe und Therapie von gastroduodenalen Ulzera. Die Markteinführung erfolgte 1985 durch die Firma Pfizer. Erhältlich ist es in einer Dosierung von 200µg-Tabletten.

Seine Vorteile gegenüber den Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Derivaten wie Dinoproston (Prepidil®, Minprostin® und Propress®) sind hohe Effizienz, Unempfindlichkeit gegenüber Licht und Temperatur, der einfache Applikationsweg sowie v. a. die hinsichtlich medizinisch-ökonomisch relevanter Aspekte geringen Kosten.

Des Weiteren hat es als einziges PGE<sub>1</sub>-Analogon keine Nebenwirkungen auf die Bronchien und das Gefäßsystem. Die einzige klinisch relevante Nebenwirkung ist Diarrhoe, welche jedoch nur dosisabhängig auftritt. Die 200µg-Tabletten sind für die orale Anwendung zugelassen (Pfizer Corporation Austria, Wien. Zulassungsnummer: 1-19557), aber in zahlreichen Studien wurde die Wirksamkeit einer sublingualen, vaginalen und rektalen Applikation bestätigt (z. B. TANG 2002, JINDAL 2011).

Obwohl Misoprostol nicht für den Gebrauch in der Geburtshilfe zugelassen ist, hat es dennoch im sogenannten „Off-label-use“ weit verbreitete Anwendung gefunden. Eingesetzt wird es zur Zervixreifung vor gynäkologischen Eingriffen, Geburtseinleitung, Abortinduktion und der Therapie der postpartalen Uterusatonie mit konsekutiver Blutung.

Der aktive Metabolit von Misoprostol ist die Misoprostolsäure. Bestimmt man den Serumgehalt nach einer Dosis von 400µg, steigt die Plasmakonzentration nach oraler Gabe sehr schnell an (ca. 35 min. bis zur maximalen Serumkonzentration), fällt dann aber binnen zwei Stunden wieder ab. Nach vaginaler Applikation steigt die Konzentration stetig an (ca. 80 min. bis zur maximalen Serumkonzentration) und sinkt dann langsam wieder ab (TANG 2002).

Über den vaginalen Applikationsweg von Misoprostol wird in den ersten sechs Stunden eine dreifach höhere Serum-Konzentration von Misoprostolacetat im Vergleich zur oralen Applikation erreicht. Dies erklärt die bessere Effektivität, aber

auch die häufiger auftretenden unerwünschten Wirkungen von vaginal verabreichtem Misoprostol (ZIEMANN 1997). Bei der rektalen Anwendung kann man annehmen, dass sie eine Kombination aus oraler und vaginaler Kinetik aufweist, die Resultate hinsichtlich Serum-Konzentration und damit Effektivität liegen zwischen den beiden o. g. Applikationsformen (O'BRIEN 1998).

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sind unerwünschte Nebenwirkungen. Bei höherer Dosierung auch Schüttelfrost und Fieber (EL-REFAEY 1997). Bei oraler Applikation treten Nebenwirkungen bis zu einer Gesamtdosis von 1600µg/d nur selten auf (GARRIS 1989). Die in der Geburtshilfe am häufigsten diskutierten unerwünschten Nebenwirkungen sind Polysystolien und fetaler Distress mit Abgang von Mekonium.

Nicht eingesetzt werden sollte Misoprostol nach Kaiserschnitt oder einer anderen transmuralen Operation an der Gebärmutter. Nach diesen Eingriffen wurde über eine erhöhte Rate an Uterusrupturen berichtet. In Tabelle 4 sind exemplarisch einige Studien dargestellt, die über die Inzidenz von Uterusrupturen Auskunft geben (BLANCHETTE 1999, PLAUT 1999, HILL 2000). Damit besteht ein 1,5 - 6fach erhöhtes Risiko für Uterusrupturen im Vergleich zu anderen Einleitungsverfahren bei vorangegangener Sectio.

<b>Autor</b>	<b>Ruptur unter Misoprostol</b>	<b>Ruptur unter PGE<sub>2</sub>/Oxytocin</b>
<b>Blanchette 1999</b>	1,4%	0%
<b>Plaut 1999</b>	5,6%	0,2%
<b>Hill 2000</b>	6,3%	1,1%

Tab. 4: Rupturgefahr mit/ohne Misoprostol bei Z. n. Sectio caesarea

Die klinische Anwendung erfolgt zur Zervixreifung vor transzervikalen gynäkologischen Eingriffen (diagnostische/operative Hysteroskopie, Abortkürettage), zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch (in Kombination mit Mifepriston= RU-486), zur Abortinduktion im ersten und zweiten Trimenon, zur Geburtseinleitung am Termin und zur Therapie der postpartalen Blutung (Uterusatonie), was im Folgenden näher erläutert wird:

### **9.1. Zervixreifung vor transzervikalen gynäkologischen Eingriffen**

Die orale sowie vaginale Anwendung von Misoprostol bei unreifer Zervix erleichtert nachgewiesenermaßen die Zervixdilatation, reduziert mögliche Komplikationen und verkürzt die Dauer des Eingriffs (NGAI 1997). Im Vergleich zum PGE<sub>1</sub>-Derivat Gemeprost (Handelsname Cergem®) ist Misoprostol effektiver, es treten weniger Nebenwirkungen und weniger Schmerzen auf und es fällt ein geringerer Kostenaufwand an: eine 200µg-Tablette Misoprostol kostet 0,30 €, ein Vaginalzäpfchen Gemeprost kostet 34,50 € (d. h. mehr als das 100-fache), eine Packung Prepidil-Gel 0,5mg kostet etwa 26 € (LUKOSCHUS 2003).

### **9.2. Medikamentöser Schwangerschaftsabbruch**

Die Rate kompletter Aborte kann durch die Kombination von Misoprostol mit Mifepriston (Mifegyne®), einem Progesteron-Rezeptor-Antagonist, gesteigert werden. Nach oraler Applikation von 200µg Mifepriston, gefolgt von 800µg Misoprostol vaginal nach 36-48 h wurde das erfolgreichste Resultat erzielt. Bei 97,5% der Patientinnen wurde durch alleinige Medikamentengabe ein kompletter Abort hervorgerufen (Gestationsalter bis 63 Tage p. m.). In nur 2,5% war ein operativer Eingriff nötig (ASHOK 2000).

### **9.3. Abortinduktion**

Um psychische und physische Stresssituationen zu reduzieren, ist besonders bei Schwangerschaftsabbrüchen im zweiten Trimenon eine möglichst atraumatische und schonende Methode der Schwangerschaftsbeendigung anzustreben. Verschiedene Studien (z. B. WONG 1998) haben gezeigt, dass die Einleitungszeit bei Anwendung von Misoprostol signifikant geringer ist als die von Gemeprost (PGE<sub>1</sub>-Analogon) und zugleich weniger Nebenwirkungen auftreten.

Bei 140 Frauen wurde ein Schwangerschaftsabbruch (2. Trimester) alle drei Stunden entweder mit 400µg Misoprostol vaginal oder mit 1mg Gemeprost vaginal eingeleitet (Maximaldosis: je fünf Gaben in 24 Std.). Die Erfolgsrate in den ersten 24 Std. war nach Misoprostol mit 80% signifikant höher als nach Gemeprost mit 58,6%. Die Einleitungszeit lag bei Misoprostol mit 14,1 Std. deutlich kürzer als bei Gemeprost mit 19,5 Std. Die Inzidenz von Nebenwirkungen unterschied sich kaum, nach Gemeprost traten vermehrt Diarrhoen auf, nach Misoprostol häufiger Fieber (WONG 1998).

#### **9.4. Geburtseinleitung am Termin**

Es gibt eine große Zahl an Studien, bei denen Misoprostol zur Geburtseinleitung am Termin mit den herkömmlichen Methoden verglichen wird. 1993 wurde eine Studie mit 129 Schwangeren veröffentlicht, die entweder 50µg Misoprostol intravaginal alle vier Std. oder Oxytocin i.v. verabreicht bekamen. Die Zeitspanne bis zur vaginalen Entbindung betrug in der Misoprostolgruppe elf Stunden, in der Oxytocin-Gruppe 18 Stunden. Mit 34,4% trat eine Polysystolie häufiger in der Misoprostolgruppe auf (versus Oxytocin 13,8%) aber ohne größere Auswirkungen auf das fetale Outcome (SANCHEZ-RAMOS 1993).

Eine weitere Studie verglich 50µg Misoprostol intravaginal alle 3 Std. mit Dinoproston 0,5mg (Prepidil®) intracervical alle 6 Std. In den ersten 24 Std. wurden mehr als 70% der mit Misoprostol behandelten Patientinnen entbunden, im Vergleich zu 47,8% der Patientinnen nach Dinoprostongabe. Eine Polysystolie trat jedoch mit 36,7% vs. 11,9% und dickgrünes Fruchtwasser mit 27,9% vs. 10,5% deutlich häufiger in der Misoprostolgruppe auf. Dies führte hingegen nicht zu einem signifikanten Unterschied der intrapartalen Komplikationen. Die Rate an Kaiserschnitten war in der Misoprostolgruppe mit 14,7% niedriger als in der Dinoprostongruppe mit 19,4% (WING 1995).

Zur Optimierung der Effektivität einerseits und zur Gewährleistung größtmöglicher Sicherheit andererseits erfolgten zahlreiche andere Studien, in denen u. a. die optimale Dosierung bzw. das erfolgreichste Applikationsintervall exploriert wurden (WING 1997). Hierauf stützt das American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) seine Empfehlung zum Einsatz von Misoprostol zur Geburtseinleitung, nämlich 25µg intravaginal alle vier Stunden. Als sichere und effektive Methode der Geburtseinleitung wird auch oral verabreichtes Misoprostol in niedriger Konzentration beschrieben. Vor allem nach vorzeitigem Blasensprung erscheint die orale Gabe von Vorteil, um das Risiko einer Chorionamnionitis und eines Amnioninfektionssyndroms durch Vermeidung der vaginalen Manipulation und damit der Keimverschleppung zu reduzieren.

### **9.5. Therapie der postpartalen Blutung und Atonie**

Bei einer verstärkten Blutung in der Nachgeburtsperiode ist eine unverzügliche kontraktionsfördernde medikamentöse Maßnahme nötig. Eine gute Grundlage für den Einsatz von Misoprostol sind dessen pharmakokinetische Eigenschaften bei der oralen Gabe. Es wird verhältnismäßig schnell resorbiert, und der Plasmaspiegel steigt rasch an. Es wirkt sich im Gegensatz zu Oxytocin und Methylergometrin, welche bei Hypertonie kontraindiziert sind und häufig Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, nicht negativ auf das Gefäßsystem aus.

Die intrauterinen Druckverhältnisse und die Dauer der Wirkung unterscheiden sich nach oral verabreichtem Misoprostol gegenüber Oxytocin nicht wesentlich. Die Wirkung von Misoprostol setzt nach 6,1 min. vs. 3,2 min. etwas später ein, daher sollte die verspätet einsetzende Wirkung durch eine frühzeitigere Gabe kompensiert werden (CHONG 2001) Das Auftreten von Schüttelfrost und Fieber ist dosisabhängig, Nebenwirkungen treten ab Gaben von 500µg auf (CHONG 2001). Versagt die konventionelle Therapie bei postpartaler Hämorrhagie, so stellt die rektale Applikation von 1000µg Misoprostol eine vorzügliche Alternative dar. Es wird eine effektive Blutstillung bei fast 100% der Patientinnen mit persistierender, atoniebedingter Blutung beschrieben (O'BRIEN 1998).

### **10. Was ist ein „Off-label-use“ ?**

Unter „Off-label-use“ versteht man die Behandlung mit einem Medikament, das für die zu behandelnde Erkrankung, d.h. die vorgesehene Indikation oder/und für die betreffende Patientengruppe (z. B. Schwangere, Kinder) nicht zugelassen ist.

Die Zulassung für Erkrankungen ist im Beipackzettel, in der Roten Liste® oder in der ausführlicheren, vom Hersteller verfassten Fachinformation im Abschnitt „Anwendung“ zu finden. Die Zulassung für Schwangere wird im Allgemeinen nicht explizit genannt. Sowohl das Aufführen in der Rubrik „Gegenanzeigen“ als auch der Hinweis „Kontraindiziert in der Schwangerschaft“ zeigen, dass eine dennoch durchgeführte Behandlung einem „Off-label-use“ entspricht.



Ebenso wie in der Kinderheilkunde ist eine Therapie bei Schwangeren häufig nur „Off-label“ möglich, weil für viele Erkrankungen keine Medikamente ohne den Vermerk „Gegenanzeige: Schwangerschaft“ verfügbar sind.

### **10.1. Rechtliche Grundlagen**

Zum Umgang mit dem „Off-label-use“ wurde 2008 eine Stellungnahme der DGGG veröffentlicht. Diese besagt, dass die Zulassungsvorschrift des Arzneimittelgesetzes sich an den pharmazeutischen Unternehmer richtet, nicht an den Arzt. Im Rahmen der sogenannten Therapiefreiheit ist es dem Arzt gestattet, auch nicht zugelassene Arzneimittel, bzw. Arzneimittel außerhalb des Indikationsgebietes, einzusetzen. Die Verordnung und Abgabe des Medikamentes erfolgt nicht zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit, sondern ausschließlich im Patienteninteresse. Die Erkenntnisse über die Wirksamkeit des Arzneimittels liegen bereits vor (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE: OFF-LABEL-USE IN GYNÄKOLOGIE UND GEBURTHILFE, MAI 2008).

### **10.2. Das Beispiel Misoprostol**

Seit 1985 ist Misoprostol in über 80 Ländern als Medikament zur Behandlung von gastroduodenalen Ulcera zugelassen, nicht jedoch für gynäkologisch-geburtshilfliche Indikationen. Allerdings erwähnt die US-Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) Misoprostol in Kombination mit Mifepriston zum Schwangerschaftsabbruch. Die Patientin erhält 600mg Mifepriston gefolgt von 400µg Misoprostol nach 48 Stunden.

Als Prostaglandin E<sub>1</sub>-Derivat hat Misoprostol ein günstiges Nebenwirkungsprofil ohne nennenswerte Effekte auf das Bronchialsystem oder die Blutgefäße und den Vorteil gegenüber anderen Prostaglandinprodukten, dass es in verschiedensten Applikationsformen (oral, vaginal, rektal, sublingual, buccal) angewendet werden kann. Eine infektiös-begünstigende invasive Applikation (z. B. intracervical) ist also nicht erforderlich. Die Aufbewahrung und Lagerung ist problemlos und erfordert keine Kühlung.

Zur Anwendung in der Geburtshilfe zeigen zahlreiche Studien, dass eine orale und vaginale Applikation bei Beachtung bekannter Vorsichtsmaßnahmen

(vorangegangene Sectio, Vermeidung der Überdosierung etc.) sicher und wirksam sind. Die bisher größte randomisierte Studie, in der Misoprostol 20µg oral mit Dinoproston vaginal bei 741 Schwangeren verglichen wird, bestätigt die gute Verträglichkeit und demonstriert eine höhere Akzeptanz bei der Misoprostolbehandlung (DODD 2006).

Die ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) hat eine vorsichtige Empfehlung zu Misoprostol herausgegeben: „Falls Misoprostol zur Zervixreifung eingesetzt wird, sollten 25µg als Initialdosis betrachtet werden“. Gynäkologisch-geburtshilfliche Fachgesellschaften in einigen Ländern positionieren sich inzwischen ebenfalls und geben Empfehlungen zum nicht zugelassenen Misoprostol in der Geburtshilfe heraus, wie z. B. das englische Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG): „Eine vaginale Anwendung von Misoprostol erscheint effektiver als intravaginale oder intracervicale PGE<sub>2</sub>-Präparate oder Oxytocin, die Anwendungssicherheit ist noch unklar, daher sollte eine Misoprostolanwendung nur im Rahmen randomisierter kontrollierter Studien erfolgen.“

### **10.3. Gründe für die geburtshilfliche Nichtzulassung**

Misoprostol ist ein preiswertes Medikament, weil es als langfristig angewendetes Ulcustherapeutikum konkurrenzfähig mit anderen Ulcustherapeutika sein muss. Die einmalige und im Vergleich zur Anwendung bei Ulcus ventriculi oder duodeni (meist in der Dosierung 4 x 200µg/Tag) sehr niedrige Dosis bei gynäkologisch-geburtshilflichen Indikationen kostet nur einen geringen Betrag und ist daher für einen Hersteller ökonomisch uninteressant, da Zulassungsstudien für Medikamente, die in der Geburtshilfe eingesetzt werden, sehr aufwendig und kostenintensiv sind.

Ein anderer Grund sind Initiativen von Abtreibungsgegnern in den USA, die eine Ausweitung des Anwendungsbereichs auf gynäkologische Indikationen argwöhnisch betrachten und im Internet vehement gegen einen „Off-label-use“ von Misoprostol vorgehen - eine Bewegung, die sich gegen die gesamte Produktpalette des Herstellers wenden könnte. Ferner wird vom gleichen Hersteller ein erheblich teureres, für die Geburtseinleitung zugelassenes PGE<sub>2</sub>-Präparat (Dinoproston; z. B. Minprostin PGE<sub>1</sub>) angeboten, für das Misoprostol eine Konkurrenz wäre. Aus

Herstellerperspektive gibt es also kaum Gründe, eine Indikationserweiterung zu beantragen.

Mit Januar 2006 hat die Firma Pfizer Misoprostol vom Markt genommen. Diese überraschende Entscheidung betrifft nur Deutschland. Das Präparat ist in anderen europäischen Ländern nach wie vor erhältlich und kann über einen Re-Import problemlos bezogen werden. Begründet wird die Entscheidung mit dem überholten Behandlungsprinzip für die Therapie und Prävention von gastroduodenalen Ulcera ([WWW.MISOPROSTOL.ORG](http://WWW.MISOPROSTOL.ORG)).

Es liegt also an dem behandelnden Arzt bzw. der betreffenden geburtshilflichen Abteilung, sich zwischen einer einfach applizierbaren und kostengünstigen, aber (vermeintlich) juristisch problematischen Medikation, nämlich Misoprostol, und einem vielfach teureren, für die Patientin in unangenehmer Weise zu applizierenden, Medikament zu entscheiden.

(Siehe auch im Anhang: 5.1. Patientinnen-Einwilligungsbogen, S. 120)

### **11. Misoprostol – chemische und pharmakologische Eigenschaften**

Misoprostol ist ein synthetisches Prostaglandin E<sub>1</sub>-Analogon. Es wurde wegen seiner antisekretorischen und zytoprotektiven Eigenschaften zur Prävention und Behandlung von gastroduodenalen Ulcera entwickelt. Insbesondere findet es Anwendung als Supportivum bei Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika. In der Gynäkologie und Geburtshilfe hat es aufgrund seiner uterustonisierenden und zervixreifenden Eigenschaften verbreiteten Einsatz gefunden. Im Gegensatz zu anderen Prostaglandinen hat es den Vorteil, dass es günstig ist, temperaturunempfindlich, einfach verfügbar und nur wenig Nebenwirkungen aufweist.

Misoprostol unterscheidet sich strukturell von anderen PGE<sub>1</sub> durch ein Methylester an C<sub>1</sub>, eine Methylgruppe an C<sub>16</sub> und eine Hydroxylgruppe an C<sub>16</sub> anstatt an C<sub>15</sub>. Diese bewirken die antisekretorische Potenz und Wirkungsdauer, orale Verfügbarkeit und stabile Struktur (TANG 2007).

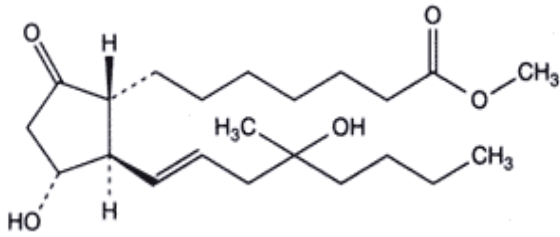


Abb. 2: Strukturformel Misoprostol (TANG 2007)

### 11.1. Pharmakokinetische Wirksamkeit der verschiedenen Applikationsformen

Misoprostol-Tabletten wurden zur peroralen Einnahme entwickelt. Andere Applikationswege (vaginal, rektal, sublingual, buccal) sind mittlerweile weit verbreitet und in vielen Studien (z. B. TANG 2002) wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Darreichungsformen getestet (s. Abb. 3).

Ausgewertet wurden die höchste Plasmakonzentration, Zeitintervall bis zur höchsten Konzentration und die Misoprostolsäurekonzentration in Abhängigkeit von der Zeit. Die Zeit bis zur höchsten Plasmakonzentration zeigt an, wie schnell das Medikament absorbiert wird. Die maximal erreichbare Konzentration gibt Aufschluss über die Resorptionsmenge des Medikamentes. Die Fläche unter der Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Zeit beschreibt die Wirkungsdauer (Bioverfügbarkeit) des Inhaltstoffes.

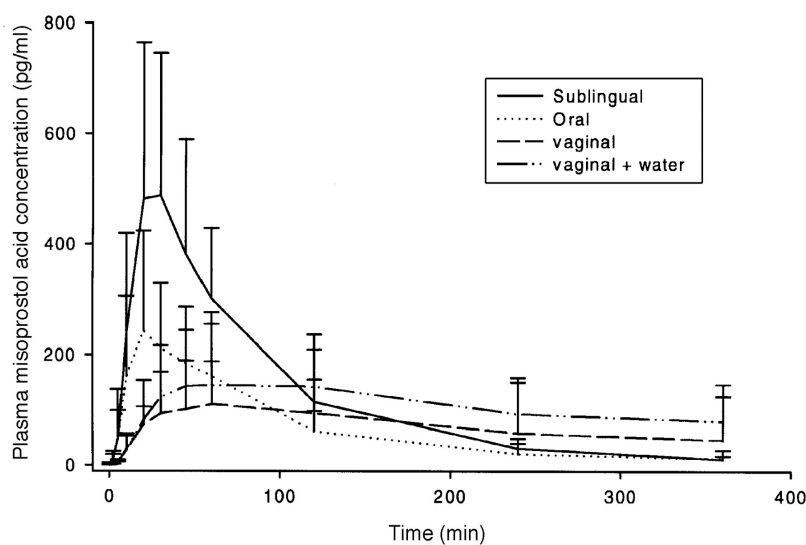


Abb.3: Plasmakonzentration von Misoprostolsäure, TANG 2002

### *11.1.1. Orale Gabe*

Nach oraler Gabe wird Misoprostol schnell und beinahe komplett vom Gastrointestinaltrakt aufgenommen. Der Wirkstoff unterliegt einem schnellen first-pass-Effekt und wird zu Misoprostolsäure umgewandelt. Nach einer Einmalgabe von 400µg Misoprostol steigt dessen Plasmaspiegel schnell an und erreicht die höchste Konzentration nach 30 Minuten, sinkt dann aber über zwei Stunden rasch wieder ab.

### *11.1.2. Vaginale Gabe*

Nach vaginaler Applikation steigt die Konzentration stetig an, erreicht ihr Maximum nach ca. 80 min. und sinkt dann über etwa sechs Stunden langsam wieder ab (ZIEMANN 1997). Obwohl im Vergleich der vaginalen und oralen Applikationsform die Höchstkonzentration nach oraler Gabe höher ist als die nach vaginaler Gabe, ist die „Fläche unter der Kurve“ der Misoprostolsäurekonzentration größer nach vaginaler Applikation. Die hieraus resultierende größere Bioverfügbarkeit bei der vaginalen Gabe erklärt wahrscheinlich die bessere Effektivität beim Einsatz zur Abortinduktion (Ho 1997, EL-REFAEY 1995).

Allerdings hat sich auch eine größere Schwankung der Messergebnisse nach vaginaler Gabe gezeigt. Dies ist auf die oft unzureichende vaginale Resorption zurückzuführen. In der klinischen Praxis finden sich manchmal viele Stunden nach vaginaler Applikation unaufgelöste Reste von Tabletten in der Scheide. Nach Erfahrung der Autorin stellt das Anfeuchten der Tabletten mit Flüssigkeit vor der Applikation (z. B. mit physiologischer Kochsalzlösung) bei sehr trockener Scheide eine Möglichkeit dar, die Resorption zu verbessern. Dafür gibt es aber keine Evidenz, im Gegenteil, das Befeuchten der Tablette hat keinen Unterschied zur trockenen Tablette erbracht (GILLES 2004).

### *11.1.3. Rektale Gabe*

Die rektale Verabreichung wurde vor allem für das Management der postpartalen atonie-bedingten Blutung in Studien untersucht. Der Verlauf der Absorption nach rektaler Gabe ist mit dem nach vaginaler Applikation vergleichbar, jedoch ist der Anteil der Bioverfügbarkeit mit nur einem Drittel deutlich geringer. Verschiedene Studien (Ho 1995) berichten über eine Höchstkonzentration nach etwa 40-65 Minuten, andere über peak-level nach 20 Minuten.

Für die klinische Situation lässt sich folgendes festhalten: falls die konventionelle Therapie bei postpartaler Hämorrhagie versagt, so stellt die rektale Applikation von 1000µg Cytotec® eine Alternative dar. Es wird eine unverzügliche Blutstillung bei fast 100% der Patientinnen mit persistierender Blutung beschrieben (O'BRIEN 1998).

#### *11.1.4. Sublinguale Gabe*

Die Misoprostol-Tablette löst sich unter der Zunge innerhalb von 20 Minuten auf. Verglichen mit den anderen Formen der Applikation hat sublingual verabreichtes Misoprostol die kürzeste Zeitspanne bis zur Höchstkonzentration, den höchsten peak-level und die beste Bioverfügbarkeit. Grund ist die gute Resorption über die sublinguale Mucosa bei neutralem pH-Wert und die Umgehung des First-pass-Metabolismus der Leber. Bedingt durch die gute Resorption, ist diese Form der Applikation allerdings auch mit einer höheren Nebenwirkungsrate behaftet (TANG 2002).

#### *11.1.5. Buccale Gabe*

Der Verlauf der Resorption gleicht in etwa dem nach vaginaler Gabe, jedoch bleibt der Serumspiegel nur etwa halb so lange erhalten (TANG 2007). Diese Applikationsform erscheint vielversprechend, es bedarf aber weiterer Studien, um sie mit den anderen Methoden besser vergleichen zu können.

Das Verständnis der pharmakokinetischen Eigenschaften der verschiedenen Applikationsformen kann dazu beitragen, für verschiedene Anwendungsgebiete das jeweils beste Regime zu definieren. Des Weiteren erklärt die Kinetik der Absorption, weshalb manche Formen der Applikation mit höheren Nebenwirkungsraten assoziiert sind.

## **12. Fragestellungen**

In dieser Arbeit werden anamnestische und klinische Parameter ausgewertet, die eine Vorhersage im Hinblick auf das zeitliche Ansprechen einer Misoprostolapplikation zur Schwangerschaftsbeendigung aus mütterlicher Indikation ermöglichen soll. Dabei wird die Zeitspanne zwischen Einleitungsbeginn und Partus in Zusammenhang mit speziellen anamnestischen und klinischen Parametern analysiert, die Einfluss auf das Abortinduktions-Entbindungs-Intervall haben könnten. Die erhobenen Ergebnisse sollen Einfluss auf die Patientenberatung haben, sie sollen eine genauere Vorhersage hinsichtlich der Dauer der Einleitung, der durchschnittlichen Misoprostolgesamtdosis ermöglichen und erlauben eine Aussage zu möglichen Nebenwirkungen oder Komplikationen.

Die einzelnen Fragestellungen sind wie folgt:

- Zeit bis zum Ansprechen nach Beginn der Abortinduktion bis zum Beobachtungsendpunkt Entbindung (gesamt und in Untergruppen)
- Durchschnittliche Misoprostoldosis bis zur Entbindung
- Subgruppen mit speziellen anamnestischen und klinischen Befunden, wodurch das Abortinduktions-Entbindungs-Intervall beeinflusst wird (z. B. Parität, Schwangerschaftswoche, etc.)
- Wie schnell sollte eine Abortinduktion erfolgen, bzw. in welchem Zeitraum soll es zur Entbindung kommen?
- Einfluss der Ergebnisse auf die Patientenberatung
- Analyse von Nebenwirkungen

### **III. Patientinnen und Methode**

#### **1. Patientinnenkollektiv**

In dieser retrospektiv angelegten Studie wurden die Krankenunterlagen von 79 Patientinnen ausgewertet, die im Zeitraum zwischen April 2007 und März 2009 aufgrund einer sonographisch und/oder zytogenetisch gesicherten Pathologie zur Schwangerschaftsbeendigung in die Frauenklinik des Klinikums Leverkusen stationär aufgenommen wurden. An die Frauenklinik angegliedert ist die Abteilung für Pränatalmedizin, ein zertifiziertes Zentrum für qualifizierte Ultraschalluntersuchungen. In die Studie eingeschlossen wurden alle Patientinnen, die in diesem Zeitraum zur Pränataldiagnostik zugewiesen wurden, bei denen sich die vermutete Schwangerschaftspathologie bestätigte und im Anschluss eine Schwangerschaftsbeendigung aus mütterlicher Indikation durchgeführt werden sollte. Diese Patientinnen wurden zumeist von extern (überregional/national) zur Bestätigung der jeweiligen Verdachtsdiagnose, zur weiteren Diagnostik und Beratung und ggf. mit der Fragestellung einer möglichen intrauterinen Therapie überwiesen.

#### ***1.1. Ein- und Ausschlusskriterien***

Die Gesamtzahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen betrug 79. Konform mit den Einschlusskriterien galten alle Patientinnen, bei denen nach ausführlicher Diagnostik und Beratung aus mütterlicher Indikation eine Schwangerschaftsbeendigung nach § 218 mit Misoprostol durchgeführt werden sollte. Der Zeitraum der Datenerhebung betrug 23 Monate. Als Ausschlusskriterien galten nur die Uterusnarbe (Zustand nach Sectio caesarea oder Zustand nach anderen Operationen am Uterus, z. B. Myomenukleationen) und eine Unverträglichkeit gegen den Wirkstoff Misoprostol.

#### ***1.2. Ethische Grundsätze***

Die wissenschaftliche Konzeption, die Methodik, die Datenakquisition, die Fragestellungen sowie die Ausführung, Auswertung und Schlussfolgerungen der Studie sind konform mit der Deklaration von Helsinki (*World Medical Association, WMF, Erstfassung 1964*).



### 1.3. Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte über die Patientenakten (Anamnese), das krankenhauserne Datenverarbeitungsprogramm (Care Center® der Siemens AG, Version 17.1.250, Healthcare Section) und das Dokumentationssystem der pränatalmedizinischen Abteilung (View-Point Data Base von GE Healthcare) sowie über externe Befunde. Sämtliche Daten wurden in eine Excel®-Tabelle (Microsoft® Excel® 2008 für Mac, Version 12.2.0.) eingegeben.

### 1.4. Erhobene Daten (Parameter)

Geburtshilfliche Anamnese	Aktuelle Schwangerschaft	Diagnostik
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alter</li> <li>Gravidität / Parität</li> <li>Alter bei der ersten Geburt</li> <li>Abortanamnese</li> <li>Art der letzten Entbindung</li> <li>Fetales Geburtsgewicht bei der ersten Entbindung</li> <li>Schwangerschaftswoche bei der ersten Entbindung</li> <li>Intervall seit letzter Entbindung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung</li> <li>Maternale Blutgruppe</li> <li>Einling / Mehrlinge</li> <li>Aktuelle Schwangerschaftswoche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sonographie-Befunde</li> <li>Fetale und maternale Dopplerparameter</li> <li>Fruchtwassermenge</li> <li>Fetales Schätzwgewicht</li> <li>Kindslage</li> <li>Pränatalmedizinisch invasive Diagnostik</li> </ul>

Tab. 5: Erhobene Daten – Anamnese

Verlauf Abortinduktion	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Beginn der Abortinduktion</li> <li>Zeitpunkt bis Partus</li> <li>Intervall Abortinduktion Beginn – Partus</li> <li>Ausgangsbefund Cervix (Bishop-Score)</li> <li>Zeitpunkt Blasensprung unter Abortinduktion *</li> <li>Intervall Blasensprung – Partus*</li> <li>Anfangsdosis Misoprostol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Folgedosis Misoprostol</li> <li>Gesamtdosis Misoprostol</li> <li>Erweiterte Medikation (andere Prostaglandine)</li> <li>Schmerztherapie</li> <li>Tatsächliches Geburtsgewicht</li> <li>Laborparameter (Leukozyten/CRP)</li> <li>Komplikationen</li> </ul>

Tab. 6: Erhobene Daten – Verlauf Abortinduktion

\*ausgenommen diejenigen, deren Abortinduktions-Indikation der PPRM war

### 1.5. Procedere vor Abortinduktion

Nachdem die Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung gestellt wurde, erfolgte die stationäre Aufnahme der Patientin. Dieser Vorgang beinhaltete eine ausführliche gynäkologische und geburtshilfliche Anamneseerhebung, Routine-Blutabnahme, OP-Einwilligung zur instrumentellen Nachtastung, Vorstellung bei der Anästhesie zur

Einwilligung in das gewählte Narkoseverfahren sowie die Kontrolle der übrigen Befunde auf Vollständigkeit:

- Sonographische Befunde
- ggf. Befunde über invasive Diagnostik
- Gutachten zur Legitimation des Schwangerschaftsabbruchs
- Unterschriebene Einwilligung der Patientin zur Schwangerschaftsbeendigung
- Informationen über die Möglichkeit der eigenen Bestattung, bzw. Sammelbestattung incl. Gedenkgottesdienst
- Angebot und/oder Empfehlung zur Obduktion
- Angebot der psychologischen Betreuung

Die Patientin sowie ihr Partner wurden gefragt, ob sie den Feten sehen möchten, die Entscheidung wurde dokumentiert und respektiert. Der nun folgende Vorgang der Abortinduktion wurde den Paaren ausführlich erklärt und auf ihre Fragen wurde eingegangen. Das Zeitintervall zwischen Indikationsstellung der Abortinduktion und Beginn der Maßnahmen, das nach Neuerung des Schwangerschaftskonfliktgesetzes seit dem 01.01.2010 nunmehr drei Tage betragen soll, war zum damaligen Zeitpunkt aufgrund der alten Gesetzeslage nicht relevant.

### **1.6. *Procedere während Abortinduktion***

Wenn alle Unterlagen vollständig waren, es keine Kontraindikationen gab und die Einwilligung über den „Off-label-use“ vorlag, konnte mit der Startdosis 200µg Misoprostol vaginal begonnen werden. Ab dem folgenden Tag erhielt die Patientin zweimal täglich 400µg Misoprostol vaginal so lange, bis es zum Partus kam. Bei sechs der 79 Patientinnen wurde die Medikation auf ein anderes Prostaglandin umgestellt. Dies geschah nicht nach einem vorgegebenen Konzept, sondern mit Beginn des vierten Tages der Einleitung wurde der Patientin eine Umstellung der Medikation angeboten, bzw. wurde dies von der Patientin gewünscht. Wie oben erwähnt, nahmen dies sechs Patientinnen in Anspruch.

Bei Schmerzen unter der Einleitung wurde die Patientin ausreichend mit Schmerzmitteln versorgt, auch eine PDA-Anlage war bei fortgeschrittener Muttermundseröffnung möglich. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Patientin bereits durch eine Hebamme im Kreißaal betreut. Nachdem es zum Partus gekommen war, wurde ausreichend Zeit gegeben, um Abschied zu nehmen, falls das von der Patientin gewünscht wurde. Voraussetzung hierfür war selbstverständlich, dass die

Patientin nicht blutete. Danach wurde die instrumentelle Nachtastung vorgenommen. Die Entlassung erfolgte in der Regel am Folgetag, auf Wunsch der Patientin bei unauffälligen Vitalparametern ggf. auch früher.

## **2. Statistische Auswertung**

### ***2.1. Deskriptive Statistik***

Unter deskriptiver Statistik versteht man die Beschreibung und Auswertung von empirischen Daten unter Zuhilfenahme von Grafiken, Tabellen und Kennzahlen (Maßzahlen oder Parameter), um diese übersichtlich zu demonstrieren und zu ordnen. Besonders bei umfangreichem Datenmaterial ist dies zur besseren Darstellung sinnvoll. In dieser Arbeit sind das vorrangig Merkmalsausprägungen und deren Häufigkeitsverteilung.

### ***2.2. Analysierende Statistik***

Der Zweck der analysierenden Statistik geht über die reine Beschreibung der Daten hinaus. In diesem Teil der Auswertung wird die Verteilung der Merkmale in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern überprüft und grafisch dargestellt, z. B. das Einleitungsintervall in Abhängigkeit vom Alter, Parität, Schwangerschaftswoche, etc. Dabei kann die Abhängigkeit auch von mehr als einem Parameter dargestellt werden.

### ***2.3. Signifikanzanalyse***

Unterschiede zwischen Messgrößen werden in der Statistik als signifikant bezeichnet, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch Zufall zustande gekommen sind, unterhalb einer gewissen Schwelle liegt. Das heißt, dass bei einem zuvor dafür festgelegten Niveau ein überzufälliger Zusammenhang angenommen wird. Überprüft wird die Signifikanz durch an das Datenmaterial angepasste statistische Testverfahren, die eine Abschätzung der Irrtumswahrscheinlichkeit erlauben. Sollte kein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen bestehen, ist die Nullhypothese erfüllt. Diese beschreibt die Gleichheit der Sachverhalte, das heißt, dass zwischen Merkmalen kein Zusammenhang besteht.

### 2.3.1. Parametrische Testverfahren

Mit Hilfe des t-Tests kann ein Unterschied zwischen den empirisch gefundenen Mittelwerten zweier Gruppen näher analysiert werden. Er liefert eine Entscheidungshilfe dafür, ob ein gefundener Mittelwertsunterschied rein zufällig entstanden ist, oder ob es wirklich bedeutsame Unterschiede zwischen den zwei untersuchten Gruppen gibt.

### 2.3.2. Nichtparametrische Testverfahren

Zur Auswertung eines Teils der vorliegenden Daten (stetige Merkmale wie z. B. Alter, Geburtsgewicht, Schwangerschaftswoche, etc.) kam ein nichtparametrisches Testverfahren, der *Wilcoxon-Mann-Whitney-Test*, zur Anwendung. Bei diesem Verfahren wird die Signifikanzanalyse durchgeführt, ohne dass eine Gauß'sche Normalverteilung vorausgesetzt wird und dient zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen (Homogenitätstest).

Voraussetzung für die Anwendung des *U-Test nach Mann-Whitney* sind kontinuierlich verteilte Daten, zwei unabhängige Stichproben und mindestens je vier Merkmalsträger pro Stichprobe. Die Stichproben werden dann in eine Rangfolge gebracht.

Die Nullhypothese wird so formuliert, dass zwischen den untersuchten Merkmalen in den Stichproben kein Zusammenhang, bzw. keine Abhängigkeit besteht, die Alternativhypothese lautet, dass ein Zusammenhang nachgewiesen werden kann. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0,05$  vorausgesetzt.

### 2.3.3. Vierfeldertest

Der Vierfeldertest ist ein relativ einfaches, aber sehr wirkungsvolles statistisches Testverfahren. Er dient dazu, die Häufigkeit eines Merkmals in zwei statistisch unabhängigen Gruppen zu vergleichen. Es wurde der *Exakte Fisher-Test (Fisher-Yates-Test, exakter Chi-Quadrat-Test)* mit *mid-p-Methode* verwendet. Dies ist ein Signifikanztest auf Unabhängigkeit, welcher auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert. Im Gegensatz dazu ist der Chi-Quadrat-Test erst ab einer bestimmten Stichprobengröße zulässig, es werden mindestens fünf Beobachtungen vorausgesetzt.

## 2.4. Odds Ratio

Die Odds Ratio (Quotenverhältnis) gibt die Chance für das Auftreten einer bestimmten Ausprägung an. Häufig werden Odds Ratios in der Medizin angewandt, um bei Vorliegen gewisser Risiko- oder Schutzfaktoren zu beschreiben, wie hoch das Risiko ist, zu erkranken. Die Odds Ratio ist ein Wert für die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen.

Das Quotenverhältnis (Odds Ratio) ist ein Quotient aus vier Wahrscheinlichkeiten. Die gewonnenen Daten können in einen Vierfeldertest eingegeben werden:

Merkmale [n]	Entbindung ≤24h	Entbindung >24h
≤ 30 Jahre	a	b
> 30 Jahre	c	d

Tab. 7: Vierfeldertafel zur Berechnung der Odds Ratio

Mit folgender Formel werden diese dann berechnet:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{a / c}{b / d} = \frac{a * d}{b * c}$$

Ein Quotenverhältnis von genau 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Wahrscheinlichkeiten gibt, >1 bedeutet, dass die Chancen der ersten Gruppe größer sind, <1 bedeutet, dass die Chancen der ersten Gruppe kleiner sind.

## 2.5. Konfidenzintervall

Konfidenzintervalle, auch Vertrauensbereiche genannt, bezeichnen ein Intervall mit Ober- und Untergrenze. Zwischen diesen Grenzen liegt mit einer festgesetzten Wahrscheinlichkeit die gesuchte Kenngröße. Das gängigste Konfidenzintervall ist das 95%-Konfidenzintervall. Um das Ergebnis eines Quotenverhältnisses „signifikant“ zu nennen, kann man das Konfidenzintervall für die Odds ratio berechnen. Enthält dieses 95% Konfidenzintervall NICHT auch den Wert 1, dann kann man das Ergebnis "signifikant" nennen.

## **2.6. Statistische Programme**

Der *U-Test nach Mann-Whitney*, der *t-Test*, die *Odds Ratios* sowie die *Konfidenzintervalle* wurden mit dem Statistikprogramm *BIAS für Windows™*, *Microsoft® Version 9.2.* , durchgeführt. Beim *Exakten Fisher Test* kam eine Online-Version zum Einsatz (<http://www.quantitativeskills.com/sisa/statistics/fisher.htm>).

## IV. Ergebnisse

### 1. Deskriptive Statistik

#### 1.1. Anamnese

##### 1.1.1. Aktuelles Alter

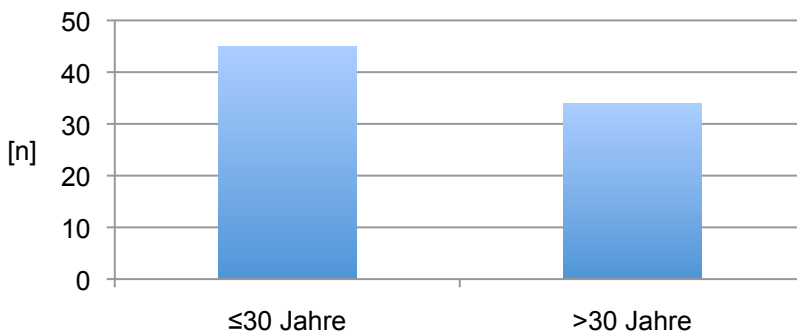


Abb. 4: Aktuelles Alter der Patientinnen

57% (45 von 79) der Patientinnen sind unter 30 Jahren. Die Spanne liegt zwischen 17 Jahren und 43 Jahren. Innerhalb dieser Altersspanne zeigt sich annähernd eine Gauß'sche Verteilung. Der Median liegt bei 30 Jahren.

##### 1.1.2. Verteilung aktuelles Alter

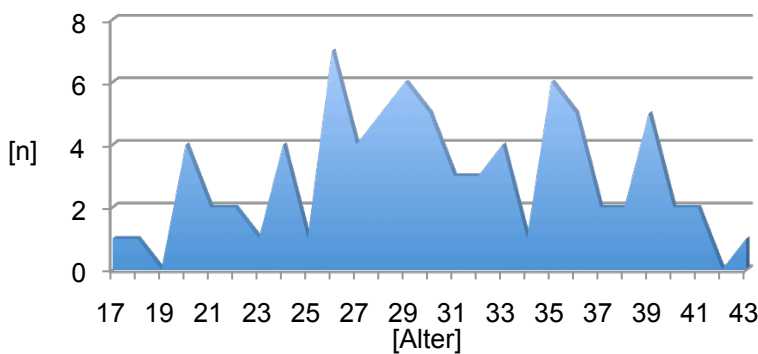


Abb. 5: Verteilung aktuelles Alter

##### 1.1.3. Gravidität und Parität

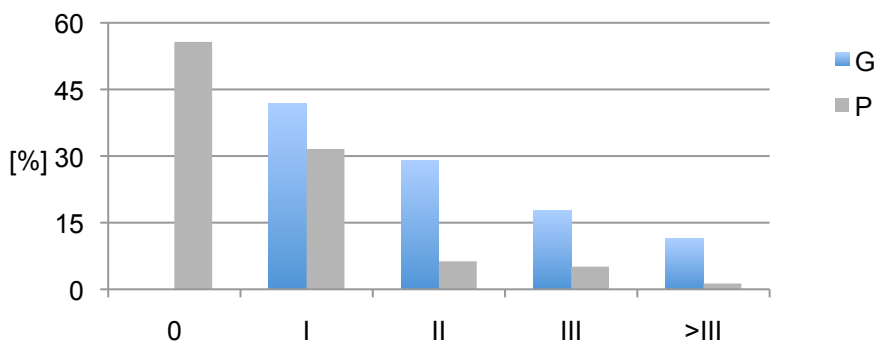


Abb. 6: Verteilung Gravidität und Parität (Parität inkl. Spätaborte ab 16+0 SSW)

56% (44 Frauen) haben noch kein Kind geboren, hatten aber beispielsweise einen Frühabort oder eine Eileiterschwangerschaft. 44% (n=35) haben mindestens ein Kind geboren, hierzu zählen auch vorangegangene Spätaborte bis abgeschlossene 16. SSW.

#### 1.1.4. Art der letzten Entbindung

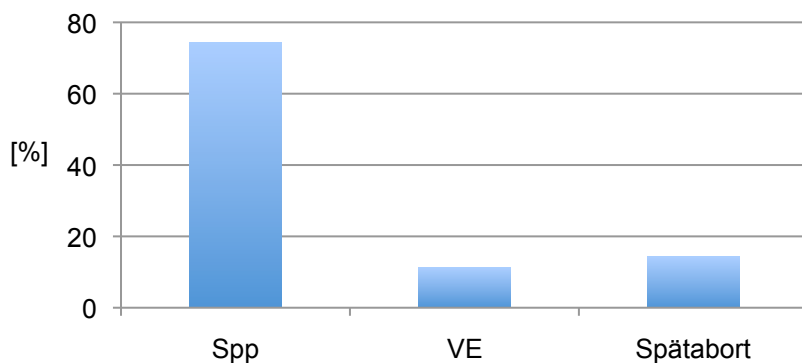


Abb. 7: Art der letzten Entbindung (inkl. Spätaborte ab 16+0 SSW)

Aus dem Kollektiv der mehrgebärenden Patientinnen (35 Frauen) haben 74% (n=26) das erste Kind per Spontanpartus geboren. Etwa 11% (n=4) gaben anamnestisch eine Vakuumextraktion beim ersten Kind an. 14,3% (n=5) hatten einen Spätabort bei der letzten Entbindung. Knapp 56% (n=44) der Patientinnen des Gesamtkollektives haben vorher noch kein Kind geboren.

#### 1.1.5. Intervall seit letzter Entbindung

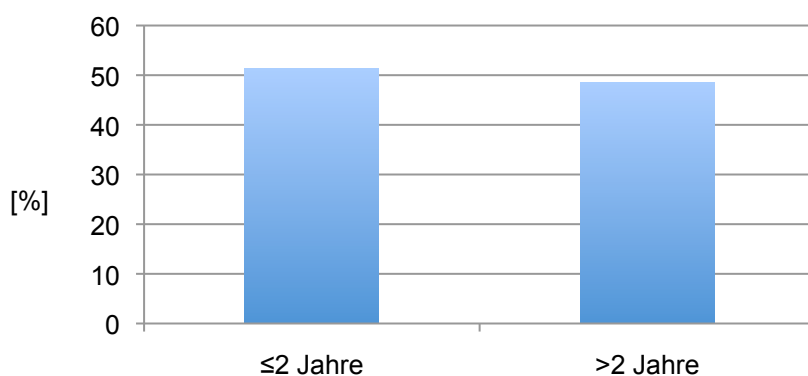


Abb. 8: Intervall seit letzter Entbindung (inkl. Spätaborte ab 16+0 SSW)

Bei annähernd gleich vielen Patientinnen ist das Intervall zur letzten Entbindung (inkl. Spätaborte) weniger, bzw. mehr als zwei Jahre her. 51,4% (18 von 35) hatten innerhalb der letzten zwei Jahre die letzte Entbindung, bei 48,6% (17 von 35) ist die letzte Entbindung länger als zwei Jahre her.



### 1.1.6. Geburtsgewicht des letzten Kindes

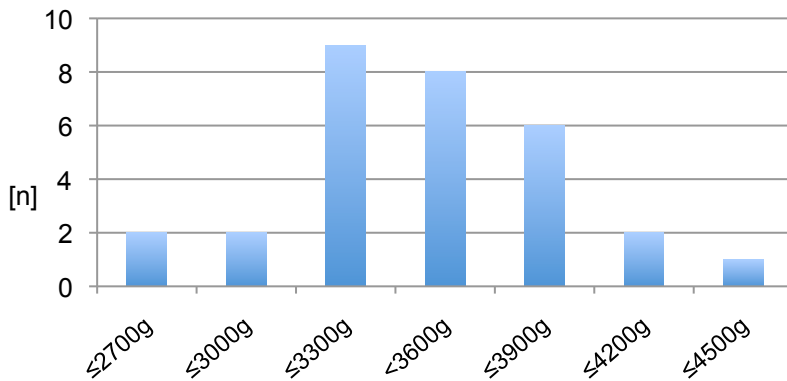


Abb. 9: Geburtsgewicht des letzten Kindes ohne Spätaborte

Beim Geburtsgewicht des letzten reifgeborenen Kindes zeigt sich eine Normalverteilung. Hierbei wurden die Spätaborte nicht berücksichtigt.

### 1.1.7. Schwangerschaftswoche der letzten Entbindung

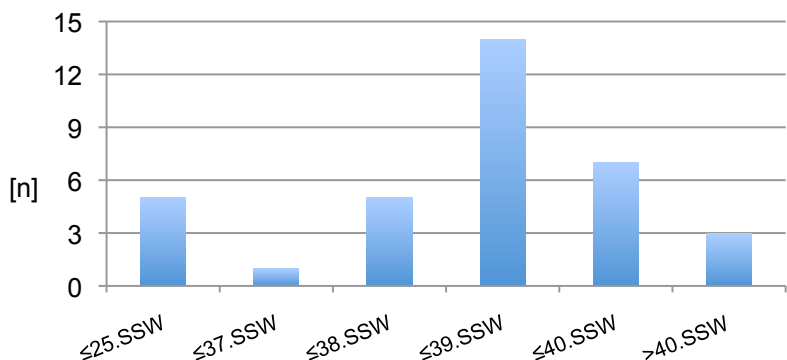


Abb. 10: SSW der letzten Entbindung (inkl. Spätaborte bis 16+0 SSW)

Der Hauptanteil der Patientinnen hat erwartungsgemäß um den Termin herum entbunden, am häufigsten in der 39. SSW (n=14), das entspricht einem Anteil von 40%. Insgesamt 74,3% (n=26) Patientinnen haben zwischen 38. und 40. SSW entbunden.

### 1.1.8. Einlinge und Mehrlinge

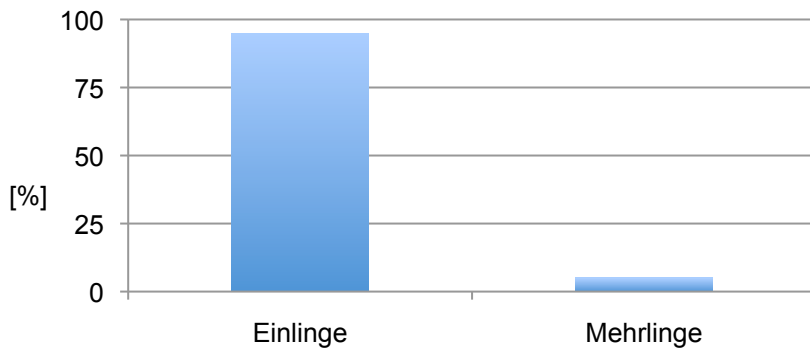


Abb. 11: Einlinge und Mehrlinge

In 95% (n=75) der Fälle handelt es sich aktuell um eine Einlingsschwangerschaft, bei 5% (n=4) besteht eine Zwillingschwangerschaft.

### 1.1.9. Aktuelle Schwangerschaftswoche

#### 1.1.9.1. Aktuelle SSW in %

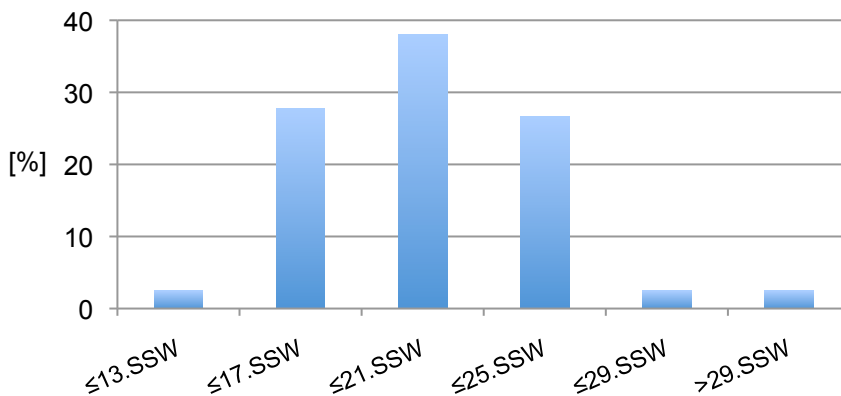


Abb. 12: Aktuelle SSW in %

Der Hauptanteil des Kollektives ist mit 92,4% (n=73) zwischen der 14.-25. SSW. Der Median liegt bei 19,5 Schwangerschaftswochen.

#### 1.1.9.2. Aktuelle SSW gestaffelt

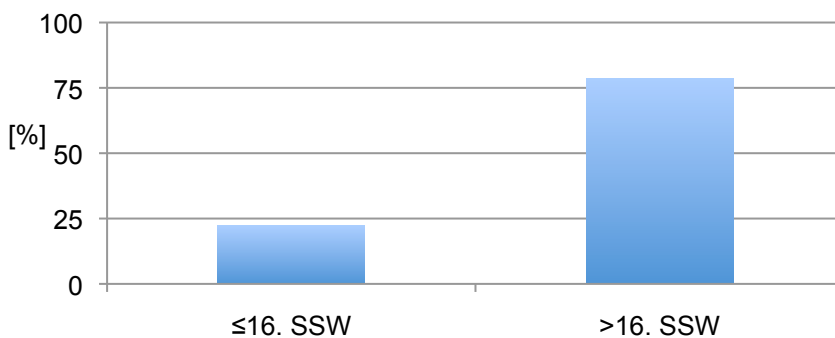


Abb. 13: Aktuelle SSW gestaffelt

Unterteilt man das Kollektiv nach Schwangerschaftswoche in zwei Gruppen, sind knapp 80% (n=62) der Patientinnen oberhalb der 16. SSW.

### 1.1.10. Fruchtwassermenge

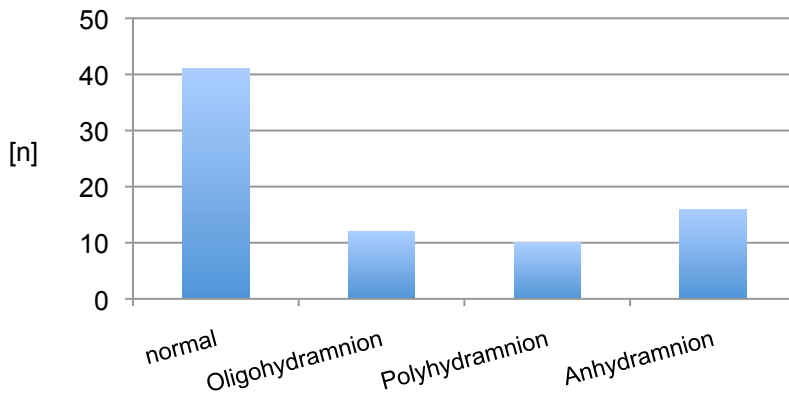


Abb. 14: Fruchtwassermenge

Das Verhältnis zwischen normalen und pathologischen Fruchtwassermengen ist ausgewogen.

### 1.1.11. Kindslage

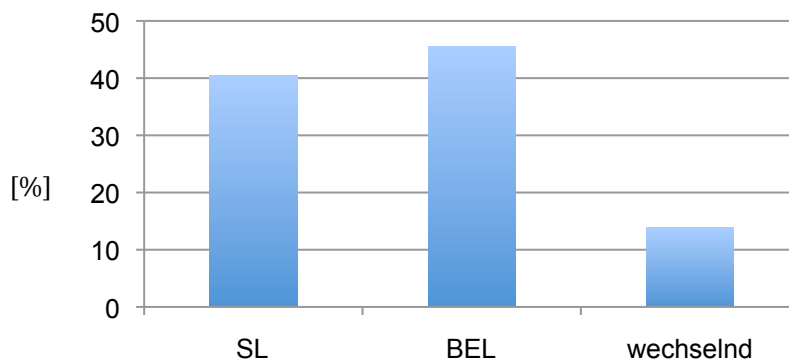


Abb. 15: Kindslage

Der größte Teil der sonographisch bestimmten Kindslagen, falls angegeben, ist die Beckenendlage mit 45,6% (n=36). In diesen frühen Schwangerschaftswochen ist die Kindslage jedoch eine Momentaufnahme, da sie in frühen Schwangerschaftswochen sehr variabel ist.

### 1.1.12. Geburtsgewicht

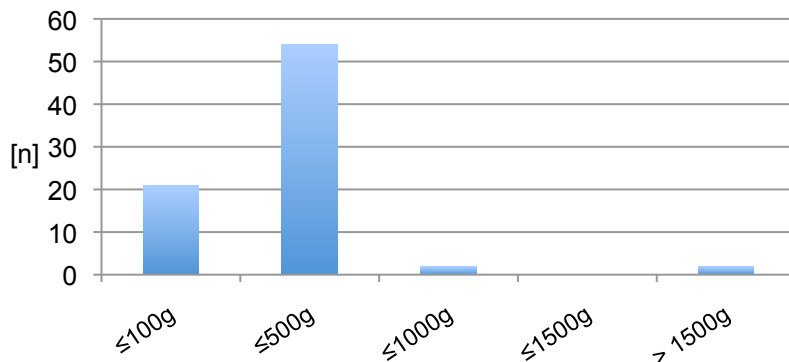
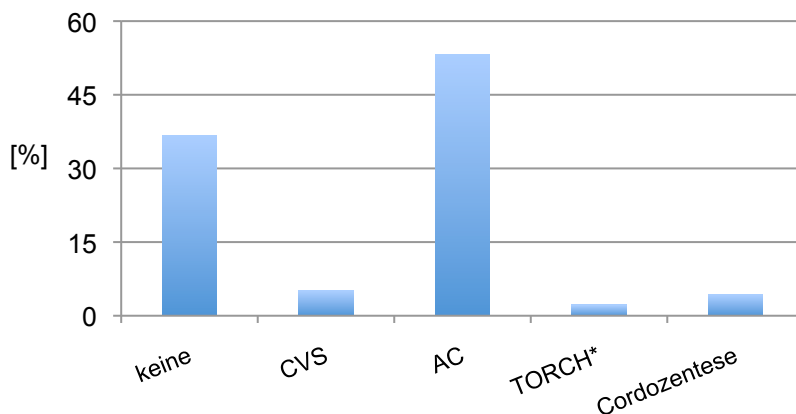


Abb. 16: Geburtsgewicht

Knapp 95% (n=75) der Feten hatten aufgrund der frühen Schwangerschaftswochen nach Entbindung ein aktuelles Geburtsgewicht von unter 500g. Zwei Feten wiesen ein Geburtsgewicht von über 1500g auf, durch die Komplexität der Fehlbildungen hatten diese eine infauste Prognose.

### 1.1.13. Anteil invasiver Diagnostik

Abb. 17: Anteil invasiver Diagnostik  
\*inkl. TORCH-Serologie

36,7% (n=29) der Patientinnen haben keine invasive Diagnostik in Anspruch genommen, die Diagnose wurde hier durch die Ultraschalluntersuchung gestellt. Insgesamt nutzten 63,3% (n=50) des Kollektivs das Angebot der invasiven Diagnostik zur Sicherung der Diagnose, zum Teil ist die Diagnose auch erst unerwartet im Rahmen eines gewünschten Screenings aufgefallen (z. B. First-Trimester-Screening).

## 1.2. Hauptindikationen zur Abortinduktion

### 1.2.1. Indikationen gesamt

Indikation	n	%
Chromosomenaberration	18	22,8
Organfehlbildung	17	21,5
Intrauteriner Fruchttod	13	16,5
Fehlbildungssyndrom	9	11,4
Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM)	5	6,3
Intrauterine Wachstumsretardierung	5	6,3
ZNS-Fehlbildung	5	6,3
Hydrops fetalis	5	6,3
Fetale Infektion	1	1,3
Fetofetales Transfusionssyndrom	1	1,3

Tab. 8: Abortindikationen.

Bei Mehrfachindikationen wurde diejenige gezählt, die ausschlaggebend für die Einleitung war

Mit fast 61% (n=48) waren die häufigsten Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung: Chromosomenaberrationen, Organfehlbildungen und intrauteriner Fruchttod. Splittet man die Chromosomenaberrationen weiter auf, so fand sich in diesem Kollektiv am häufigsten die Trisomie 21 (Abb. 18). Bei Mehrfachindikationen wurde diejenige gezählt, die ausschlaggebend für die Einleitung war, bzw. die die medizinische Indikation begründete (Tab. 8).

### 1.2.2. Chromosomenaberrationen

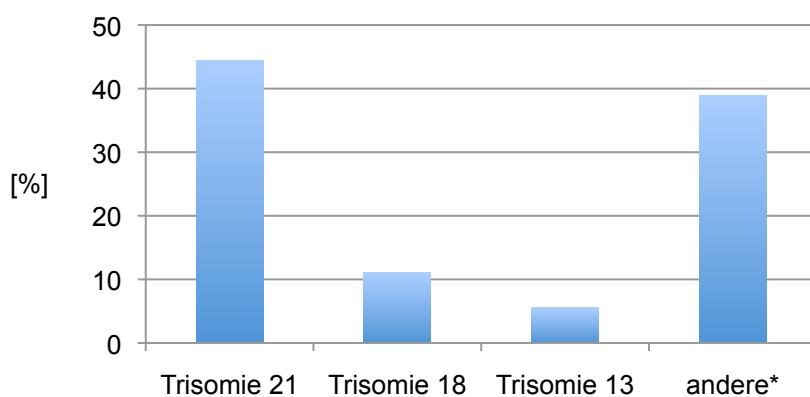


Abb. 18: Chromosomenaberrationen

Anteilmäßig zur Gesamtzahl der Indikationen zum Schwangerschaftsabbruch waren in diesem Kollektiv die Chromosomenaberrationen mit 22,8% (n=18) vertreten.

Davon fielen 44,4% (n=8) auf die Trisomie 21, der Anteil der Trisomie 18 betrug 11,1% (n=2) und die Trisomie 13 hatte einen Anteil von 5,6% (n=1). 38,9% (n=7) der Patientinnen hatten eine andere Chromosomenaberration, \* z. B. Turner-Syndrom, 18p-Syndrom, Deletion an Chromosom 1, X0, XXY).

### 1.2.3. Anteil der Einfach- und Mehrfachindikationen

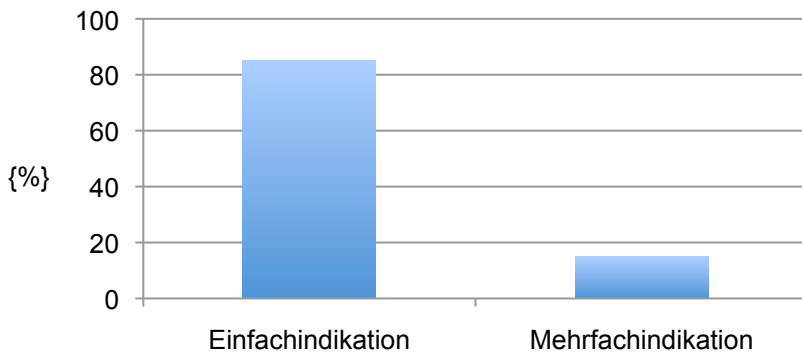


Abb. 19: Anteil Einfach- vs. Mehrfachindikationen

Bei 85% (n=67) der Patientinnen gab es nur eine einzige Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung. Bei 15% (n=12) waren es zwei Indikationen, eine davon hatte den Schwangerschaftsabbruch indiziert (z. B. PPROM und Organfehlbildung).

### 1.2.4. Art der Indikation in Abhängigkeit vom Patientinnenalter (≤30 Jahre versus >30 Jahre)

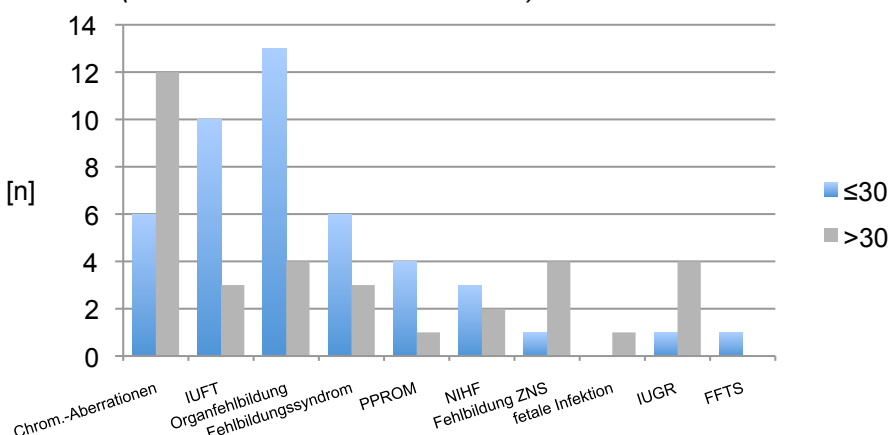


Abb. 20: Art der Indikation in Abhängigkeit vom Alter

Als Art der Indikation für die Schwangerschaftsbeendigung war bei den über 30-jährigen Patientinnen die fetale chromosomale Aberration mit 35,3% (12 von 34) am häufigsten. Auch ZNS-Fehlbildungen und Wachstumsrestriktionen fanden sich

häufiger bei Patientinnen, die älter waren als 30 Jahre, im Gegensatz zu den unter 30-jährigen Patientinnen. Bei Frauen mit 30 Jahren und jünger fand man Organfehlbildungen (28,9% vs. 11,8%), intrauterine Fruchttode (22,2% vs. 8,8%) und Fehlbildungssyndrome (13,3% vs. 8,8%) häufiger als bei den Patientinnen, die älter waren. Die häufigsten Indikationen insgesamt waren Chromosomenaberrationen (>30J) und Organfehlbildungen (≤30J).

### 1.3. Komplikationen

Komplikationen	n	%
Verstärkte Nachblutung (ohne Transfusion) mit postpartaler Anämie < 9,5 g/dl	6	7,6
Fieber, bzw. subfebrile Temperatur	2	2,5
Schwere Kindsentwicklung	1	1,3
Erschwerte Plazentalösung	1	1,3
HELLP-Syndrom	1	1,3
Kreislaufdysregulation	1	1,3

Tab. 9: Komplikationen während der Geburtseinleitung und während und nach Entbindung

Die Komplikationsrate war insgesamt gering (15,2%), es handelte sich hier nicht um schwerwiegende Probleme. Der Anteil der verstärkten Nachblutungen war am höchsten, jedoch war darunter keine transfusionspflichtige Blutung zu finden. Nur bei einer der sechs Patientinnen mussten zusätzlich Uterotonika (Oxytocin, Methylergometrin) gegeben werden.

### 1.4. Verlauf der Abortinduktion

#### 1.4.1. Intervall Einleitungsbeginn - Partus bzw. Umstellung der Medikation

##### 1.4.1.1. alle Patientinnen insgesamt

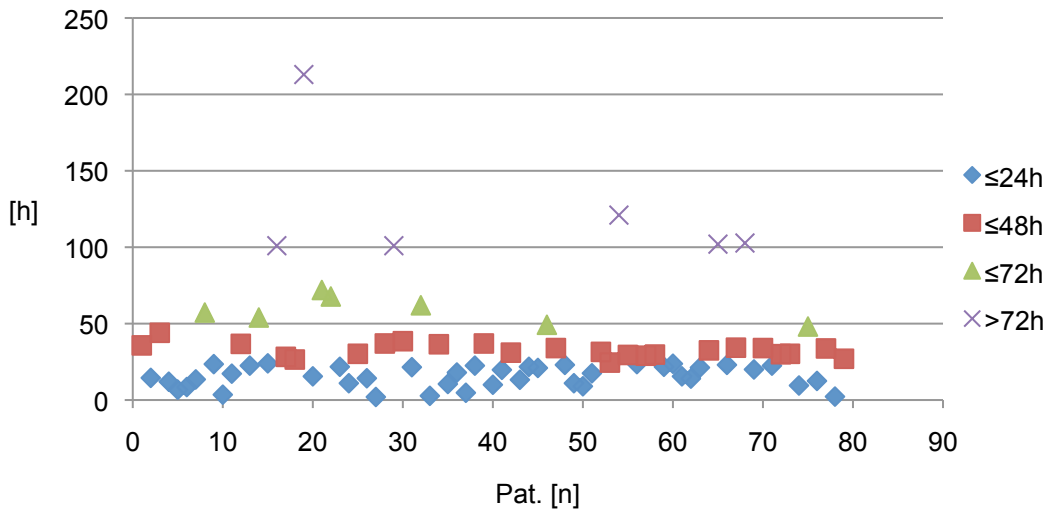


Abb. 21: Streudiagramm: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus insgesamt

Mehr als die Hälfte (n=42, entspricht 53,2%) der eingeleiteten Patientinnen haben innerhalb von 24 Std. entbunden, bei über 80% der Patientinnen kam es innerhalb von 48 Stunden zur Entbindung. Bei sechs Patientinnen des Kollektivs wurde die Medikation umgestellt. Diese hatten alle insgesamt eine Einleitungsdauer von über vier Tage (>96 Stunden). Der Zeitpunkt der Umstellung war kein Fixpunkt, sondern wurde der Situation und im Hinblick auf die Verfassung der Patientin angemessen gewählt.

##### 1.4.1.2. in Zeitgruppen gestaffelt

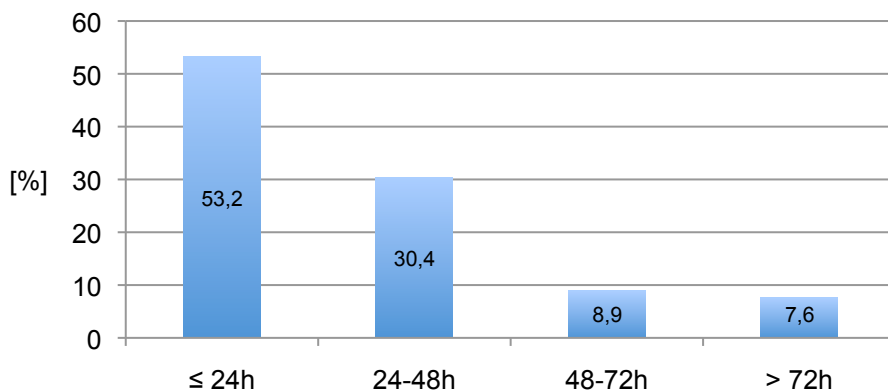
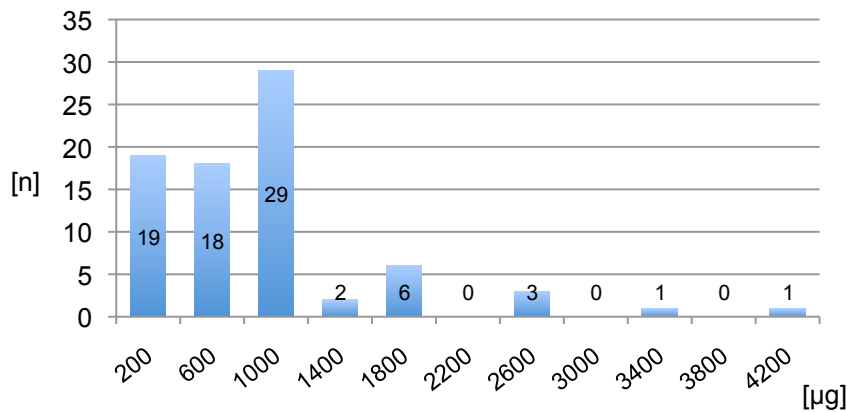


Abb. 22: Intervall Einleitungsbeginn - Partus in Zeitgruppen gestaffelt



### 1.4.2. Gesamtdosis Misoprostol in $\mu\text{g}$

Abb. 23: Gesamtdosis Misoprostol in  $\mu\text{g}$ 

83,5% (n=66) der Patientinnen haben eine maximale Gesamtdosis Misoprostol von 1000 $\mu\text{g}$  erhalten. Das entsprach drei vaginalen Gaben (Startdosis Tag1 200 $\mu\text{g}$ , danach pro Tag 2 x 400 $\mu\text{g}$ ).

### 1.4.3. Wechsel auf ein anderes Medikament

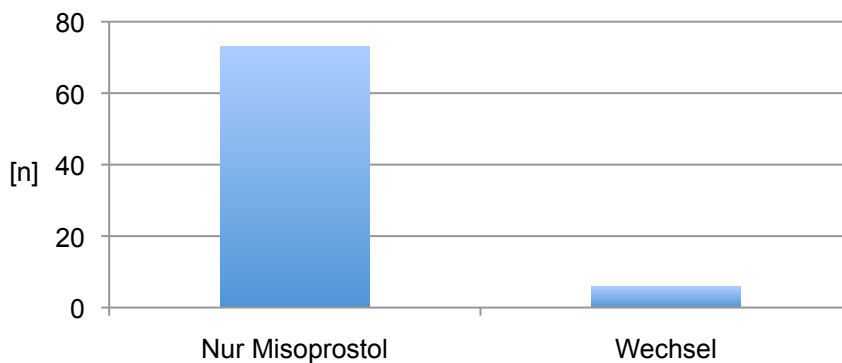


Abb. 24: Wechsel auf ein anderes Medikament

Der größte Anteil des Kollektivs hatte nur Misoprostol zur Schwangerschaftsbeendigung erhalten. 7,6% (6 von 79) der Patientinnen haben im Verlauf der Einleitung ein anderes Prostaglandin erhalten. Die Umstellung der Medikation war nicht im Vorfeld terminiert, sondern es handelte sich um individuelle Entscheidungen in Absprache mit, manchmal aufgrund alleinigen Wunsches, der Patientin.

## 2. Analysierende Statistik

### 2.1. Subgruppenanalyse betreffend Patientinnenalter

#### 2.1.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Altersgruppen (≤30 Jahre versus >30 Jahre)

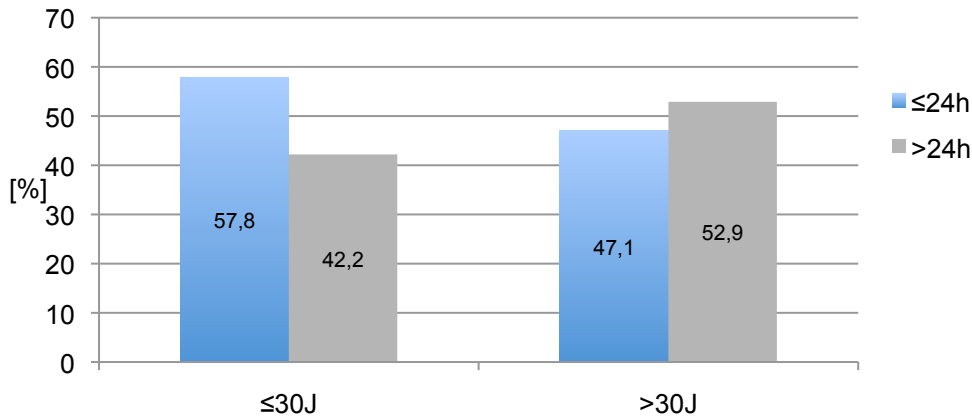


Abb. 25: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach Altersgruppen

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Altersgruppen (≤30 Jahre und >30 Jahre)

p-Wert	0,657
OR	1,5
CI	0,57-4,17

#### 2.1.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach Altersgruppen (≤30 Jahre versus >30 Jahre)

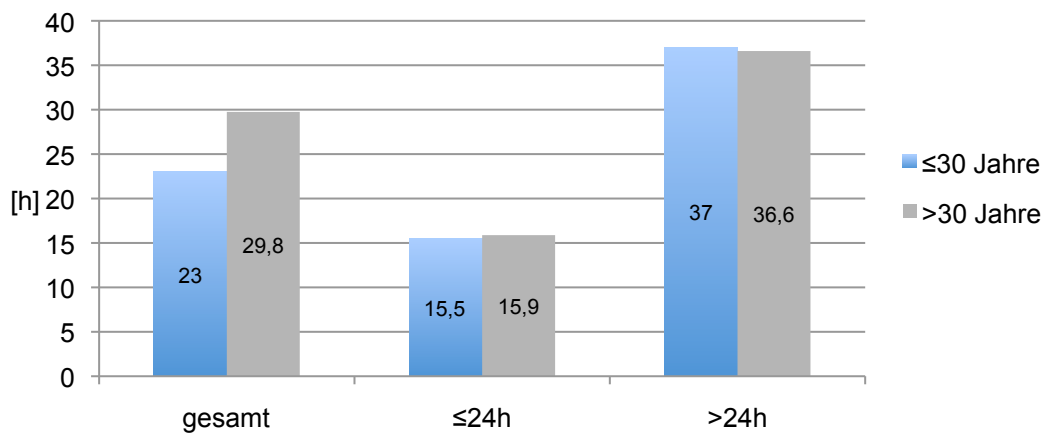


Abb. 26: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach Altersgruppen

### 2.1.3. Mittelwert der Misoprostolgesamt-dosis ( $\mu\text{g}$ ) in Abhängigkeit vom Alter ( $\leq 30$ Jahre vs. $>30$ Jahre)

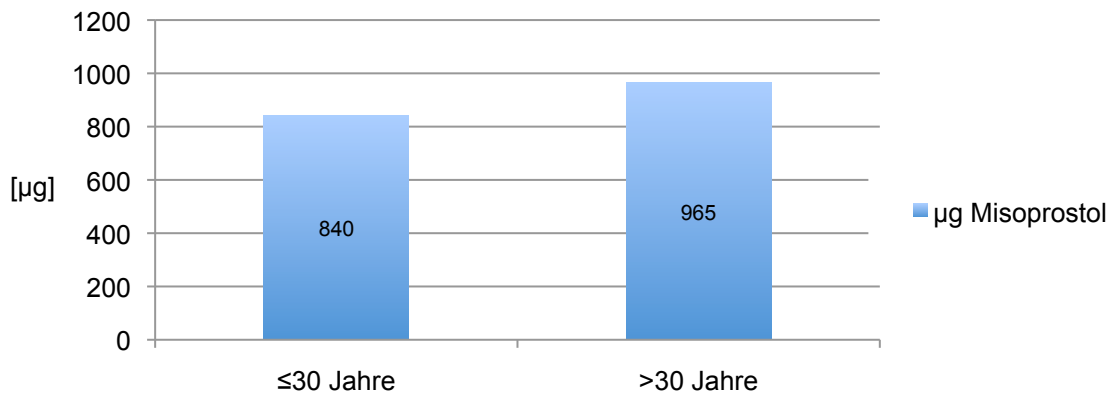


Abb. 27: Mittelwert der Misoprostolgesamt-dosis [ $\mu\text{g}$ ] in Abhängigkeit vom Alter ( $\leq 30$  Jahre vs.  $>30$  Jahre)

Bei den unter 30-jährigen haben 57,8% (26 von 45) innerhalb von 24 Stunden entbunden, bei den über 30-jährigen waren es 47,1% (16 von 34) Patientinnen. Bei den über 30-jährigen Frauen haben 52,9% (18 von 34) länger gebraucht als 24 Stunden. Im Entbindungsintervall von 48 bis 72 Stunden ist der Anteil der älteren Mütter höher (20,6% vs. 13,3%).

Innerhalb von 24 Stunden haben Frauen bis 30 Jahre häufiger entbunden als diejenigen, die über 30 Jahre alt sind ( $p=0,657$ ). Sie haben eine 1,5-fach höhere Chance, innerhalb von 24 Stunden zu entbinden ( $\text{OR}=1,5$ ).

Aus der Gruppe der unter 30-jährigen, die innerhalb der 24 Stunden entbunden haben, lag der Median des Entbindungsintervalles bei 15,5 Stunden. Im Gesamtkollektiv der unter 30-jährigen lag der Median bei 23 Stunden.

Im Mittel benötigten die Patientinnen unter 30 Jahren 840 $\mu\text{g}$  Misoprostol bis es zur Entbindung kam, die über 30-jährigen Patientinnen 965 $\mu\text{g}$  bis zum Partus.

## 2.2. Subgruppenanalyse betreffend Parität

### 2.2.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Parität

(Erstgebärende [0P] versus Mehrgebärende [>0P])

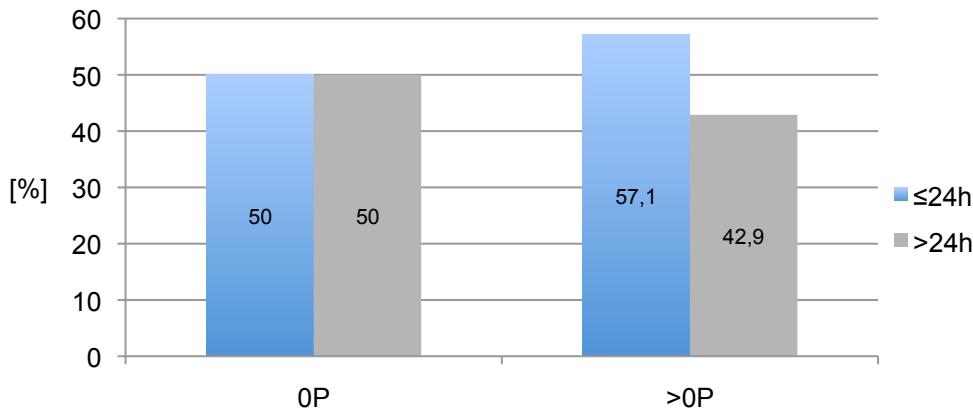


Abb. 28: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach Parität

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Parität (Erstgebärende [0P] versus Mehrgebärende [>0P])

p-Wert	0,269
OR	0,75
CI	0,28-2,01

### 2.2.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach Parität (Erstgebärende [0P] versus Mehrgebärende [>0P])

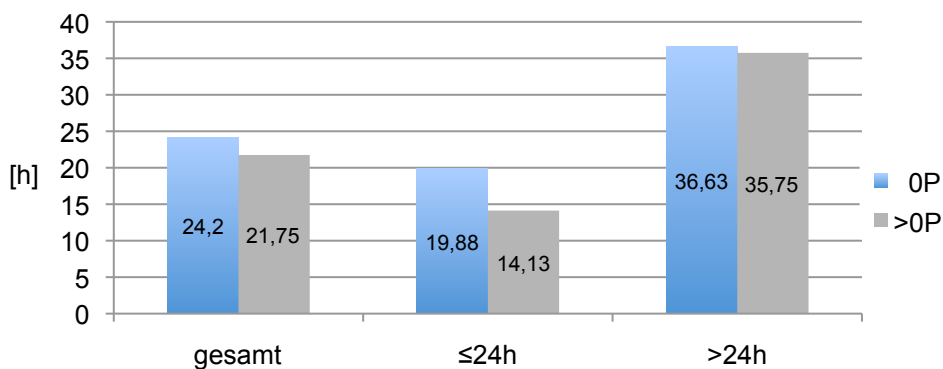


Abb. 29: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden nach Parität

### 2.2.3. Mittelwert der Misoprostolgesamt-dosis ( $\mu\text{g}$ ) in Abhängigkeit von der Parität (Erstgebärende [0P] versus Mehrgebärende [ $>0\text{P}$ ])

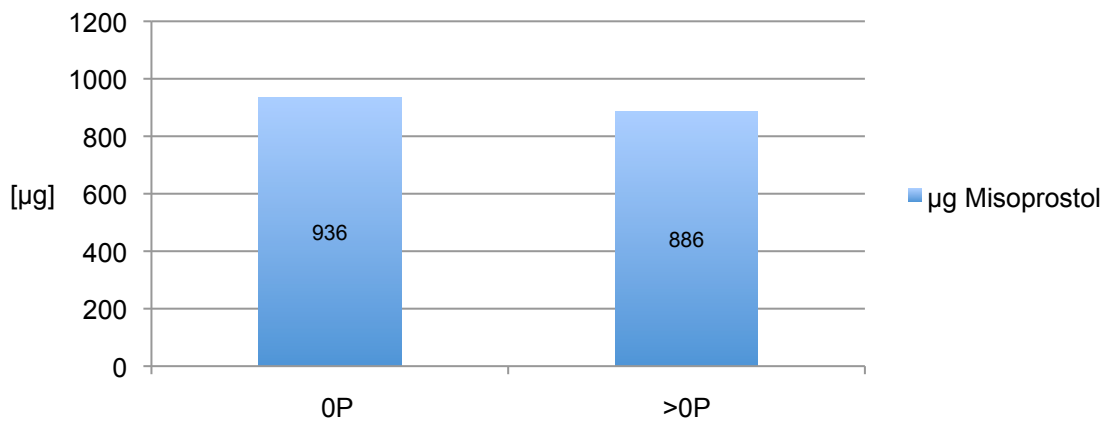


Abb. 30: Mittelwert der Misoprostolgesamt-dosis [ $\mu\text{g}$ ] in Abhängigkeit von der Parität

Innerhalb des Kollektivs der Erstgebärenden entbanden 50% der Patientinnen innerhalb von 24 Stunden, bei den Mehrgebärenden entbanden 57% (20 von 35) innerhalb von 24 Stunden. Betrachtet man die ersten 48 Stunden, kam es bei 81,8% der Erstgebärenden zum Partus und bei 85,7% der mehrgebärenden Patientinnen.

Aus der Gruppe der Mehrgebärenden haben 57,1% eine erfolgreiche Entbindung ( $p=0,269$ ), das heißt es entbanden in den ersten 24 Stunden mehr Frauen, die schon ein Kind geboren haben. Die Chance, innerhalb der 24 Stunden zu entbinden, war somit bei den erstgebärenden Patientinnen geringer ( $\text{OR}=0,75$ ).

Der Median des Entbindungsintervalles lag bei den erstgebärenden Patientinnen in allen drei Kategorien über dem Median der Mehrgebärenden.

Im Mittel betrug der Misoprostolverbrauch der Erstgebärenden  $936\mu\text{g}$ , bei mehrgebärenden Patientinnen lag er bei  $886\mu\text{g}$  Misoprostol bis zur Entbindung.

### 2.3. Subgruppenanalyse betreffend aktuelle Schwangerschaftswoche

#### 2.3.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach aktueller SSW

( $\leq 16$ .SSW versus  $> 16$ .SSW)

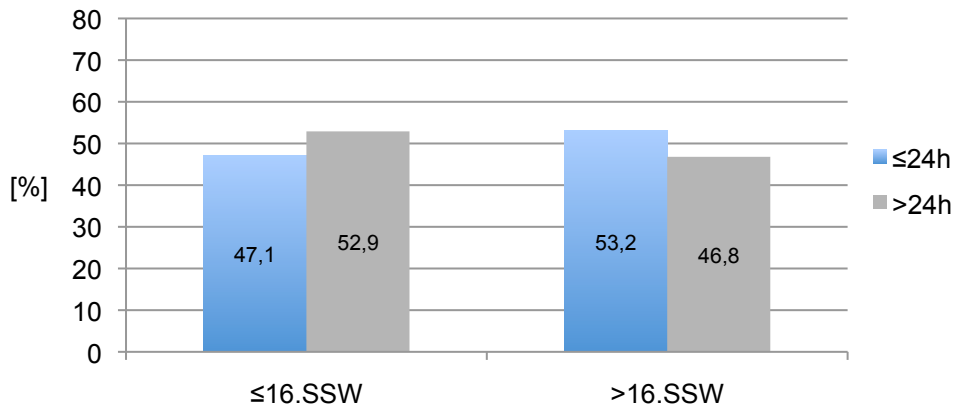


Abb. 31: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach SSW

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach aktueller SSW ( $\leq 16$ .SSW versus  $> 16$ .SSW)

p-Wert	0,392
OR	0,8
CI	0,23-2,59

#### 2.3.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach aktueller SSW ( $\leq 16$ .SSW versus $> 16$ .SSW)

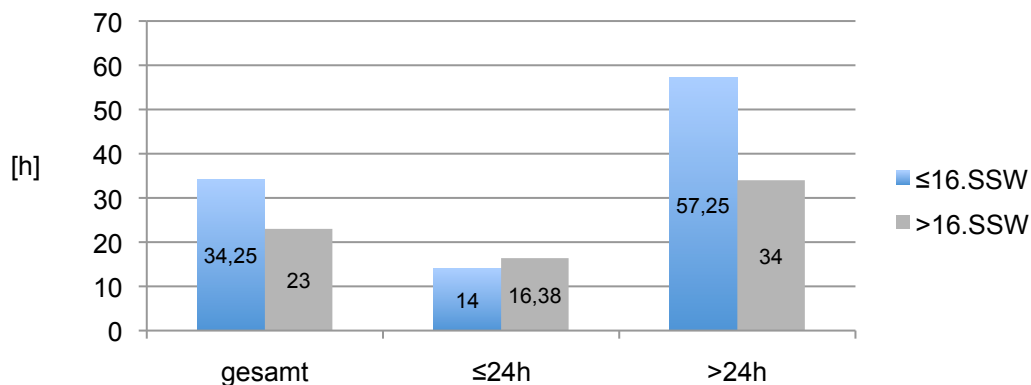


Abb. 32: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach aktueller SSW

### 2.3.3. Mittelwert der Misoprostolgesamtosis ( $\mu\text{g}$ ) in Abhängigkeit von der aktuellen SSW ( $\leq 16$ . SSW versus $>16$ . SSW)

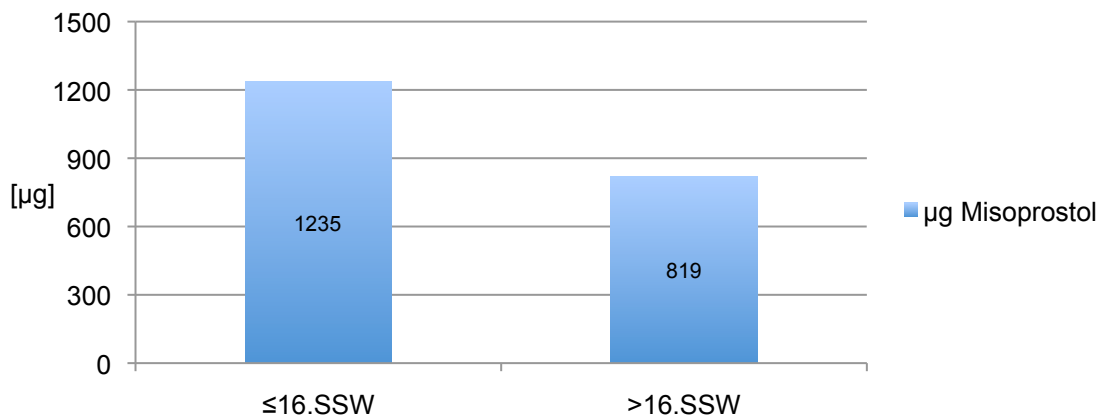


Abb. 33: Mittelwert der Misoprostolgesamtosis [ $\mu\text{g}$ ] in Abhängigkeit von der aktuellen SSW

p-Wert	0,181
--------	-------

47,1% (8 von 17) der Patientinnen bis 16. SSW haben innerhalb von 24 Stunden entbunden und 52,9% der Frauen (9 von 17) benötigten eine längere Zeit. Die Patientinnen  $>16$ . SSW haben im Intervall bis 48 Stunden schneller entbunden als die Frauen  $\leq 16$ . SSW (87,1% = 54 von 62 versus 70,6% = 12 von 17).

Anteilmäßig haben mehr Patientinnen innerhalb von 24 Stunden entbunden, wenn das aktuelle Schwangerschaftsalter über 16 Wochen betrug ( $p=0,392$ ). Frauen, die weniger als 16 Wochen schwanger waren, hatten eine geringere Chance auf eine erfolgreiche Entbindung ( $\text{OR}=0,8$ ).

Innerhalb der ersten 24 Stunden war der Median des Einleitungsintervalles bei den Patientinnen, die mehr als 16 Wochen schwanger waren, etwas höher (2,4 Stunden); in der Zeitspanne der Entbindungen über 24 Stunden hinaus jedoch deutlich niedriger (ca. 23 Stunden).

Der Mittelwert der Misoprostolgesamtosis bei den Patientinnen unterhalb der 16. SSW betrug  $1235\mu\text{g}$ . Frauen oberhalb der 16. SSW benötigten weniger, nämlich  $820\mu\text{g}$  Misoprostol bis zur Entbindung. Hier zeigt sich allerdings keine Reduktion der Misoprostolgesamtosis, die signifikant wäre ( $p=0,181$ ).

## 2.4. Subgruppenanalyse betreffend Vitalität des Feten

### 2.4.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach lebendem Fetus (nonIUFT) versus intrauterinem Fruchttod (IUFT)

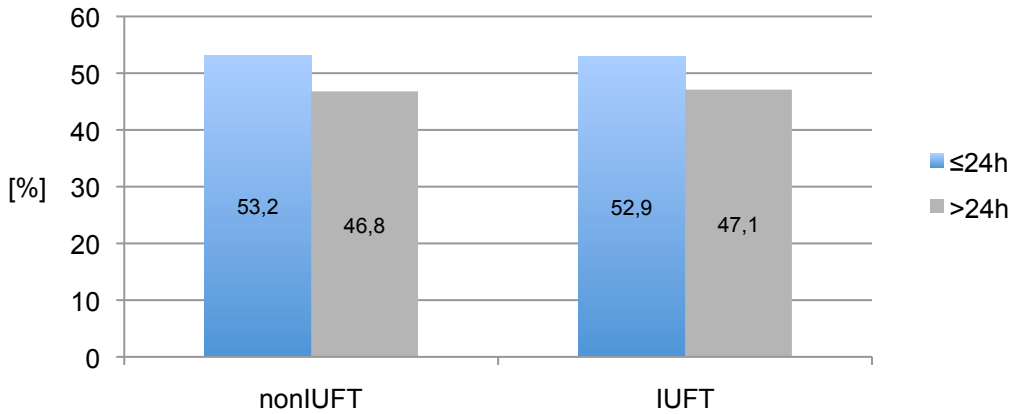


Abb. 34: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h bei nonIUFT versus IUFT

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Vitalität (nonIUFT versus IUFT)

p-Wert	0,49
OR	1
CI	0,30-3,29

### 2.4.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach lebendem Fetus (nonIUFT) versus intrauterinem Fruchttod (IUFT)

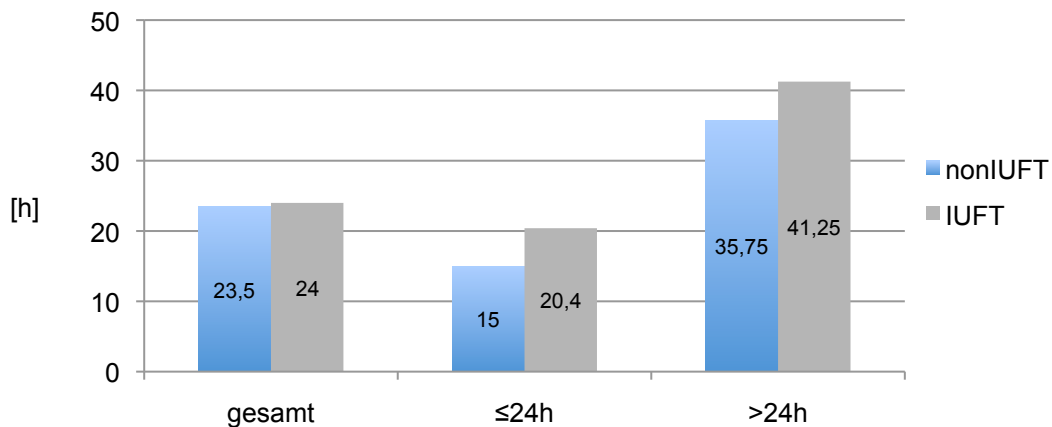


Abb. 35: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h], unterschieden nach nonIUFT vs. IUFT



52,9% (9 von 17) der Patientinnen mit intrauterinem Fruchttod entbanden innerhalb der ersten 24 Stunden, im Gegensatz zu 53,2% (33 von 62) der Frauen mit lebendem Feten. Insgesamt entbanden 82,4% der Frauen mit IUFT in einem Intervall von 48 Stunden nach Einleitungsbeginn.

In Hinblick auf das Entbindungsintervall bei lebendem Feten im Gegensatz zum intrauterinem Fruchttod bestand praktisch kein wesentlicher Unterschied ( $p=0,49$  /  $OR=1$ ). Auch beim Median des Entbindungsintervalles waren keine deutlichen Differenzen zu verzeichnen.

## 2.5. Subgruppenanalyse betreffend aktuelles Geburtsgewicht

### 2.5.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach aktuellem Geburtsgewicht ( $\leq 500g$ versus $>500g$ )

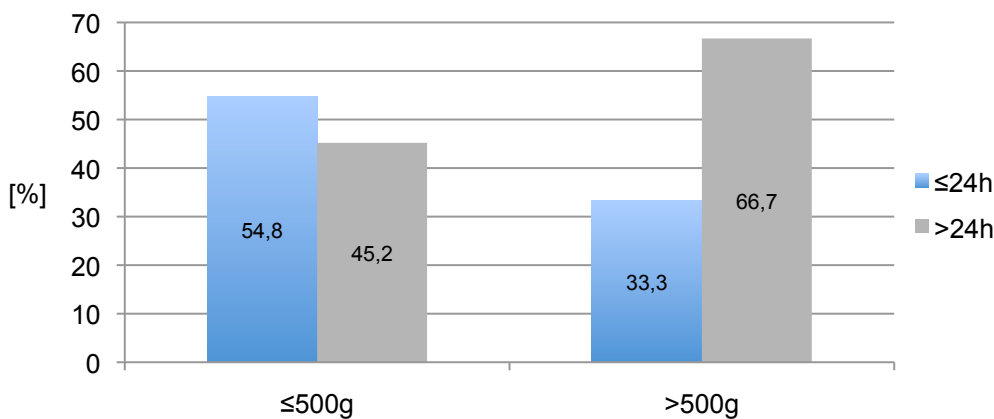


Abb. 36: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach aktuellem Geburtsgewicht

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach aktuellem Geburtsgewicht ( $\leq 500g$  versus  $>500g$ )

p-Wert	0,376
OR	2,4
CI	0,35-20,54

**2.5.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach aktuellem Geburtsgewicht ( $\leq 500\text{g}$  versus  $>500\text{g}$ )**

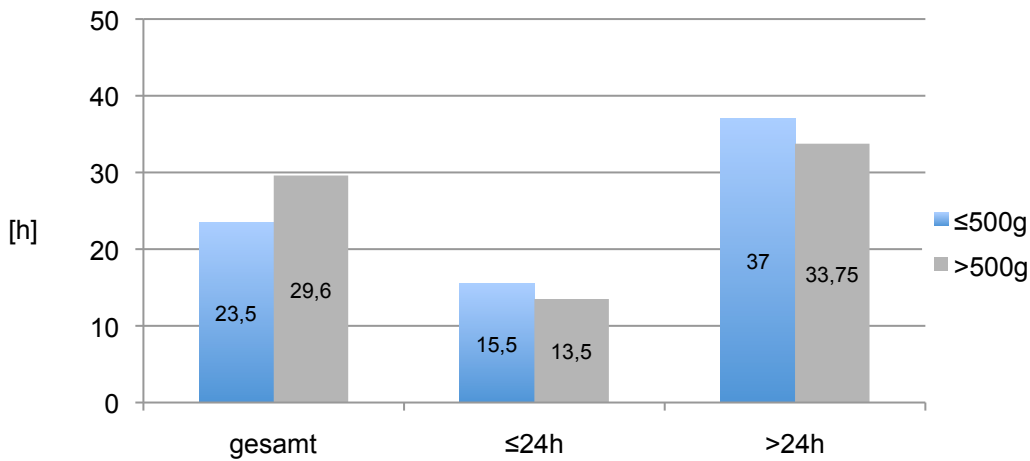


Abb. 37: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach aktuellem Geburtsgewicht

p-Wert	0,822
--------	-------

**2.5.3. Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis ( $\mu\text{g}$ ) in Abhängigkeit vom aktuellem Geburtsgewicht ( $\leq 500\text{g}$  versus  $>500\text{g}$ )**

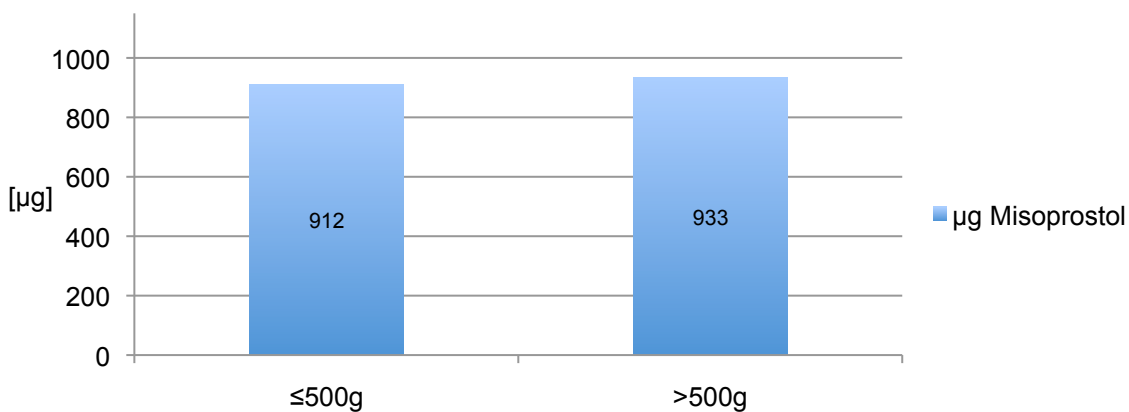


Abb. 38: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu\text{g}$ ] in Abhängigkeit vom aktuellen Geburtsgewicht

Bei  $n=73$  Patientinnen war das aktuelle Geburtsgewicht unter  $500\text{g}$ . Aus diesem Kollektiv haben  $55\%$  der Patientinnen innerhalb von  $24\text{ Std.}$  entbunden, weitere  $27\%$  innerhalb  $48\text{ Std.}$  Bei  $n=6$  Patientinnen war das aktuelle Geburtsgewicht größer als  $500\text{g}$ . In diesem Kollektiv verhält es sich annähernd spiegelbildlich, ca.  $33\%$  der

Patientinnen haben innerhalb von 24 Std. entbunden, weitere 67% innerhalb 48 Stunden. Allerdings ist die Stichprobe dieser letzten Gruppe mit  $n=6$  sehr klein. Der Median des aktuellen Geburtsgewichts aller Patientinnen lag bei 240g.

Wenn das aktuelle Geburtsgewicht unterhalb von 500g lag, haben mehr Patientinnen innerhalb von 24 Stunden entbunden ( $p=0,376$ ). In diesem Fall erhöhte sich die Chance um das 2,4-fache ( $OR=2,4$ ). Auch an dieser Stelle sei nochmals erwähnt, dass die Fallzahl der Stichprobe klein war ( $n=6$ ), dementsprechend resultiert daraus auch ein schlechtes Konfidenzintervall.

Im Median haben Patientinnen mit einem aktuellen Geburtsgewicht über 500g in 29,6 Stunden entbunden, Frauen mit einem aktuellen Geburtsgewicht unter 500g in 23,5 Stunden. Das Einleitungs-Entbindungs-Intervall war damit etwa sechs Stunden kürzer, jedoch nicht signifikant ( $p=0,822$ ).

Auch bei der Misoprostolgesamtdosis gab es keinen großen Unterschied, 910 $\mu$ g Misoprostol bei einem Gewicht bis 500g und 935 $\mu$ g bei einem aktuellen Geburtsgewicht von über 500g.

## 2.6. Subgruppenanalyse betreffend Geburtsgewicht des letzten Kindes

### 2.6.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach Geburtsgewicht des letzten Kindes ( $\leq 3500g$ versus $>3500g$ )

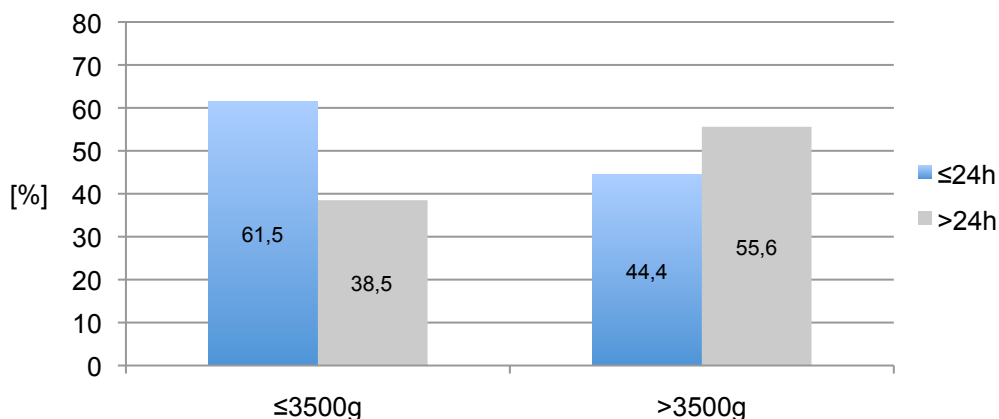


Abb. 39: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach Geburtsgewicht des letzten Kindes

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden  
Nach Geburtsgewicht des letzten Kindes ( $\leq 3500\text{g}$  versus  $>3500\text{g}$ )

p-Wert	0,697
OR	2,0
CI	0,34-12,11

Bei den Patientinnen, die innerhalb von 24 Stunden entbunden haben, war bei knapp 62% das Geburtsgewicht des letzten Kindes unter 3500g. In der Zeitspanne bis 48 Stunden wog das letzte Kind bei 96,2% unterhalb 3500g. Anders ausgedrückt haben fast alle Patientinnen, deren letztes Kind unterhalb 3500g gewogen hat, innerhalb von 48 Stunden entbunden. Von neun Patientinnen, deren letztes Kind über 3500g gewogen hat, haben vier (44,4%) innerhalb von 24 Stunden entbunden.

Es entbanden mehr Patientinnen innerhalb von 24 Stunden, wenn das Geburtsgewicht des letzten Kindes unter 3500g betragen hat ( $p=0,697$ ). Unter dieser Voraussetzung ( $\leq 3500\text{g}$ ) war die Chance für eine erfolgreiche Entbindung in dieser Stichprobe doppelt so hoch ( $\text{OR}=2,0$ ). Aufgrund der fehlenden Signifikanz könnte hier jedoch auch von einem zufälligen Auftreten ausgegangen werden.

### 2.6.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach Geburtsgewicht des letzten Kindes ( $\leq 3500\text{g}$ versus $>3500\text{g}$ )

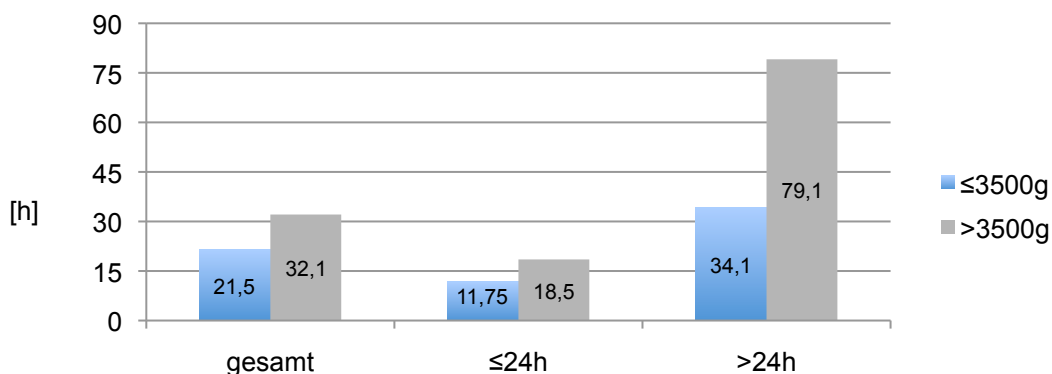


Abb. 40: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach Geburtsgewicht des letzten Kindes

Der Median des Entbindungsintervalles war in allen drei Kategorien deutlich höher. In der Gruppe der Entbindungen über 24 Stunden betrug die Differenz des Medians zwischen den beiden Merkmalsträgern ( $\leq 3500\text{g}$  versus  $>3500\text{g}$ ) 45 Stunden. Die Stichprobe  $>3500\text{g}$  Geburtsgewicht und  $>24$  Stunden bis Entbindung entspricht  $n=6$  Patientinnen.

## 2.7. Subgruppenanalyse betreffend Intervall seit letzter Entbindung

### 2.7.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach Intervall seit letzter Entbindung ( $\leq 2$ Jahre versus $>2$ Jahre)

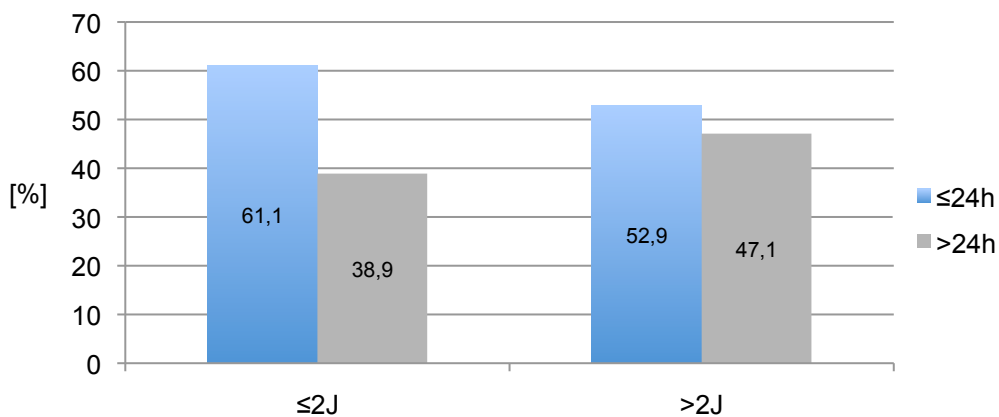


Abb. 41: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach Intervall seit letzter Entbindung

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Intervall seit letzter Entbindung ( $\leq 2$  Jahre versus  $>2$  Jahre)

p	1,0
OR	1,4
CI	0,30-6,66

2.7.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach Intervall seit letzter Entbindung ( $\leq 2$  Jahre versus  $>2$  Jahre)

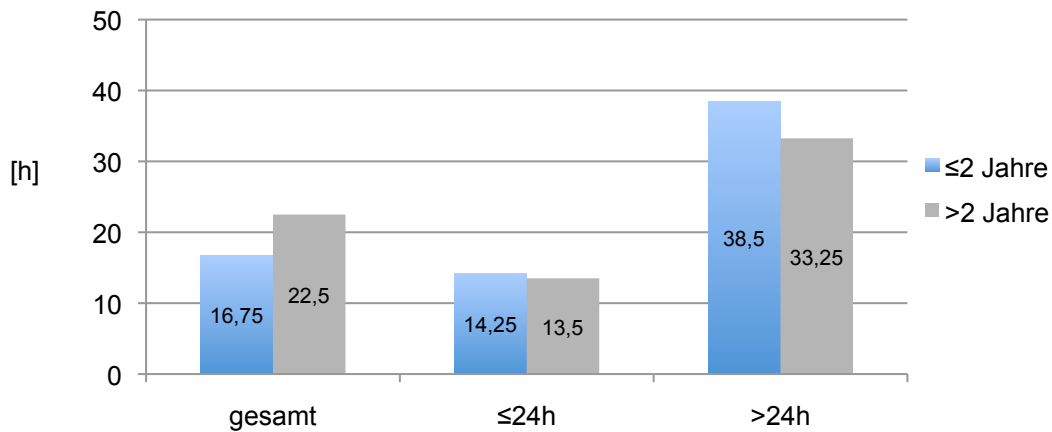


Abb. 42: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach Intervall seit letzter Entbindung

p-Wert	0,380
--------	-------

Innerhalb der ersten 24 Stunden haben mehr Patientinnen entbunden, deren letzte Geburt weniger als 2 Jahre her war ( $n=11$  von 18), im Vergleich zu Patientinnen, deren letzte Entbindung länger als 2 Jahre zurück lag ( $n=9$  von 17) (61,1% versus 52,9%).

Von denjenigen Frauen, deren letzte Entbindung weniger als 2 Jahre zurücklag, entbunden 61% in den ersten 24 Stunden ( $p=1,0$ ). Die Chance auf eine erfolgreiche Entbindung war minimal und nicht signifikant höher ( $OR=1,4$ ).

Im Median entbunden Patientinnen, deren Intervall zur letzten Entbindung mehr als zwei Jahre her war, innerhalb von 22,5 Stunden; Patientinnen mit einem Intervall größer als zwei Jahre benötigten 16,75 Stunden bis zur Entbindung. Das Einleitungs-Entbindungs-Intervall ist 5,75 Stunden kürzer, jedoch nicht signifikant ( $p=0,380$ ).

## 2.8. Subgruppenanalyse betreffend Eihautstatus

### 2.8.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) versus intakter Amnionhöhle (nPPROM)

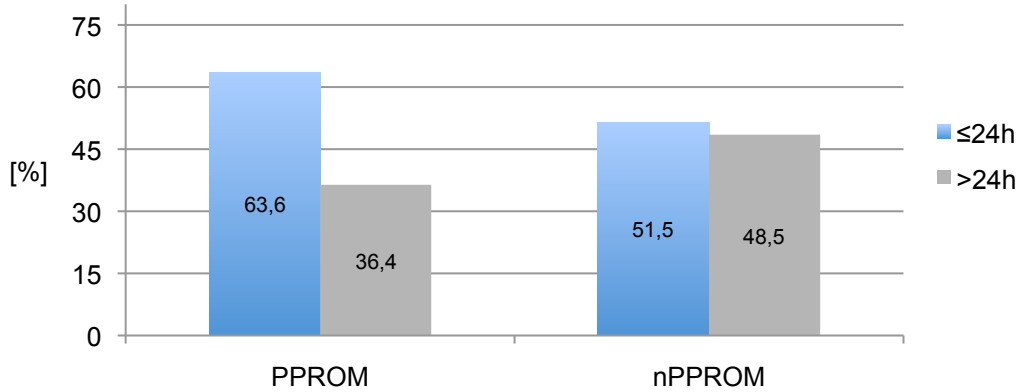


Abb. 43: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach PPRoM vs. nPPROM

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Eihautstatus PPRoM versus nPPROM)

p-Wert	0,239
OR	1,65
CI	0,38-7,50

### 2.8.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) versus intakter Amnionhöhle (nPPROM)

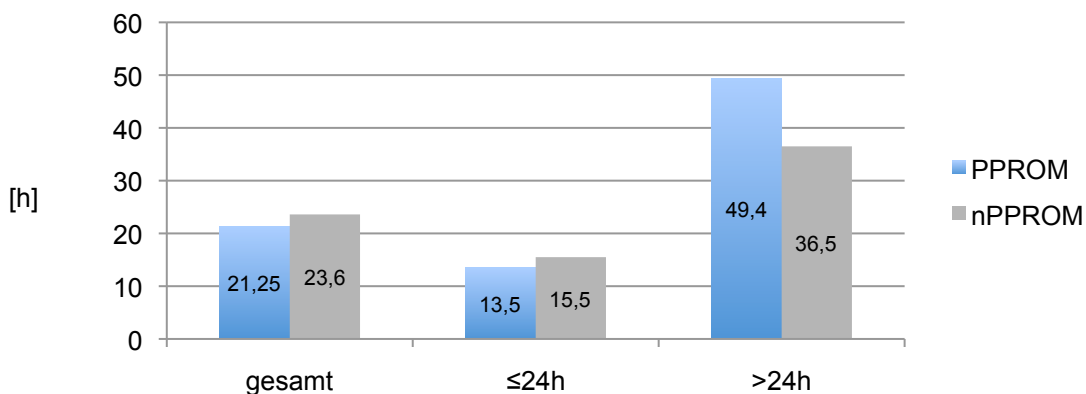


Abb. 44: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach PPRoM versus nPPROM

p-Wert	0,600
--------	-------

### 2.8.3. Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis ( $\mu\text{g}$ ) in Abhängigkeit von einem frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM) versus intakter Amnionhöhle (nPPROM)

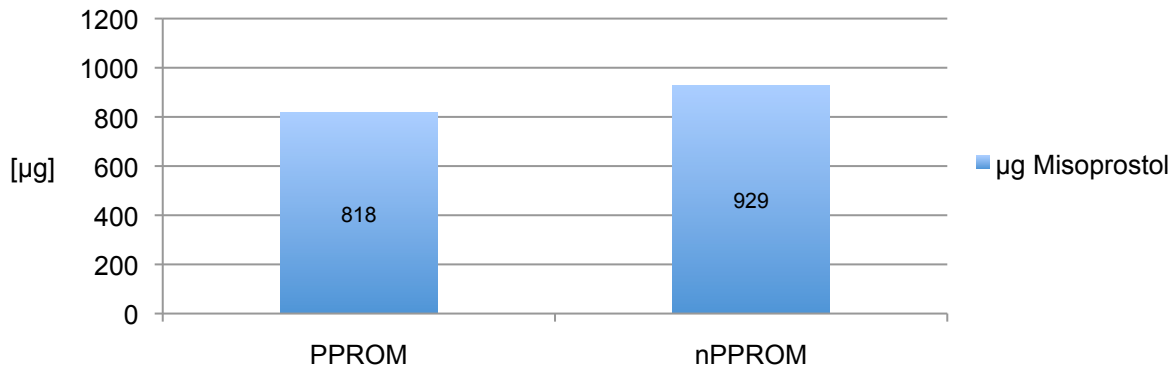


Abb. 45: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu\text{g}$ ] in Abhängigkeit von PPRM versus nPPROM

p-Wert	0,550
--------	-------

Nur bei  $n=11$  Patientinnen lagen Angaben zum PPRM vor. Ein früher vorzeitiger Blasensprung schien das Einleitungs-Entbindungs-Intervall nicht deutlich zu beschleunigen. 63,6% (7 von 11) entbanden innerhalb von 24 Stunden im Gegensatz zu 51,5% (35 von 68) der Frauen ohne Blasensprung.

Bei Vorliegen eines Blasensprunges entbanden mehr Patientinnen innerhalb von 24 Stunden ( $p=0,239$ ). Die Chance war dann 1,7fach so hoch ( $OR=1,65$ ).

Der Median des Einleitungs-Entbindungs-Intervalls bei Patientinnen mit Blasensprung lag bei 21,25 Stunden, ohne Blasensprung nicht-signifikant höher bei 23,6 Stunden ( $p=0,600$ ).

Die mittlere Misoprostoldosis bei Frauen mit Blasensprung lag bei ca.  $820\mu\text{g}$  Misoprostol, bei Frauen ohne Blasensprung bei ca.  $930\mu\text{g}$ . Hier liegt kein signifikanter Unterschied vor ( $p=0,550$ ).



## 2.9. Subgruppenanalyse betreffend des C-reaktiven Proteins

### 2.9.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach aktuellem CRP-Wert ( $\leq 0,5\text{mg/dl}=\text{CRP-}$ versus $>0,5\text{mg/dl}=\text{CRP+}$ )

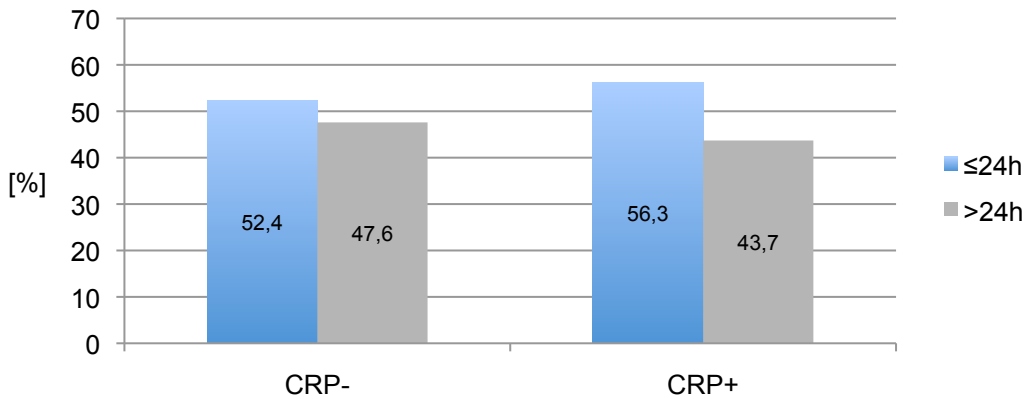


Abb. 46: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach aktuellem CRP-Wert (Normwert  $\leq 0,5\text{ mg/dl}$ )

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach aktuellem CRP-Wert ( $\leq 0,5\text{ mg/dl}=\text{CRP-}$  versus  $>0,5\text{ mg/dl}=\text{CRP+}$ )

p-Wert	0,603
OR	0,86
CI	0,25-2,93

### 2.9.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach aktuellem CRP-Wert ( $\leq 0,5\text{mg/dl}=\text{CRP-}$ versus $>0,5\text{mg/dl}=\text{CRP+}$ )

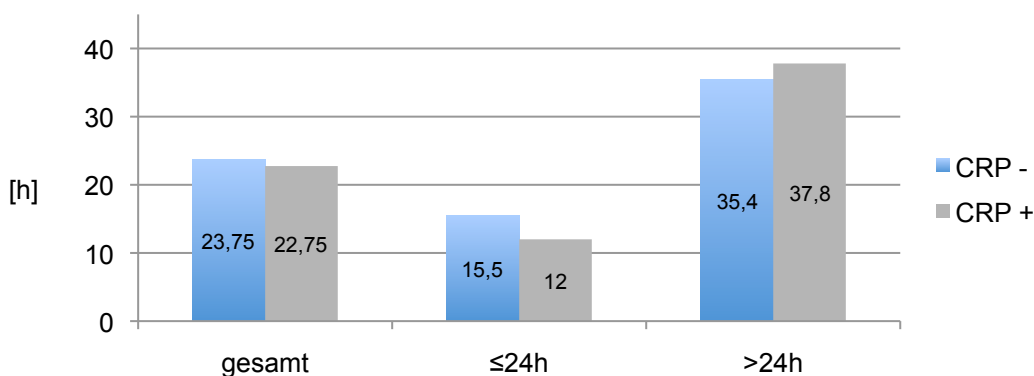


Abb. 47: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach aktuellem CRP-Wert (Normwert  $\leq 0,5\text{ mg/dl}$ )

Bei den Patientinnen mit erhöhten Entzündungswerten kam es bei 56,3% (9 von 16) innerhalb von 24 Stunden zum Partus, bei unauffälligen Parametern entbanden 52,4% (33 von 63) der Patientinnen innerhalb 24 Stunden.

Das Vorliegen eines erhöhten CRP-Wertes hatte keinen spürbaren Einfluss auf das Einleitungsintervall, 56,5% haben innerhalb von 24 Stunden entbunden ( $p=0,603/OR=0,9$ ).

## 2.10. Subgruppenanalyse betreffend Abortanamnese

### 2.10.1. Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h nach anamnestischem Frühabort (inklusive Abbrüche bis 14.SSW) versus Spätabort versus kein Abort

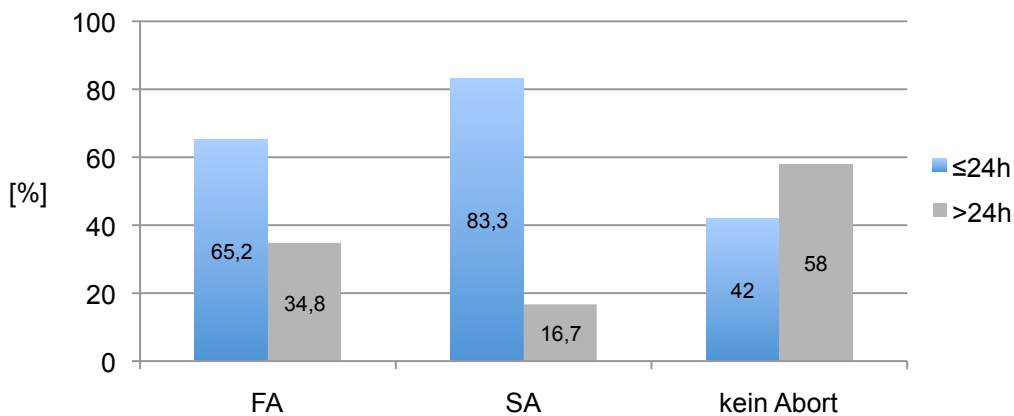


Abb. 48: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24h Frühabort (FA) inkl. Abbrüche bis 14. SSW versus Spätabort (SA), kein Abort (bei mehreren Frühaborten wurde nur einer gezählt, bei Früh- und Spätabort wurde nur der Spätabort gezählt)

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Frühabort

p-Wert	0,09
OR	2,0
CI	0,66-6,23

Signifikanztestung: Erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Spätabort

p-Wert	0,075
OR	4,9
CI	0,51-117,78

### 2.10.2. Median des Intervalls Einleitungsbeginn bis Partus bzw. Medikamentenumstellung in Stunden (h) nach anamnestisch Frühabort (inklusive Abbrüche bis 14.SSW) versus Spätabort versus kein Abort

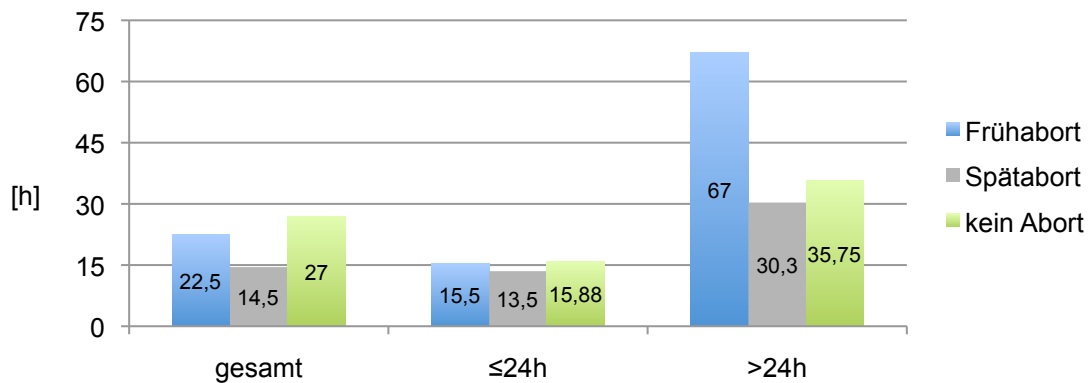


Abb. 49: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Medikamentenumstellung in Stunden [h] nach Frühabort versus Spätabort versus kein Abort

Von den Patientinnen, die anamnestisch einen Spätabort hatten (n=6), haben fünf (83,3%) innerhalb von 24 Stunden entbunden. Auch kam es bei 65% (15 von 23), die einen Frühabort hatten (inkl. Abbrüche bis 14. SSW nach § 218), innerhalb von 24 Stunden zum Partus. Frauen, die kein Abortgeschehen in der Anamnese hatten, haben mit einem Anteil von 42% (21 von 50) innerhalb dieser Zeit entbunden.

Am schnellsten haben Patientinnen, die einen Spätabort in der Anamnese hatten, entbunden ( $p=0,075$ ). Hierbei war die Chance, innerhalb von 24 Stunden zu entbinden, fünf mal so hoch ( $OR=4,9$ ), als wenn kein Abortgeschehen in der Vorgeschichte vorlag. Aber auch bei Patientinnen mit einem Frühabort in der Anamnese verdoppelte sich die Chance, innerhalb dieser Zeit zu entbinden ( $OR=2$ ).

Aus Abbildung 48 (s. o.) ist herauszulesen, dass zwar sehr viele Patientinnen innerhalb von 24 Stunden entbinden (Z. n. Spätabort 83% und Z. n. Frühabort 65%), der Median des Einleitungsintervalls ( $\leq 24h$ ) jedoch ähnliche Werte hatte (Abb. 49). Die Patientinnen mit Z. n. Frühabort, die noch nicht innerhalb der 24 Stunden entbunden haben, haben dann ein sehr langes medianes Einleitungsintervall von 67 Stunden.

### 2.11. Einleitungs-Entbindungs-Intervall der einzelnen Patientinnen

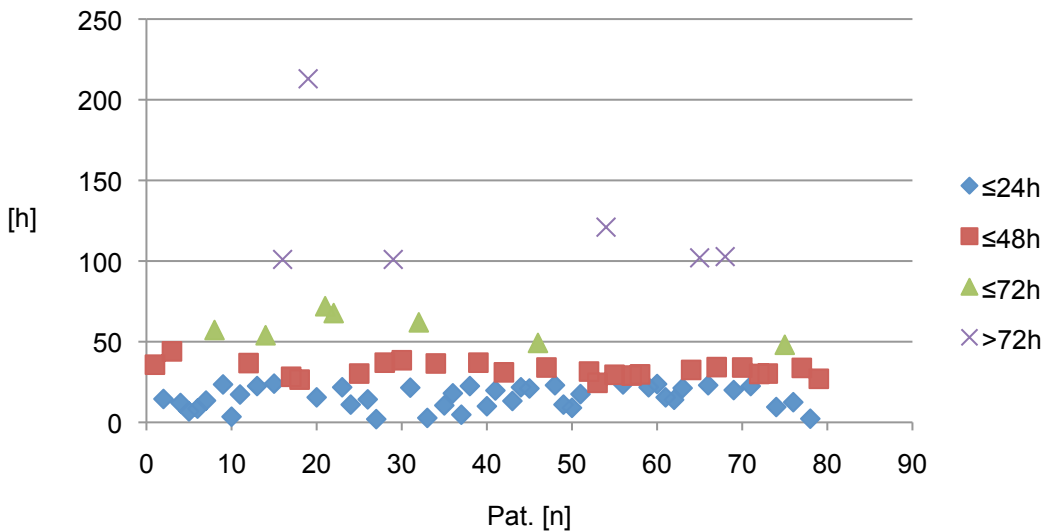


Abb. 50: Streudiagramm Einleitungs-Entbindungs-Intervall

In Abb. 50 dargestellt ist die Verteilung der Einleitungsintervalle jeder Patientin, in Abb. 51 ist die Verteilung der Misoprostolgesamtosis pro Patientin abgebildet.

Das Dosierungsschema war folgendermaßen festgelegt:

- Startdosis von 200µg Misoprostol vaginal am ersten Tag
- am Folgetag 2 x 400µg Misoprostol vaginal innerhalb 24 Stunden mit einem Abstand von mindestens sechs Stunden usw.

### 2.12. Einleitungs-Entbindungs-Intervall in Abhängigkeit von der Misoprostolgesamtosis (für jede Patientin)

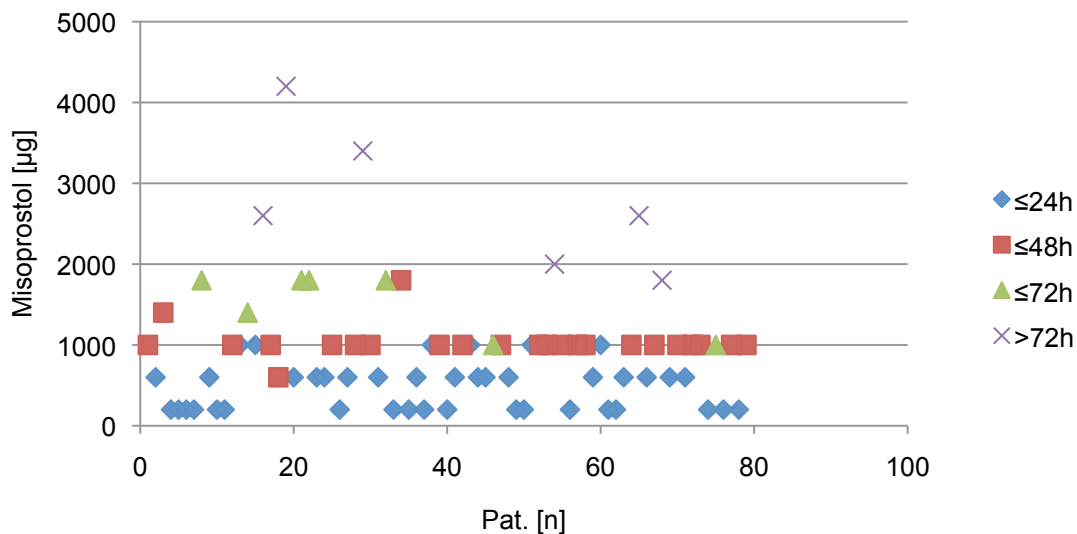


Abb. 51: Streudiagramm Misoprostolgesamtosis [µg] pro Patientin

**2.13. Relative Häufigkeit von erfolgreichen Entbindungen (innerhalb von 24h) im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von anamnestischen und klinischen Parametern, Mittelwert und Median des entsprechenden Einleitungs-Entbindungs-Intervalles**

In der nachfolgenden Tabelle kann man, unterteilt nach Merkmalen wie Alter, Parität, Schwangerschaftswoche etc., die relative Häufigkeit erfolgreicher Entbindungen (definiert als Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Einleitung) im Gesamtkollektiv ablesen. Hinzugefügt sind des Weiteren der Mittelwert und der Median des entsprechenden Einleitung-Entbindungsintervalles.

	Parameter	n	davon Entbindung ≤24h		Entbindungs- Intervall	
			n	%	Mittelwert	Median
<b>Alter</b>	≤30J	45	26	57,8	15,3h	15,5h
	>30J	34	16	47,1	15,5h	15,8h
n=79						
<b>Parität</b>	0P	44	22	50	17,1h	19,9h
	>0P	35	20	57,1	13,5h	14,1h
n=79						
<b>Schwangerschaftswoche</b>	≤16. SSW	17	8	47,1	14,9h	14,0h
	>16. SSW	62	33	53,2	15,5h	16,4h
n=79						
<b>Frühabort in Anamnese</b>	ja	23	15	65,2	15,6h	15,5h
	nein	56	27	48,2	32,5h	27,0h
n=79						
<b>Spätabort in Anamnese</b>	ja	6	5	83,3	12,3h	13,5h
	nein	73	37	50,7	35,5h	29,5h
n=79						
<b>Aktuelles Geburtsgewicht</b>	≤500 g	73	40	54,8	15,5h	15,5h
	>500 g	6	2	33,3	13,5h	13,5h
n=79						
<b>Geburtsgewicht des letzten Kindes*</b>	≤3500 g	26	16	61,5	12,1h	11,75h
	>3500 g	9	4	44,4	18,6h	18,5h
n=35						
<b>Intervall seit letzter Entbindung*</b>	≤2J	18	11	61,1	13,0h	14,3h
	>2J	17	9	52,9	14,1h	13,5h
n=35						
<b>IUFT</b>	ja	17	9	52,9	17,6h	20,4h
	nein	62	33	53,2	15,3h	15,0h
n=79						
<b>PPROM</b>	ja	11	7	63,6	13,7h	13,5h
	nein	68	35	51,5	15,7h	15,5h
n=79						
<b>CRP</b>	neg	63	33	52,4	15,9h	11,75h
	pos	16	9	56,3	13,6h	12,0h
n=79						

\* inkl. Spätaborte

Tab. 10: Relative Häufigkeit von erfolgreichen Entbindungen (innerhalb 24h) im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von anamnestischen und klinischen Parametern, Mittelwert und Median des entsprechenden Entbindungsintervalles

## 2.14. Signifikanztestung stetiger Merkmale, Odds Ratio und Konfidenzintervall

Zur besseren Übersicht ist nachfolgend tabellarisch dargestellt der Median des entsprechenden stetigen Merkmals bei erfolgreicher Entbindung (innerhalb von 24 Stunden) im Vergleich zu Entbindungen über 24 Stunden hinaus. Die Berechnung des Signifikanzniveaus der klinischen Parameter wurde mit dem *Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test* durchgeführt.

	Entbindung ≤24h (n=42)		Entbindung >24h (n=37)		p
	Median	Range	Median	Range	
Alter [J]	29	18-41	31	17-43	0,657
Schwangerschaftswoche [SSW]	19,5	15-34	19	13-28	0,392
Intervall seit letzter Entbindung [J]	2	1-10	3	1-7	1,0
Geburtsgewicht letztes Kind* [g]	3425	2480-4280	3330	2730-4020	0,697
Geburtsgewicht aktuelles Kind [g]	250	35-1835	210	20-820	0,376

\* ohne Spätaborte

Tab.11: Signifikanztestung mit *Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test* für stetige Merkmale

Nachfolgend sind die Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (CI) der entsprechenden o. g. Parameter dargestellt. Da es sich um stetige Merkmale handelt, mussten die Parameter zur Berechnung erst in Gruppen unterteilt werden, damit sie in den Vierfeldertest eingegeben werden konnten.

Alter [J]	Entb. ≤24h [n]	Entb. >24h [n]	Odds ratio (CI)
≤30	26	19	OR=1,5
>30	16	18	(0,57-4,17)
SSW [SSW]			
≤16.	8	9	OR=0,8
>16.	33	29	(0,23-2,59)
Intervall [J]			
≤2	11	7	OR=1,4
>2	9	8	(0,30-6,66)
Gew. letztes Kind [g]			
≤3500	16	10	OR=2,0
>3500	4	5	(0,34-12,11)
Aktuelles Geburtsgewicht [g]			
≤500	40	33	OR=2,4
>500	2	4	(0,35-20,54)

Tab.12: Berechnung der Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (CI) für stetige Merkmale

## 2.15. Signifikanztestung nicht-stetiger Merkmale, Odds Ratio und Konfidenzintervall

Die Konfidenzintervalle erlauben eine Aussage über die Signifikanz der Parameter. Da alle Konfidenzintervalle (auch in der nachfolgenden Tabelle) den Wert 1 enthalten (definitionsgemäß = kein Unterschied), trifft die Aussage zu, dass diese Parameter keinen signifikanten Einfluss auf das Einleitung-Entbindungsintervall ausüben. Dennoch liegen aber deutliche statistische Trends vor, z. B. ist die Chance für Patientinnen, innerhalb von 24 Stunden zu entbinden, fünf mal so hoch (OR=4,9), wenn ein Spätabort in der Anamnese vorliegt. Oder die Chance 2,4fach so hoch, wenn das aktuelle Geburtsgewicht  $\leq 500\text{g}$  war (OR=2,4).

In der letzten Tabelle ist die Verteilung der Häufigkeiten erfolgreicher Entbindungen und Entbindungen über 24 Stunden, das Signifikanzniveau ( $p$ ) (berechnet mit dem *Fisher-Yates exact test mit Mid-p-method*), sowie die Odds ratio (OR) und das Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Hierbei wird in das Kollektiv der Patientinnen mit erfolgreicher Entbindung ( $n=42$ ) und dem Kollektiv der Patientinnen, die nach mehr als 24 Stunden entbunden haben ( $n=37$ ), unterteilt. Diese Verteilung ist die Grundlage für die Berechnung der Häufigkeiten nach Parametern.

		Entb. $\leq 24\text{h}$ ( $n=42$ )		Entb. $>24\text{h}$ ( $n=37$ )		p	OR	CI
		n	%	n	%			
Parität	0P	22	52	22	59	0,269	0,8	0,28-2,01
	>0P	20	48	15	41			
Z. n. Frühabort	ja	15	36	8	22	0,090	2,0	0,66-6,23
	nein	27	64	29	78			
Z. n. Spätabort	ja	5	12	1	3	0,075	4,9	0,51-117,78
	nein	37	88	36	97			
IUFT	ja	9	21	8	22	0,490	1,0	0,30-3,29
	nein	33	79	29	78			
PPROM	ja	7	17	4	11	0,239	1,7	0,38-7,50
	nein	35	83	33	89			
CRP	neg	33	79	30	81	0,603	0,9	0,25-2,93
	pos	9	21	7	19			

Tab.13: Signifikanztestung mit *Fisher-Yates exact test mit Mid-p-method*, Odds Ratio (OR) und Konfidenzintervall (CI)



## **V. Diskussion**

### **1. Beschreibung und Beurteilung patientenbezogener Daten**

Ein Schwangerschaftsabbruch aus mütterlicher Indikation stellt für das betroffene Elternpaar immer eine große psychische Belastungssituation dar. Hinsichtlich der Einleitungsdauer ist es daher von großer Bedeutung, mögliche Einflusskriterien, die eine Prognose über die Dauer der Einleitungszeit abgeben, zu identifizieren und zu berücksichtigen. Daran orientieren sich die Beratung der Patientin und das Einleitungsmanagement.

Vorraussetzung für eine Einleitung aus mütterlicher Indikation ist eine strenge Indikationsstellung. Darüber hinaus ist die Kenntnis von den möglichen Einflusskriterien für eine erfolgreiche Einleitung überaus wichtig (z. B. in Hinblick auf die Aufklärung, mögliche vorhersehbare Komplikationen, Zeitaufwand etc. ). In dieser Arbeit wurde versucht, anamnestische und klinische Parameter zu identifizieren, die einen Einfluss auf die Einleitungsdauer haben.

In der vorliegenden Arbeit war eine erfolgreiche Einleitung definiert als vaginale Entbindung innerhalb von 24 Stunden nach Einleitungsbeginn. Bei der Sichtung der Literatur, die sich mit diesem Thema befasst, wurde auch von vielen anderen Autoren dieser Zeitraum gewählt (z. B. BLANCHETTE 1999, WING 2002/1995, CRANE 2004 etc.). Dabei ist es zunächst unwesentlich, ob es sich um Geburtseinleitungen am Termin oder um Abortinduktionen handelt.

Da es sich im Kollektiv dieser Arbeit um Geburtseinleitungen aus mütterlicher Indikation handelte, wurden die Eingriffe zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführt, d. h. es handelte sich hier nicht um Geburtseinleitungen am Termin. Daher lag in allen Fällen ein unreifer Zervixbefund vor, dieser hat im Vergleich zu Einleitungen am Termin (bei eventuell schon vorgereifter Zervix) primär keinen prognostisch günstigen Einfluss auf die Einleitungsdauer.

57% der Patientinnen dieses Kollektives waren 30 Jahre oder jünger, entsprechend waren 43% über 30 Jahre alt. Das aktuelle Alter der Patientinnen lag zum Zeitpunkt der Betrachtung im Median bei 30 Jahren.

Knapp 56% hatten vorher noch kein Kind geboren, das entspricht 44 Frauen. 35 Frauen (44%) hatten bereits Kinder geboren (incl. Spätaborte), dabei lag der Anteil der zweitgebärenden Patientinnen bei 31,6%.

Von denjenigen Frauen, die schon ein Kind geboren hatten, gaben 74,3% (26 von 35) einen Spontanpartus als Art der letzten Entbindung an, 11,4% (4 von 35) entbanden das letzte Kind per Vakuumextraktion und 14,3% (5 von 35) hatten einen Spätabort in der letzten Schwangerschaft. Anamnestisch wurde keine Forcepsentbindung angegeben. Patientinnen mit Sectio caesarea in der geburtshilffichen Anamnese sind in dieser Arbeit nicht zu finden, da der Zustand nach Sectio eine Kontraindikation für die Geburtseinleitung mit Misoprostol darstellt.

Im Kollektiv der Patientinnen, die schon ein Kind geboren hatten, gaben 17,1% (6 von 35) anamnestisch einen Spätabort an. Bei fünf der Frauen war dies gleichzeitig die Art der letzten Entbindung (14,3%). Der relativ hohe Anteil an Spätaborten als Art der letzten Entbindung kann dadurch begründet sein, dass in diesem Kollektiv insgesamt eine höhere Rate an Pathologien, die ursächlich mit einem erhöhten Spätabortrisiko assoziiert sind, zu finden ist. Diejenigen fünf Patientinnen, die in der letzten Schwangerschaft bereits einen Spätabort hatten, stellten sich jetzt erneut zum Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer Pathologie vor. Daher ist es möglich, dass die Ursache für die Schwangerschaftskomplikationen dieser Frauen wiederholt auftrat, bzw. persistierte (z. B. hohes mütterliches Alter, Konsanguinität etc.), jedoch war dies nicht klar zu demonstrieren (s. nachfolgende Tabelle).

Patientin	1. Abort	Aktuelle Indikation
1. Patientin	20. SSW VACTERL-Assoziation	16. SSW PPROM, Nabelschnurvorfall
2. Patientin	20. SSW Ursache unbekannt	19. SSW PPROM
3. Patientin	23. SSW Arthrogryposis congenita	17. SSW Fetale Akinesie-Sequenz
4. Patientin	25. SSW Ursache unbekannt	17. SSW Gemini, Skelettdysplasie
5. Patientin	18. SSW Ursache unbekannt	34. SSW Unbalancierte Chromosomenaberration (Fetozid)
6. Patientin	19. SSW Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	19. SSW Fetale Skelettanomalie

Tab. 14: Indikationen zur Abortinduktion bei mehrfachen Aborten

Aus der Gruppe der 35 Frauen, die schon Kinder geboren hatten, war das Intervall zur letzten Entbindung bei 51,4% (n=18) weniger als zwei Jahre, dementsprechend lag bei 48,6% (n=17) die letzte Entbindung mehr als zwei Jahre zurück. Die Gewichte der letzten Kinder zeigten eine Normalverteilung, das heißt 83% (25 von 30) dieser Kinder hatten ein Geburtsgewicht zwischen 3000g und 3900g. Ausgenommen waren hier die Spätaborte.

Ebenso zeigte die Schwangerschaftswoche der letzten Entbindung eine Normalverteilung. Hierbei wurden Spätaborte mit berücksichtigt. 86% der Frauen (entspricht 30/35) hatten zwischen der 38. und 41. Schwangerschaftswoche entbunden.

Bei den Indikationen zur Schwangerschaftsbeendigung führten die Chromosomenaberrationen mit 22,8% (18 von 79), gefolgt von Organfehlbildungen mit 21,5% (17 von 79) und intrauterinem Fruchttod mit 16,5% (13 von 79). Insgesamt entsprach das einem Anteil von knapp 64% gemessen an allen Gründen für den Abbruch. Des Weiteren waren Syndrome mit 11,4% zu nennen. Früher vorzeitiger Blasensprung (PPROM), intrauterine Wachstumsrestriktion, ZNS-Fehlbildungen und Hydrops fetalis waren mit jeweils 6,3% vertreten. Zu geringen Anteilen (je 1,3%) waren Infektionen und ein fetofetales Transfusionssyndrom bei einer Zwillingsschwangerschaft angegeben. Differenziert man die Chromosomenaberrationen weiter, lag mit 44,4% (8 von 18) der größte Anteil bei der Trisomie 21, gefolgt von Trisomie 18 mit 11,1%

(2 von 18) und Trisomie 13 mit 5,6% (1 von 18). Sonstige andere Chromosomenaberrationen, z. B. das Turner-Syndrom waren mit 38,9% (7 von 18) angegeben.

Betrachtet man die Indikationen für den Abbruch im Hinblick auf das Patientinnenalter, fiel auf, dass bei den Patientinnen über 30 Jahre eine Chromosomenaberration deutlich häufiger auftrat, als bei den Patientinnen unter 30 Jahren (12 von 34=35,3% vs. 6 von 45=13,3%). In der Graphik von NICOLAIDES (Abb. 67) lässt sich dies ebenfalls nachvollziehen.

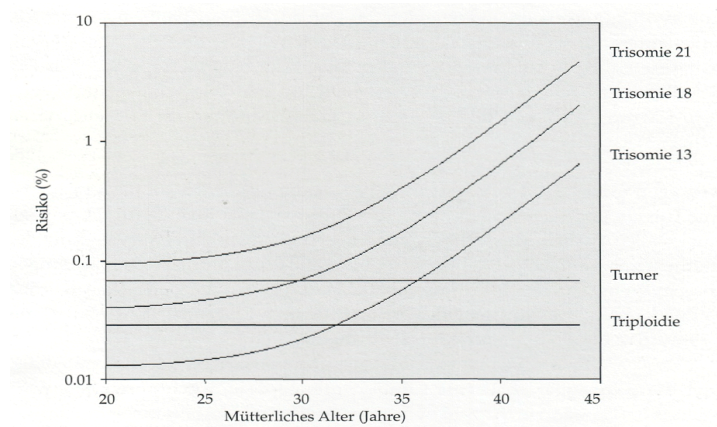


Abb. 52: Risiko einer Chromosomenaberration in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter, NICOLAIDES 1999

Der intrauterine Fruchttod trat fast dreimal so oft bei Frauen unter 30 Jahren auf (10 von 45=22,2% vs. 3 von 34=8,8%), als bei Frauen, die älter waren als 30 Jahre. Ebenfalls fanden sich Organfehlbildungen mehr als doppelt so häufig bei Frauen unter 30 Jahren (13 von 45=28,9% vs. 4 von 34=11,8%).

Zur besseren Darstellung ist die nachfolgende Graphik abgebildet:

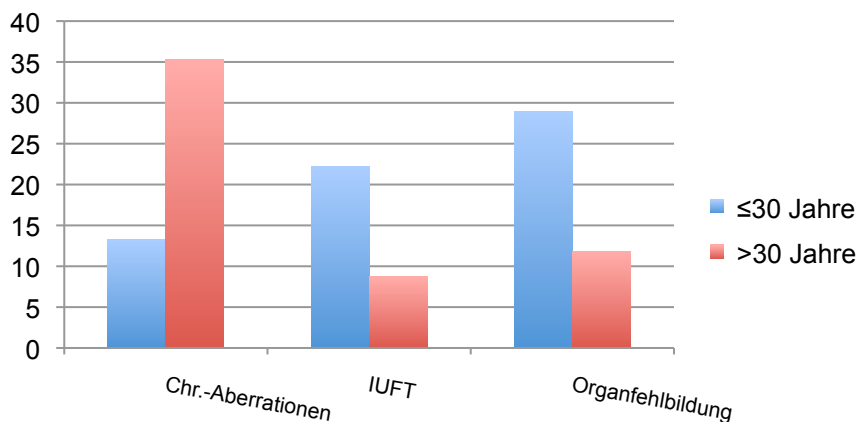


Abb. 53: Indikationen in Hinblick auf das Patientinnenalter

Bei 85% der Frauen gab es nur eine einzige Indikation zur Schwangerschaftsbeendigung. Bei 15% der Schwangerschaftsabbrüche waren Mehrfachindikationen vorhanden, beispielsweise eine Wachstumsrestriktion in Kombination mit frühem vorzeitigem Blasensprung (PPROM), oder Trisomie 21 und intrauteriner Fruchttod. Zur Auswertung der Indikationen wurde diejenige gewählt, die primär zur Abbruchsindikation geführt hat. Auf das Management der Einleitung hatte dies keinen Einfluss.

Bei 95% des Kollektivs handelte es sich um eine Einlingsschwangerschaft, 5% (4 Frauen) waren mit Mehrlingen schwanger.

Die aktuelle Schwangerschaftswoche, in der der Abbruch begonnen wurde, lag zu 38% (30 von 79) zwischen der 18. und der 21. SSW, zu etwa gleichen Anteilen zwischen der 14. und der 17. SSW (27,8%) und der 22. bis zur 25. SSW (26,5%). Zusammenfassend kann man sagen, dass sich 92% (73 von 79) der Frauen zwischen 14. und 25. SSW befanden. 5% der Frauen waren oberhalb der 26. SSW, 2,5% unterhalb der 14. SSW.

Aufgrund der insgesamt frühen Schwangerschaftswochen lag bei 89% (70 von 79) der Frauen das fetale Geburtsgewicht zum Zeitpunkt der aktuellen Entbindung unter 500g. Das Dosierungsschema von Misoprostol im vorliegendem Kollektiv war folgendermaßen festgelegt:

Die Patientinnen erhielten eine Initialgabe (Startdosis) von 200µg Misoprostol vaginal am ersten Tag. Am Folgetag erhielten sie 2 x 400µg Misoprostol vaginal im Abstand von mindestens sechs Stunden. Das entsprach einer Tageshöchstdosis von 800µg Misoprostol vaginal in 24 Stunden. 83,6% der Frauen in diesem Kollektiv haben nach einer Misoprostolgesamtdosis von maximal 1000µg entbunden, das entsprach 66 von 79 Frauen. Differenziert man hier weiter, kommt man zu folgender Verteilung: 24,1% (19 von 79) der Pat. hatten eine Gesamtdosis von 200µg, 22,8% (18 von 79) eine Gesamtdosis von 600µg und 36,7% (29 von 79) eine Gesamtdosis von 1000µg.

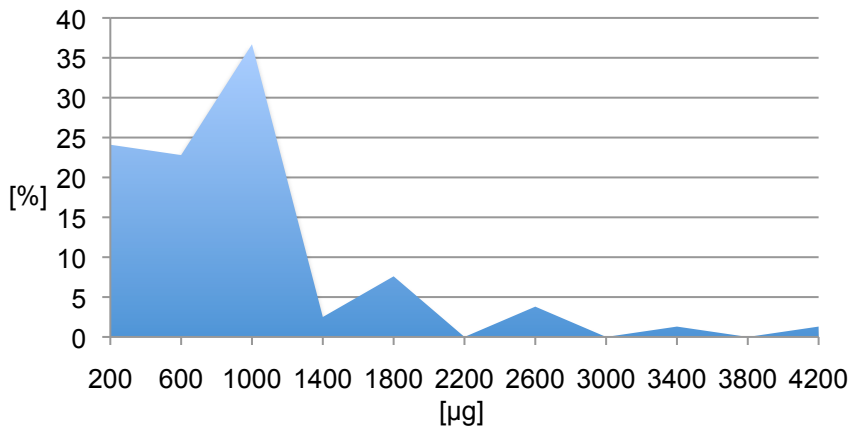


Abb. 54: Anteil der Entbindungen in Abhängigkeit von der Misoprostolgesamtdosis

Bei 6 von 79 Patientinnen (7,6%) wurde im Verlauf der Einleitung auf ein anderes Prostaglandin umgestellt. Die Medikamentenumstellung erfolgte aufgrund eines langen Einleitungsintervalls, der Moment der Umstellung war jedoch kein Fixpunkt, sondern wurde individuell festgelegt. Ein Grund hierfür war beispielsweise der Wunsch der Patientin.

## **2. Komplikationen der Geburtseinleitung mit Misoprostol**

Die Komplikationsrate während der Abortinduktion fiel insgesamt sehr gering aus, zumal die genannten Ereignisse nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit der Medikation stehen müssen. Die schwerwiegendste Einleitungs- bzw. Entbindungskomplikation, die Uterusruptur, ist in dieser Studie nicht aufgetreten. Allerdings wurden Patientinnen mit vorangegangener Sectio, welches das höchste Risiko einer Uterusruptur darstellt, auch nicht in diese Studie aufgenommen. Nach BLANCHETTE, PLAUT und HILL sind im Gegensatz zu Prostaglandin E<sub>2</sub> und Oxytocin erhöhte Raten an Uterusrupturen unter Misoprostolgabe bei Zustand nach Sectio beobachtet worden (BLANCHETTE 1999, PLAUT 1999 und HILL 2000), daher ist Misoprostol im Zustand nach Sectio weiterhin kontraindiziert, insbesondere vor dem Hintergrund des „Off-label-use“.

In dieser Arbeit ist mit 7,6% (6 von 79 Frauen) die intra- oder postpartale Blutung als häufigste Komplikation zu nennen. Diese Patientinnen hatten im Anschluss Hämoglobinwerte von unter 9,5 g/dl (Mittelwert 8,5 g/dl). Allerdings mussten nur bei einer Frau Uterotonika (Oxytocin, Methylergometrin) gegeben werden. Bei keiner der Patientinnen wurde ein Erythrozytenkonzentrat substituiert.

Die Analyse der Komplikation der intra- oder postpartalen Hämorrhagie findet man auch in der Studie von EL-REFAEY. Er gab an, dass 5,5% (13 von 237 Frauen) eine verstärkte Blutung nach Misoprostolgabe aufwiesen, bei 1,7% (4 von 237) kam es zu einer verzögerten Plazentalösung (EL-REFAEY 1997). In dieser Arbeit lag der Anteil an Plazentalösungsstörungen bei 1,3%.

Weitere Autoren haben sich in ihren Studien mit verstärkter Blutung (>500ml) und Plazentalösungsstörung beschäftigt. EDWARDS gibt nach vaginaler Gabe von 400µg Misoprostol alle 6h zur Abortinduktion eine postpartale Rate an Blutungen von 6% (3 von 47) und Plazentalösungsstörungen von 17% (8/47) an (EDWARDS 2005). MANJUNATH beschreibt in seiner Arbeit eine Rate an postpartalen Blutungen von 2,4% (4 von 159) (MANJUNATH 2011). Zusammengefasst sieht dies folgendermaßen aus:

<b>Autoren</b>	<b>verstärkte Blutung</b>	<b>Plazentalösungsstörung</b>
El-Refaey 1997	6%	2%
Edwards 2005	6%	17%
Manjunath 2011	2,5%	nicht untersucht
Eigene Daten	8%	1%

Tab. 15: Blutungen unter Misoprostolgabe

Dass die erhöhte Rate an Blutungen und Plazentalösungsstörungen an der Misoprostolgabe liegt, könnte folgende Studie widerlegen: HOFMEYR beschreibt nach Gabe von 400µg Misoprostol sublingual in der aktiven Plazentaperiode bei 4% (22 von 546) eine erhöhte Rate an verstärkten postpartalen Blutungen (d. h. Blutverlust >500ml) und bei 7,2% (32 von 446) Plazentalösungsstörungen. In der Placebo-Kontrollgruppe waren diese Werte jedoch höher: 6,3% (35 von 553) der Frauen hatten eine verstärkte postpartale Blutung >500ml und 7,3% (33 von 455) Plazentalösungsstörungen (HOFMEYR 2011). Dies könnte belegen, dass nicht die Misoprostolgabe an sich dafür verantwortlich ist, leider findet man in der Studie hierzu keine Stellungnahme. Es müsste in weiteren Studien geklärt werden, ob das Auftreten der Rate an verstärkten Blutungen und Plazentalösungsstörungen mit der Gabe von Misoprostol im kausalen Zusammenhang steht.

Häufig wird in Zusammenhang mit einer Misoprostolgabe Fieber als Nebenwirkung genannt. In dieser Arbeit betrug die Inzidenz von Fieber während der Entbindung 2,5% (2 von 79 Frauen) bei einer Tageshöchstdosis von maximal 800µg und vaginaler Applikation. Zur besseren Veranschaulichung wurden die Studien, die sich ebenfalls damit beschäftigen, tabellarisch zusammengefasst:

<b>Autor</b>	<b>Rate an Fieber</b>	<b>Tageshöchstdosis und Applikationsform</b>
Feldman 2003	22%	1600-2000µg vaginal
Gilles 2004	32%	800µg vaginal
Colón 2005	11,7%	100µg vaginal
Feldmann 2003	50%	2000µg oral
Elati 2009	7,5%	600µg oral
Colón 2005	5,4%	350µg oral
Gohil 2011	16%	400µg oral
Hofmayr 2011	6,6%	400µg sublingual
Eigene Daten	2,5%	800µg vaginal

Tab. 16: Fieber unter Misoprostolgabe

Das kurzzeitige Auftreten von Fieber bzw. subfebrilen Temperaturen nach Misoprostolgabe wird in der Literatur relativ häufig beschrieben. Es handelt sich um einen selbstlimitierenden Effekt, er scheint dosisabhängig zu sein. Wie oben aufgeführt, trat beispielsweise bei einer Tageshöchstdosis von 2000µg oral bei 50% und bei 1600-2000µg vaginal bei 22% der Patientinnen Fieber auf (FELDMAN 2003). Dieser Effekt wird allerdings auch bei Prostaglandin E<sub>2</sub> (Prepidil, Minprostin) beschrieben, die durch das Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke cerebral eine Fieberreaktion auslösen. Im vorliegenden Kollektiv war der Anteil der Patientinnen mit Fieber vergleichsweise gering (n=2). Diese Patientinnen hatten keinen vorzeitigen Blasensprung oder einen anderen nachgewiesenen Fokus, der die erhöhte Temperatur erklären konnte. Zusammenfassend kann man sagen, dass nach Gabe von hohen Dosen Misoprostol eine Fieberreaktion sehr häufig auftritt. Die Applikationsform bzw. Resorption scheint hierbei eine große Rolle zu spielen.



Gastrointestinale Beschwerden nach Misoprostolgabe, die in der Literatur beschrieben werden (z. B. GILLES 2004, LISTER 2005), sind im dargestellten Kollektiv nicht aufgetreten.

### **3. Effektivität der Geburtseinleitung mit Misoprostol**

Zur Einschätzung der Effektivität eines Medikamentes zur Geburtseinleitung wird die Einleitungszeit herangezogen. Die Einleitungszeit ist definiert als Intervall zwischen erster Medikamentengabe und Entbindung. Von einer *erfolgreichen* Einleitung wird in dieser Arbeit gesprochen, wenn zwischen erster Medikamentengabe und vaginaler Entbindung maximal 24 Stunden lagen. Diese Zeitpanne wurde auch von vielen anderen Autoren gewählt (z. B. BLANCHETTE 1999, WING 2002/1995, CRANE 2004 etc.).

Bei Abortinduktionen muss beachtet werden, dass die Einleitung zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft stattfindet, so dass in der Regel noch keine physiologische Muttermundsreifung stattgefunden hat. Dauerte das Einleitungs-Entbindung-Intervall länger als 24 Stunden, handelte es sich definitionsgemäß nicht mehr um eine „erfolgreiche Entbindung“, allerdings wurde erst nach einem Intervall von mehr als 48 Stunden von einem Versagen der Therapie gesprochen. An dieser Stelle musste je nach Verfassung und Motivation der Mutter überlegt und besprochen werden, ob eine Umstellung der Medikation auf ein anderes Prostaglandin (PGE<sub>2</sub>) sinnvoll wäre. Im Kollektiv dieser Arbeit betraf dies 6 von 79 Frauen (entspricht 7,6%).

#### **3.1. Misoprostol im Vergleich zu Prostaglandin E<sub>2</sub>**

Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit der Effektivität von Prostaglandin E<sub>1</sub> (Misoprostol = Cytotec®) zur Geburtseinleitung im Vergleich zu Prostaglandin E<sub>2</sub> (z. B. Dinoproston = Prepidil®, Minprostin®, Propess®). WING zeigte 1995 in zwei Studien, dass Misoprostol effektiver wirkt als Prostaglandin E<sub>2</sub>. Die erste Studie umfasste 275 Probandinnen, 138 Patientinnen davon erhielten 25µg Misoprostol vaginal alle drei Stunden, die Kontrollgruppe (n=137) erhielt 0,5mg PGE<sub>2</sub> (= Dinoproston) intracervical alle 6h. In der Misoprostolgruppe wurden innerhalb 24 Std. 65,5% der Frauen entbunden, in der Dinoprostongruppe 41,4%. Im selben Jahr verglich sie dann in einem Kollektiv von 135 Schwangeren 50µg Misoprostol vaginal

(n=68) alle 3h ebenfalls mit 0,5mg Dinoproston (n=67) intracervical alle 6h. Das Ergebnis war ähnlich, in der Misoprostolgruppe ergaben sich 70,6% vaginale Entbindungen innerhalb von 24 Std. und in der Dinoprostongruppe 47,8% im gleichen Zeitraum (WING DA 1995/1995).

KOLDERUP befasste sich mit der gleichen Thematik. Es wurden 159 Schwangere in die Studie eingeschleust, 81 Frauen erhielten Misoprostol 50µg vaginal alle 4h, 78 Frauen Dinoproston 0,5mg intracervical alle 6h. Das Resultat ergab für die Misoprostolgruppe 77% vaginale Entbindungen innerhalb von 24 Stunden und für die Dinoprostongruppe 52% (KOLDERUP 1999).

Auch das Team um SURBEK verglich Misoprostol mit Dinoproston, allerdings wählten sie den Vergleich mit 3mg PGE<sub>2</sub>-Vaginaltabletten. 50 Probandinnen wurden mit 50µg Misoprostol vaginal initial und alle 6, 24 und 30 Stunden eingeleitet. Die Kontrollgruppe (n=50) mit 3mg PGE<sub>2</sub>-Vaginaltabletten initial und alle 6, 24 und 30 Stunden. Hierbei stellte sich heraus, dass 70% vaginale Entbindungen in der Misoprostolgruppe und 46% in der Kontrollgruppe im Zeitraum von 24 Stunden erfolgten (SURBEK 1997).

Eine weitere Arbeit ist zu erwähnen, hier konnte MANJUNATH 2011 einen kleinen, nicht-signifikanten Vorteil für die Dinoprostongruppe herausarbeiten. Verglichen wurden 25µg Misoprostol vaginal alle 3-6h mit Dinoproston 0,5mg intracervical alle 6h bei insgesamt 320 Patientinnen. In der Misoprostolgruppe kam es innerhalb von 24 Std. bei 82,4% zur vaginalen Entbindung, in der Dinoprostongruppe bei 89,1% der Frauen (89 von 119, entspricht 82,4% vs 106 von 119, entspricht 89,1% p=0,1947, MANJUNATH 2011).

In der Zusammenschau von zahlreichen Studien bezüglich der Wirksamkeit oben genannter Medikamente kann man jedoch von einer größeren Effektivität der vaginalen Misoprostolgabe ausgehen. Die ausgewerteten Daten stimmen mit den Ergebnissen der oben exemplarisch aufgeführten Studien in der Effektivität von Misoprostol überein, wenngleich eine Kontrollgruppe mit einem anderen Prostaglandin nicht herangezogen wurde. Beim Vergleich muss natürlich, wie oben schon erwähnt, berücksichtigt werden, dass in diesem Kollektiv die Einleitungen nicht

am Termin, sondern zu einem früheren Zeitpunkt und bei unreifem Muttermundsbefund stattgefunden haben. Im vorliegendem Kollektiv erhielten 79 Patientinnen eine Initialdosis (=Startdosis) von 200µg Misoprostol vaginal. Am Folgetag 2 x 400µg vaginal im Abstand von mindestens sechs Stunden. Das entspricht einer Tageshöchstdosis von maximal 1000µg am Tag. Die Rate an vaginalen Entbindungen bei diesem Dosierungsschema lag in einem Zeitraum von 24 Stunden bei 53,2%.

### **3.2 Misoprostol: Vergleich verschiedener Regime (Dosis/Applikationsform)**

In einer vergleichbaren Arbeit von EDWARDS ging es ebenfalls um Schwangerschaftsbeendigungen (13.-27. SSW). Hierbei wurden zwei Dosierungen der Misoprostolgabe verglichen. Von insgesamt 147 erhielten 100 Patientinnen 200µg Misoprostol vaginal alle 12 h („low-dose-Gruppe“) und 47 Patientinnen 400µg Misoprostol vaginal alle 6h („high-dose-Gruppe“). Das entspricht Tageshöchtdosen von 400µg versus 1600µg. Hieraus resultierte eine Rate an vaginalen Entbindungen innerhalb 24h von 54% in der „low-dose-Gruppe“ und 81% in der „high-dose-Gruppe“ (EDWARDS 2005).

Da die Studie von EDWARDS unter ähnlichen Voraussetzungen, wie das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv (frühe Schwangerschaftsbeendigungen), stattgefunden hat, bietet sich hier der Vergleich mit unseren Daten an. Im vorliegendem Kollektiv waren dies 53,2% Entbindungen in 24h bei einer Tageshöchstdosis von maximal 1000µg (falls die Patientin drei Gaben erhalten hat) versus 54% in der „low-dose-Gruppe“ der Arbeit von EDWARDS mit einer Tageshöchstdosis von maximal 400µg. In der „high-dose-Gruppe“ haben sogar 81% innerhalb 24 Stunden entbunden.

In der Arbeit von MURCHISON wird ein gleichartiges Patientinnenkollektiv mit ähnlichen Behandlungskriterien dargestellt, sogar bei fast gleicher Dosierung. 41 Probandinnen wurde 800µg Misoprostol vaginal alle 24h verabreicht. Bei 63,4% der Frauen kam es nach einer Gabe zur Entbindung (MURCHISON 2004). LISTER wählte ebenfalls die Gabe von 800µg Misoprostol vaginal als Einmalgabe in 24 Stunden. Eingeschlossen wurden 36 Patientinnen. In diesem Kollektiv haben 83% der Patientinnen innerhalb dieser 24 Stunden entbunden. Ein möglicher Kritikpunkt an

den Studien von LISTER und MURCHISON ist das relativ kleine Kollektiv von n=36 (LISTER 2005) bzw. n=41 (MURCHISON 2004).

Zur besseren Übersicht nachfolgend einige wichtige Studien zur Geburtseinleitung:

Studie	n	Jahr	µg Misopr.	Route	Intervall	max.	Entb. in 24h
Am Termin:							
Wing	135	1995	50	vag	alle 3h	6	71%
Kolderup	159	1999	50	vag	alle 4h	6	77%
Surbek	100	1997	50	vag	6/24/30h	3	70%
Manjunath	320	2011	25	vag	alle 3-6h	8 / 4	82%
Wing	220	1999	25	vag	alle 4h	6	47%
Blanchette	226	1999	25 - 50	vag	alle 4h	6	72%
Colón	204	2005	25	vag	alle 4h	6	84%
Jindal	103	2011	50	vag	alle 4h	6	90%
Jindal	103	2011	50	oral	alle 4h	6	73%
Abortinduktion:							
Edwards	147	2005	200	vag	alle 12h	2	54%
Edwards	147	2005	400	vag	alle 6h	4	81%
Murchison	41	2004	800	vag	alle 24h	1	63%
Lister	36	2005	800	vag	alle 24h	1	83%
Eigene Daten	79	2009	200/400	vag	2 x tägl.	2	53%

Tab. 17: Studien zur Geburtseinleitung mit Misoprostol

Beim Vergleich verschiedener Applikationsformen der Misoprostolgabe sind die vaginale und die orale Gabe von größter Bedeutung. Die rektale Gabe ist der Therapie der atoniebedingten Blutung vorbehalten und eignet sich aufgrund der unangenehmen Applikationsform nur schlecht für die Geburtseinleitung. Die orale Gabe zeichnet sich im Vergleich zur vaginalen Applikation durch eine schnellere und bessere Resorption aus (TANG 2002). Die Wirkungsdauer (Bioverfügbarkeit) ist jedoch kürzer. Die schnellste Resorption, beste Absorption und längste Wirkungsdauer bietet die sublinguale Gabe. Jedoch erhöht dies auch das Nebenwirkungsspektrum. Nach Studienlage kommt es nach vaginaler Gabe innerhalb von 24 Stunden häufiger zur Entbindung als nach oraler Gabe, was am ehesten auf die bessere Bioverfügbarkeit zurückzuführen ist.

JINDAL untersuchte dies in seiner Studie von 2011 bei Geburtseinleitungen am Termin. Verglichen wurde die orale Gabe von 50µg Misoprostol alle vier Stunden mit

der vaginalen Gabe in gleicher Dosierung. Nach vaginaler Gabe haben 90,4% der Patientinnen innerhalb von 24h entbunden, nach oraler Gabe waren es 72,5%.

Nach vaginaler Gabe ist die Höchstkonzentration von Misoprostolsäure im Plasma niedriger als nach oraler Gabe, jedoch sinkt die Konzentration nicht so schnell ab, damit ist die „Fläche unter der Kurve“ größer. Dies erklärt die bessere Bioverfügbarkeit (HO 1997, EL-REFAEY 1995). Die bessere Effektivität sollte vor allem bei Schwangerschaftsbeendigungen genutzt werden, da in diesen Fällen aufgrund des unreifen Muttermundsbefundes per se ein längeres Einleitungsintervall zu erwarten ist. Die oben beschriebenen Studien zeigen, dass die bessere Bioverfügbarkeit nachgewiesenermaßen das Einleitungs-Entbindungs-Intervall verkürzt.

#### **4. Einfluss anamnestischer Parameter auf das Entbindungsintervall**

Ein wichtiger Faktor für die Prädiktion des Intervalls zwischen Einleitungsbeginn und Entbindung ist die Auswertung von möglichen mütterlichen oder fetalen Einflusskriterien. In unserer Studie wurde überprüft, ob mütterliches Alter, Parität, Aborte in der Anamnese, Geburtsgewicht des letzten Kindes oder das Intervall seit der letzten Entbindung Einfluss auf eine erfolgreiche Abortinduktion haben. Eine erfolgreiche Abortinduktion ist in dieser Arbeit definiert als Intervall zwischen Einleitung und Entbindung von maximal 24 Stunden.

Bereits CRANE konnte einen Effekt des mütterlichen Alters auf das Einleitungsintervall nachweisen. Hier wurde gezeigt, dass bei jungen Müttern die Rate an erfolgreichen Einleitungen am Termin signifikant höher ist ( $p=0,013$ ) und das Risiko für eine Entbindung per Sectio caesarea niedriger ( $p=0,0001$ ) als bei älteren Müttern (CRANE 2004,  $n=781$ ). Unsere Daten können dies belegen. 57,8% (26 von 45) der Mütter unter 30 Jahren entbinden innerhalb von 24 Stunden im Vergleich zu 47,1% (16 von 34) der Mütter über 30 Jahren, das mütterliche Alter stellt hier allerdings keinen signifikanten Einfluss dar ( $p=0,657$ ). Bei den Müttern, bei denen es nach 48 Stunden und 72 Stunden zur Entbindung kommt, ist der Anteil der über 30-jährigen höher als der unter 30-jährigen (32,4% versus 28,9% innerhalb von 48 Stunden und 14,7% versus 4,4% innerhalb von 72 Stunden). Auffällig ist allerdings, dass bei einem Einleitungsintervall von über 96 Stunden der Anteil der jüngeren Frauen wieder etwas höher ist (8,9% versus 5,9%), bei allerdings niedriger Fallzahl ( $n=6$ ). Möglicher

Grund könnte sein, dass sehr junge Frauen häufiger erstgebärende Patientinnen sind, was wiederum einen Einfluss auf den Geburtsverlauf ausübt. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine Patientin unter 30 Jahren eine höhere Chance auf eine erfolgreiche Entbindung hat, als eine Patientin über 30 Jahre (OR=1,5 / CI 0,57-4,17).

Die Tatsache, dass eine Patientin vorher schon ein Kind geboren hat (am Termin oder Spätabort bis 16+0 SSW), nimmt einen positiven Einfluss auf das Entbindungsintervall. WING zeigte mit ihren Daten, dass die Parität einen signifikanten Einfluss auf eine erfolgreiche Entbindung hat, dies konnten MBELE bei Geburtseinleitungen am Termin bestätigen (jeweils  $p=0,001$ ). Auch CRANE konnte in einer ähnlichen Arbeit zeigen, dass die Parität ein unabhängiger Einflussfaktor für eine vaginale Entbindung innerhalb von 24 Stunden ist und eine mehrgebärende Patientin eine 9-fach höhere Chance (OR=9,09) auf eine erfolgreiche Entbindung hat (WING 2002, MBELE 2007, CRANE 2004).

Diese Daten spiegeln sich auch in der vorliegenden Auswertung wider. Innerhalb der ersten 24 Stunden entbinden 50% der erstgebärenden Patientinnen im Vergleich zu 57,1% der Mehrgebärenden. Nach Auswertung mittels *Fisher-Yates exact test* hat die Parität jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Einleitungs-Entbindungsintervall unseres Kollektivs ( $p=0,269$ ). Möglicher Grund dafür könnte sein, dass die o. g. Autoren Entbindungen am Termin untersucht haben und damit das Kollektiv nicht gleichzusetzen ist, ein weiterer Grund dafür wäre, dass die Stichprobe des vorliegenden Kollektivs zu klein ist. Jedoch kann man festhalten, dass eine erstgebärende Patientin eine niedrigere Chance auf erfolgreiche Entbindung hat als eine Mehrgebärende (OR=0,8 / CI 0,28-2,01), der Median des Entbindungsintervalls bei erfolgreicher Entbindung liegt bei einer Erstgebärenden bei 20 Stunden und bei einer Mehrgebärenden bei 14 Stunden (s. Tab. 10, Seite 84 ).

Zum Geburtsgewicht des letzten Kindes sowie zum Intervall seit der letzten Entbindung als mögliche Prognosefaktoren finden sich in der Literatur keine Daten. In unserem Kollektiv liegt der Median des Geburtsgewichtes (letztes Kind) bei 3310g. Es sei erwähnt, dass nach Auswertung dieser Daten mehr Patientinnen innerhalb von 24 Stunden entbunden haben, wenn das Geburtsgewicht des letzten Kindes

unterhalb 3500g lag (61,5% vs. 44,4%) ( $p=0,697$ ) und wenn das Intervall zur letzten Entbindung weniger als 2 Jahre betrug (61,1% vs. 52,9%) ( $p=1,0$ ). Hier liegt nach Berechnung mit dem *Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test* jedoch kein Einfluss mit Signifikanz vor. Nach Errechnen der Odds Ratio trifft folgende Aussage zu: die Chance einer Patientin, die das letzte Kind mit einem Geburtsgewicht von  $\leq 3500$ g entbunden hat, auf eine erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden ist doppelt so groß (OR=2,0 / CI 0,34-12,11).

Es wurden die vorliegenden Daten weiter dahingehend ausgewertet, ob ein Zusammenhang zwischen Abortgeschehen in der Anamnese und dem Einleitungs-Entbindungs-Intervall besteht. In der Literatur sind dazu keine Arbeiten zu finden. Von den sechs Frauen, die einen Spätabort in der Anamnese angegeben haben, kam es bei fünf Frauen innerhalb von 24 Stunden zur Entbindung. Das entspricht einem Anteil von 83,3% (5 von 6). Im Gegensatz dazu haben diejenigen Frauen, die keinen Abort hatten, nur zu 45,3% (22 von 50) innerhalb derselben Zeit entbunden. Auch vorangegangene Frühaborte (Abbrüche bis 14. SSW mit eingerechnet) üben einen positiven Einfluss auf das Zeitintervall aus: 65,2% (15 von 23) Frauen entbanden innerhalb 24 Stunden.

Ein klinisch interessanter Aspekt ist an dieser Stelle auch der Vergleich der Mittelwerte und Mediane der Dauer des Einleitungs-Entbindungs-Intervalls. Frauen mit einem Frühabort in der Anamnese, die innerhalb von 24 Stunden entbunden haben, entbanden im Mittel in 15,6 Stunden (Median 15,5h), im Vergleich dazu Frauen ohne Frühabort in der Anamnese in 32,5 Stunden (Median 27h). Frauen mit einem Spätabort in der Anamnese, die innerhalb von 24 Stunden entbunden haben, haben eine mittlere Einleitungsdauer von 12,3 Stunden (Median 13,5h), Frauen ohne Spätabort entbanden innerhalb 35,5 Stunden (Median 29,5h).

Obwohl keine statistische Signifikanz vorliegt, ( $p=0,075$  für den Einfluss eines Spätabortes und  $p=0,09$  für den Frühabort nach *Fisher-Yates exact test*) ist hier trotzdem ein klarer Trend erkennbar, dass vorangegangene Aborte das Einleitungs-Entbindungs-Intervall verkürzen. Naheliegend für die fehlende Signifikanz ist sicherlich, dass die Stichprobe dieser Arbeit zu klein ist. Daher wäre es



wünschenswert, wenn sich auch andere Autoren mit dem Einfluss dieser Parameter in einer größeren Stichprobe auseinandersetzen würden.

Nach Errechnen der Odds Ratio kann dieser statistische Trend bestätigt werden: eine Patientin mit Spätabort in der Anamnese hat eine 5fach höhere Chance auf eine erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden (OR=4,9 / CI 0,51-117,78). Eine Patientin mit Frühabort in der Anamnese hat eine doppelt so hohe Chance auf eine erfolgreiche Entbindung (OR=2,0 / CI 0,66-6,23) als eine Frau ohne Abortanamnese.

### **5. Einfluss klinischer Parameter auf das Entbindungsintervall**

Als Einflussfaktor auf das Entbindungsintervall wurde das aktuelle kindliche Geburtsgewicht herangezogen. Wie schon bereits erwähnt, handelte es sich im Kollektiv dieser Arbeit um frühe Schwangerschaftsbeendigungen. Daher hatten 88,6% (70 von 79) der Feten ein Geburtsgewicht unter 500g, der Median im gesamten Kollektiv liegt bei 240g. In der Literatur sind bezüglich des Einflussfaktors Kindsgewicht nur Arbeiten über Einleitungen am Termin zu finden, daher finden sich keine direkt vergleichbaren Daten.

Die Auswertung der vorliegenden Daten hat folgendes Ergebnis gebracht: 54,8% (40 von 73) der Patientinnen mit einem Geburtsgewicht unter 500g haben innerhalb von 24 Stunden nach Einleitungsbeginn entbunden. Im Gegensatz dazu nur 33,3% (2 von 6) der Frauen mit aktuellem Geburtsgewicht oberhalb 500g. Das bedeutet, dass deutlich mehr Frauen innerhalb 24 Stunden entbinden, wenn das aktuelle Geburtsgewicht unterhalb von 500g liegt. Dies kann nach Berechnung der Odds Ratio genauer festgelegt werden: wenn das aktuelle Geburtsgewicht  $\leq 500g$  ist, hat die Patientin eine 2,4-fach höhere Chance, innerhalb der 24 Stunden zu entbinden (OR=2,4 / CI 0,35-20,54). Somit wird das Intervall zwischen Einleitungsbeginn und Entbindung durch das Geburtsgewicht beeinflusst, allerdings nicht signifikant (Signifikanzniveau bei  $p=0,376$  nach *Wilcoxon-Mann-Whitney Test*).

CRANE untersuchte in ihrer Arbeit den Einfluss von aktuellem Geburtsgewicht auf die Einleitungsdauer und den Geburtsmodus (vaginale Entbindung versus Sectio caesarea) bei termingerechten Einleitungen. Dabei kam es eher zur Entbindung innerhalb von 24 Stunden, wenn das Geburtsgewicht leichter ( $p=0,005$ ) war, die Rate



an vaginalen Entbindungen war dann ebenfalls signifikant höher ( $p=0,0001$ ). Bei schwereren Kindern war die Rate an Entbindungen mittels Sectio caesarea höher ( $p=0,0001$ , CRANE 2004). Hier sollte nicht unerwähnt bleiben, dass eine höhere Rate an Schnittentbindungen auch durch das Geburtsgewicht an sich bedingt sein kann (Stichwort Missverhältnis).

Obwohl das Geburtsgewicht laut dieser Studien einen signifikanten Einfluss auf den Geburtsverlauf nimmt, ist es prädiktiv ein unsicherer Prognosefaktor, da das genaue Geburtsgewicht erst post partum bestimmt werden kann und die präpartalen Gewichtsschätzungen mittels Ultraschall stark untersucherabhängig sind. Abweichungen zum tatsächlichen Geburtsgewicht von bis zu 20% sind möglich, die Varianz zwischen Gewichtsschätzung und tatsächlichem Geburtsgewicht ist ebenfalls stark abhängig vom Schwangerschaftsalter. Sicherlich kann man aber sagen, dass nach Gewichtsschätzung durch einen erfahrenen und geübten Ultraschalldiagnostiker, das sonographisch geschätzte Kindsgewicht einen wichtigen Prognosefaktor für die Einschätzung der Dauer des Einleitungs-Entbindungs-Intervalls darstellt.

Als weiterer Prognosefaktor für das Einleitungs-Entbindungs-Intervall wurde in dieser Arbeit die aktuelle Schwangerschaftswoche betrachtet. Schon WING untersuchte 2002 in einer groß angelegten Studie mit 1373 schwangeren Frauen den Einfluss der aktuellen Schwangerschaftswoche auf das Entbindungsintervall bei Einleitungen um den errechneten Geburtstermin. In dieser Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass das Schwangerschaftsalter einen signifikanten, unabhängigen Prognosefaktor darstellt ( $p<0,003$ ) und die Anzahl der Misoprostolgabe negativ mit dem Schwangerschaftsalter korreliert ( $r=-0,11$  /  $p=0,001$ ), d. h. je älter das Schwangerschaftsalter, desto kürzer war das Einleitungs-Entbindungs-Intervall und damit umso geringer die notwendige Misoprostoldosis für eine erfolgreiche Entbindung innerhalb von 24 Stunden. Das Ergebnis der vorliegenden Datenanalyse konnte ähnliches zeigen.

Frauen, deren Schwangerschaft maximal 16 Wochen alt war, haben zu 47,1% (8 von 17) innerhalb von 24 Stunden entbunden. Frauen oberhalb der 16. Schwangerschaftswoche dagegen zu 53,2% (33 von 62) im gleichen Zeitraum. Mit anderen

Worten hatte eine Patientin, die weniger als 16 Wochen schwanger war, eine niedrigere Chance auf eine erfolgreiche Entbindung als eine Frau, die länger als 16 Wochen schwanger ist (OR=0,8 / CI 0,23-2,59). Im Gegensatz zu der o. g. Studie konnte hier allerdings keine Signifikanz für den Prognosefaktor SSW nachgewiesen werden ( $p=0,392$  im *Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test*). An dieser Stelle soll noch mal auf die unterschiedlichen Kollektive hingewiesen werden, dass nämlich die Studie von WING sich auf Einleitungen zum Zeitpunkt um den errechneten Entbindungstermin bezogen hat, in der vorliegenden Studie lag der Median der aktuellen Schwangerschaftswoche bei 19 Schwangerschaftswochen, also im II. Trimenon.

In der Literatur sind nach ausgiebiger Recherche nur drei Studien zu finden, in denen sich die Autoren mit Abortinduktionen beschäftigten, die vom Studiendesign her mit dieser Arbeit vergleichbar sind (s. Tabelle 17, S. 94): EDWARDS 2005, MURCHISON 2004 UND LISTER 2005). Daher können die eigenen Daten meist nur mit Studien verglichen werden, die ein anderes Kollektiv beinhalteten (Einleitungen in Terminnähe).

Zum Einflussfaktor lebender Fetus (nonIUFT) versus intrauteriner Fruchttod (IUFT) in Hinblick auf das Einleitungsintervall findet sich nur eine Arbeit (EDWARDS 2005), in der dieser Einfluss überprüft wurde. In 51% der Fälle entbanden Patientinnen mit lebendem Fetus innerhalb von 24 Stunden (43 von 85). Patientinnen mit IUFT entbanden im gleichen Zeitraum zu 73% (11 von 15,  $p=0,16$  im *Fisher exact test*). Hier liegt ein statistischer Trend vor, jedoch kein signifikanter Einfluss. Nach Auswertung der Daten ist ebenfalls kein signifikanter Einfluss auf das Entbindungsintervall zwischen den Gruppen zu erkennen. Innerhalb 24 Stunden entbanden aus der Gruppe der Frauen mit lebendem Fetus 53,2% (33 von 62) und aus der Gruppe mit IUFT 52,9% (9 von 17). Das Signifikanzniveau lag bei  $p=0,49$ . Die Odds Ratio hat den Wert 1, das heißt, es gab keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nach Auswertung der vorliegenden Daten gab es keinen Einfluss auf das Einleitungsintervall, wenn der Fetus bereits intrauterin verstorben war.

Abschließend wurden die Auswirkungen eines frühen vorzeitigen Blasensprungs (PPROM) versus intaktem Eihautstatus (nonPPROM) und der Einfluss erhöhter

Entzündungsparameter (CRP) versus nicht erhöhtem CRP auf das Einleitungsintervall untersucht. Vergleichende Daten aus der Literatur liegen nur aus einer Studie vor (MBELE 2007) und zwar bezüglich des Einflusses eines vorzeitigen Blasensprungs, allerdings bei Einleitungen am Termin. In dieser Arbeit konnte dem Blasensprung als unabhängigem Vorhersagefaktor eine hohe Signifikanz zugeschrieben werden ( $p=0,001$ ). In der vorliegenden Arbeit gab es ebenfalls mehr erfolgreiche Entbindungen (innerhalb 24h) bei Vorliegen eines Blasensprungs im Gegensatz zu intakten Eihäuten (63,6%, entspricht 7 von 11 versus 51,5%, entspricht 35 von 68,  $p=0,239$ ). Der Median des Einleitungsintervalls ist in diesem Zeitraum bei Vorliegen eines Blasensprungs um 2 Stunden kürzer (13,5h versus 15,5h). Bei Vorliegen eines vorzeitigen Blasensprungs hatte die Patientin eine 1,7-fach höhere Chance auf erfolgreiche Entbindung ( $OR=1,7$  /  $CI$  0,38-7,50) als ohne.

Ebenso verkürzt sich das Einleitungsintervall bei erhöhten Entzündungsparametern im Vergleich zu nicht erhöhtem CRP (56,25%, entspricht 9 von 16 versus 52,4%, entspricht 33 von 63,  $p=0,603$ ). Der Median bei erfolgreicher Entbindung liegt bei positivem CRP bei 12 Stunden und bei nicht erhöhtem CRP bei 15,5 Stunden. Bei nicht erhöhtem CRP hatte die Patientin eine etwas niedrigere Chance auf eine erfolgreiche Einleitung ( $OR=0,9$  /  $CI$  0,25-2,93). Nach statistischer Berechnung wiesen diese beiden Einflussfaktoren in unserem Kollektiv jedoch keine Signifikanz auf.

## **6. Wie schnell sollte es zur Entbindung kommen?**

Eine erfolgreiche Entbindung ist in der vorliegenden Arbeit als Entbindung innerhalb von 24 Stunden definiert. Folgende Aspekte haben dazu geführt, dass diese konkrete Zeitspanne festgelegt wurde.

Allem voran, zum Verständnis der Hintergründe, sollte die psychologische Situation der Patientin betrachtet werden. Die Patientin ist (zumeist gewollt) schwanger und befindet sich nun in der Situation, dass diese, von ihr gewünschte Schwangerschaft, abgebrochen werden soll. Die Gründe dafür sind vielfältig, allen gemein ist die Ausgangssituation, dass es der Mutter im Hinblick auf ihr gegenwärtiges und zukünftiges Leben nicht zuzumuten ist, die Schwangerschaft weiter auszutragen, da ansonsten eine schwerwiegende körperliche oder seelische Beeinträchtigung

eintreten könnte. Dieser Sachverhalt wurde im Vorfeld in einem fachlichen Beratungsgespräch besprochen, evaluiert und in einem Gutachten attestiert und ist die Grundvoraussetzung, dass der Abbruch strafrechtlich nicht geahndet wird.

Trotz der formal korrekten Voraussetzungen befindet sich die Patientin verständlicherweise in einer emotionalen Ausnahmesituation, die umso ausgeprägter sein kann, je stärker der Kinderwunsch ausgeprägt ist, bzw. je länger er schon besteht und je mehr Aufwand dafür betrieben wurde (insbesondere assistierte reproduktionsmedizinische Techniken, gerade bei älteren Frauen zunehmend, die wiederum ein erhöhtes Risiko beispielsweise für eine chromosomale Aberration haben). Daher könnte ein sehr langer Einleitungsprozess eine zusätzliche psychische Belastung für die Patientin darstellen.

Daher erscheint ein Zeitintervall von 24 Stunden, nachdem die Patientin alleine durch die gesetzliche Bestimmung der Beratungsregelung schon drei Tage vom Beratungsgespräch bis zum Beginn des Abbruchs verstreichen lassen muss, angemessen. Auch angemessen in dem Sinne, dass genug Zeit zum Abschiednehmen gegeben ist. Unter Umständen könnte eine überschnelle Entbindung eine Traumatisierung der Patientin bewirken, da dem Prozess der Realisierung und des sich Lösens nicht genug Zeit eingeräumt wird.

Die festgelegte Zeitspanne von 24 Stunden kann auch ein medizinisch-ökonomisches Arbeiten im Krankenhaus berücksichtigen, was heutzutage nicht selten Einfluss auf medizinische Entscheidungen und Behandlungsabläufe hat und womit sich Ärzte zunehmend beschäftigen müssen oder deren Handlungsrahmen sogar einengen kann.

Seit im Jahre 2004 die Fallpauschalenvergütung eingeführt wurde, werden für bestimmte Diagnosen, Nebendiagnosen und Prozeduren von den Krankenhäusern ein festgelegter Betrag bei den Kostenträgern abgerechnet. Im Rahmen dieser Umstellung des Abrechnungssystems wurde auch der Begriff der Verweildauer eingeführt. Bei der Abrechnung nach Fallpauschalen steigen für eine Klinik bei gleichem Erlös die Kosten umso mehr, je länger der Patient im Krankenhaus verweilt. Daher besteht ein wirtschaftlicher Anreiz, Patienten so früh wie medizinisch

vertretbar nach Hause oder in die ambulante Weiterbetreuung zu entlassen. Dabei sollten untere, mittlere und obere Grenzverweildauer beachtet werden.

In unserem Beispiel der Schwangerschaftsbeendigung liegt die mittlere Grenzverweildauer bei 2,5 Tagen. Die untere Grenzverweildauer bei einem Tag (24 Stunden) und die obere Grenzverweildauer bei 5 Tagen. Das heißt, wirtschaftliches Arbeiten erreicht man bei dieser Diagnose und Prozedur durch einen Aufenthalt zwischen 24 Stunden und 5 Tagen. Der optimale Zeitraum ist die mittlere Grenzverweildauer, hier 2,5 Tage oder 60 Stunden. Wenn die Patientin also innerhalb von 24 Stunden entbindet, danach die instrumentelle Nachtastung durchgeführt und sie zur postoperativen Beobachtung noch bis zum nächsten Tag stationär weitergeführt wird, überschreitet dieser Zeitraum nicht die mittlere Grenzverweildauer.

Herausgestellt werden sollte an dieser Stelle, dass die durchschnittlichen Einleitungs-Entbindungs-Zeiten des hier vorgestellten Kollektivs den Zwängen, die durch das DRG-System vorgegeben werden, durchaus entgegenkommen. Die medizinisch-ökonomischen Gründe haben aber bei der Definition der 24 Stunden weniger Gewichtung als die medizinisch-psychologischen Aspekte.

### **7. Einfluss der Ergebnisse auf die Patientenberatung**

Die Ergebnisse der vorliegenden Auswertung helfen dem Geburtshelfer bei der Beratung und Aufklärung der Patientinnen, die sich zum Schwangerschaftsabbruch vorstellen. Die Analyse der klinischen und anamnestischen Parameter zeigt einen nachweisbaren Einfluss auf das Einleitungs-Entbindungs-Intervall, der nicht signifikant, aber dennoch in der Tendenz darstellbar ist.

Daher könnte alleine durch eine ausführliche Anamnese und Zusammenstellung der ausgewählten Parameter für die jeweilige Patientin eine vorsichtige Vorhersage im Hinblick auf das Zeitintervall geäußert werden. Sollte die Patientin Fragen in Bezug auf die Einleitungsdauer stellen, könnten diese aufgrund der Auswertung präziser beantwortet werden. Ebenfalls könnte eine Patientin vorsichtig darauf vorbereitet werden, dass durch die Kombination der bei ihr vorliegenden anamnestischen Parameter, eher mit einem längeren Einleitungs-Intervall zu rechnen ist. Somit kann

der Patientin eine realistische Erwartung an den Behandlungsverlauf gegeben werden.

Durch die vorliegende Datenanalyse kann der Geburtshelfer die betreffende Patientin genauer und ausführlicher beraten, ihr gegebenenfalls Ängste hinsichtlich des Einleitungsprozesses nehmen oder zumindest verringern und eine vorsichtige Aussage bezüglich des zeitlichen Verlaufs äußern. Gleichwohl muss der Patientin auch klargemacht werden, dass aufgrund der hohen Variabilität der Verläufe, der komplexen und nicht abschließend geklärten Einflussfaktoren und der daraus resultierenden, nicht eindeutigen Datenlage eine Verlässlichkeit der Abschätzung der Einleitungsdauer nicht gewährleistet bzw. eingefordert werden kann.

## **8. Schlussfolgerungen**

Die Analyse der erhobenen Daten zeigt einen gewissen Einfluss anamnestischer und klinischer Parameter auf das Einleitungs-Entbindungs-Intervall. Nach Auswertung der Daten und Prüfung auf Signifikanz für diese Parameter mit ausgewählten statistischen Testverfahren konnte ein signifikanter Einfluss dieser Parameter nicht gezeigt werden. Ursächlich hierfür könnte die limitierte Stichprobe von 79 Patientinnen sein. Ein weiterer Grund für die Diskrepanz zu anderen Studien, die mehrfach einen signifikanten Einfluss derselben Parameter nachweisen konnten, ist am ehesten darin begründet, dass in diesen erwähnten Studien andere Studienkollektive zugrunde lagen. Es handelte sich hierbei in den allermeisten Fällen um Geburtseinleitungen in der Nähe des errechneten Geburtstermins. Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse mit den drei Studien, deren Autoren sich ebenfalls mit Abortinduktionen befasst haben so ist festzustellen, dass auch in diesen Studien kein signifikanter Einfluss der ausgewählten Parameter nachgewiesen werden konnte. Erwähnt werden muss außerdem, dass das Kollektiv der Abortinduktionen insbesondere im II. Trimenon extrem heterogen ist, sowohl was den Zeitpunkt des Abbruchs in der Schwangerschaft betrifft, als auch die zum Abbruch führende Indikation, so dass nicht nur die klinischen und anamnestischen Daten stark variieren, sondern auch die jeweiligen Grundvoraussetzungen der Behandlungen. Einige ausgewählte Parameter der vorliegenden Daten (Aborte in der Anamnese, Geburtsgewicht des letzten Kindes, Intervall seit der letzten Entbindung,

IUFT/nonIUFT, CRP-/CRP+) sind in den drei erwähnten Studien gar nicht untersucht worden, sodass an dieser Stelle keine Vergleiche gezogen werden können.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass anamnestische und klinische Parameter herausgearbeitet werden konnten, die einen Einfluss auf das Einleitungs-Entbindungs-Intervall auszuüben scheinen. Das Wissen über deren Einfluss hilft dem betreuenden Geburtshelfer bei der Beratung der Patientin. In größer angelegten Studien könnte geklärt werden, ob und welche der hier diskutierten Parameter einen signifikanten Einfluss auf das Einleitungs-Entbindungs-Intervall aufweisen, um so die Vorhersage der Einleitungsdauer für jede einzelne Patientin zu präzisieren, und um letztlich ihre Ängste betreffend der Schwangerschaftsbeendigung reduzieren zu können.

## VI. Literaturverzeichnis

1. **ASHOK PW, PENNEY GC, FLETT GM (1998):** An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 13: 2962-2965
2. **BENBOW U, BRICKERHOFF CE (1997):** The Ap-1 site and MMP gene regulation: What is all the fuss about? *Matrix Biol* 15: 519-526
3. **BISHOP EH (1964):** Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 24: 266-268
4. **BLANCHETTE HA, NAYAK S, ERASMUS S (1999):** Comparison of the safety and efficacy of intravaginal Misoprostol (prostaglandine E<sub>1</sub>) with those of dinoprostone (prostaglandine E<sub>2</sub>) for cervical ripening and induction of labor in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 180: 155-1559
5. **CHONG YS, CHUA S, EL-REFAEY H (2001):** Postpartum intrauterine pressure studies of the uterotonic effect of oral Misoprostol and intramuscular syntometrine. *Br J Obstet Gynaecol* 108: 41-47
6. **COLÓN I, CLAWSON K, HUNTER K (2005):** Prospective randomized clinical trial of cervical ripening with stepwise oral misoprostol vs vaginal misoprostol. *Am J Obst Gynecol* 192: 747-52
7. **CRANE JMG, DELANEY T, BUTT KD (2004):** Predictors of successful labor induction with oral or vaginal misoprostol. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 15: 319-323
8. **DÜRING P (2004):** Fehlbildungen: Diagnostik und Management. In: Schneider, H, Husslein, P, Schneider, KTM. Die Geburtshilfe, 2. Auflage, 136-158
9. **DODD JM, CROWTHER A, ROBINSON JS (2006):** Oral misoprostol for induction of labour at term: randomised controlled trial. *BMJ* 332: 509-511
10. **EDWARDS RK, SIMS SM (2005):** Outcomes of second-trimester pregnancy terminations with misoprostol: Comparing two regimens. *Am J Obstet Gynecol* 193: 544-550



- 11. EGARTER CH, HUSSLEIN, P (1992):** Biochemistry of myometrial contractility. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 6: 755-769
- 12. ELATI A, WEEKS AD (2009):** The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *Br J Obstet Gynaecol* 116: 61-69
- 13. EL MARADNY E (1996):** Biochemical changes in the cervical tissue of rabbit induced by interleukin-8, interleukin-1 beta, dehydroepian drosterone sulphate and prostaglandine E<sub>2</sub>: A comperative study. *Hum Reprod* 11: 1099-1104
- 14. EL-REFAEY H, RAJASEKAR D, ABDALLA M, CALDER L, TEMPLETON A (1995):** Induction of abortion with mifepriston oral or vaginal Misoprostol. *N Eng J Med* 332: 983-987
- 15. EL-REFAEY H, O'BRIEN P, MORAFWA W (1997):** Use of oral misoprostol in the prevention of postpartum haemorrhage. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 336-339
- 16. FELDMAN DM, BORGIDA AF, RODIS JF (2003):** A randomized comparison of two regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 189: 710-713
- 17. FUCHS AR, FUCHS F, HUSSLEIN, P, SOLOFF, MS, FERNSTROM MJ (1982):** Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 215: 1396-1398
- 18. FUCHS AR, PERIYASAMI S, ALEXANDROVA, M (1983):** Correlation between oxytocin receptor concentration and responsiveness to oxytocin in pregnant rat myometrium: Effects of ovarian steroids. *Endocrinology* 113: 742-749
- 19. FUCHS AR, FUCHS F, HUSSLEIN P (1984):** Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 150: 734-741
- 20. GARFIELD RE, HAYASHI, RH (1981):** Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 140: 254-260
- 21. GARRIS RE, KIRKWOOD CF (1989):** Misoprostol: a prostaglandine E<sub>1</sub> analogue. *Clin Pharm* 9: 627-644

- 22. GILLES JM, CREININ MD, BARNHART K (2004):** A randomized trial of saline solution-moistened misoprostol versus dry misoprostol for first-trimester pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 190: 389-94
- 23. GOHIL JT, BEENU T (2011):** A study to compare the efficacy of misoprostol, oxytocin, methyl-ergometrine and ergometrine-oxytocin in reducing blood loss in active management of 3<sup>rd</sup> stage of labor. *J Obstet Gynecol of India*: 408-412
- 24. HILL DA, CHEZ RA, QUINLAN J (2000):** Uterine rupture and dehiscence associated with intravaginal Misoprostol cervical ripening. *J Reprod Med* 45: 823-826
- 25. HO PC, NGAI SW, LIU KL, WONG GC, LEE SW (1997):** Vaginal Misoprostol compared with oral Misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *Obstet Gynecol* 90: 735-738
- 26. HOFMEYR GJ, FAWOLE B, MUGERWA K (2011):** Administration of 400 µg of misoprostol to augment routine active management of the third stage of labor. *Int J Gynecol Obstet* 112: 98-102
- 27. HUSSLEIN P (1984):** Die Bedeutung von Oxytocin und Prostaglandinen für den Geburtsmechanismus beim Menschen. *Klinische Wochenschrift* 96: 155-172
- 28. HUSSLEIN P (1990):** Physiologische Grundlagen der Wehentätigkeit und Methoden der Geburtseinleitung. In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe Band 7/1, Künzel, W, Wulf, KH (Hrsg.), Urban & Schwarzenberg München, Wien, Baltimore: 43-66
- 29. HUSSLEIN P, EGARTER C (2000):** Geburtseinleitung. In: Schneider H, Husslein P, Schneider, KTM. Die Geburtshilfe: 665, Thieme Verlag
- 30. IRION O, PEDRAZZOLI J, MERMILLOD B (1998):** A Randomized Trial Comparing Vaginal and Cervical Prostaglandin Gel for Cervical Ripening and Labor Induction. *Obstet Gynecol* 91: 65-71
- 31. ITO (1988):** Spontaneous production of interleukin-1-like factors from pregnant rabbit uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 159: 261-265

- 32. JANIS RA, BARANY K, SARMIENTO JG (1981):** Association between myosin light chain phosphorylation and contraction of rat uterine smooth muscle. *Molec Physiol* 1: 3-5
- 33. JINDAL P, AVASTHI K, KAUR M (2011):** A comparison of vaginal vs. Oral misoprostol for induction of labor – double blind randomized trial. *J Obstet Gynecol of India* 61: 538-542
- 34. JUNQUEIRA LC, ZUGAIB M, MONTES GS, TOLEDO OM, KRISZTAN RM, SHIGIHARA KM (1980):** Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic poly-morphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am J Obstet Gynecol* 138: 273-281
- 35. KEMP B, WINKLER M, RATH W (2000):** Induction of labor by prostaglandine E<sub>2</sub> in relation to the Bishop score. *Int J Gynaecol Obstet* 71: 13-17
- 36. KENTENICH H, VETTER K, DIEDRICH K (2009):** Was ändert sich beim Abbruch aus medizinischer Indikation? *Frauenarzt* 50: 936-944
- 37. KOLDERUP L, MCLEAN L, GRULLON K (1999):** Misoprostol is more efficacious for labor induction than prostaglandine E<sub>2</sub>, but is it associated with more risk? *Am J Obstet Gynecol* 180: 1543-1550
- 38. LENGYEL E, PILDNER VON STEINBURG S (2001):** Physiologie der Zervixreifung. *Der Gynäkologe* 34: 708-714
- 39. LEPPERT P, KOKENYESI R, KLEMENICH C, FISCHER J (2000):** Further evidence of a decorin-collagen interaction in the disruption of cervical collagen fibers during rat gestation. *Am J Obstet Gynecol* 182: 805-812
- 40. LISTER MS, SHAFFER LET, BELL JG (2005):** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vaginal misoprostol for management of early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol* 193: 1338-43
- 41. LUKOSCHUS H, NIERHAUS M, VETTER K (2003):** Misoprostol in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Frauenarzt* 44: 154-162

- 42. MACKENZIE LW, GARFIELD RE (1985):** Hormonal control of gap junctions in the myometrium. *Am J Physiol* 248: 296-308
- 43. MANJUNATH AP, SHIVARUDRAIAH G (2011):** A randomized controlled trial comparing low dose vaginal misoprostol and dinoprostone gel for labor induction. *J Obstet Gynecol of India*: 153-160
- 44. MBELE AM, MAKIN JD, PATTINSON RC (2007):** Can the outcome of induction of labour with oral misoprostol be predicted? *South African Medical Journal (SAMJ)* 97: 289-292
- 45. MURCHISON A, DUFF P (2004):** Misoprostol for uterine evacuation in patients with early pregnancy failures. *Am J Obstet Gynecol* 190: 1445-1446
- 46. NICOLAIDES KH, SEBIRE NJ, SNIJDERS RJM (1999):** Die Ultraschalluntersuchung der 11.-14. Schwangerschaftswoche. Diagnostik fetaler Fehlbildungen. *Parthenon Publishing* 1999, deutsche Auflage 2000, Editoriale BIOS s. a. s., Cosenza, Seite 9
- 47. NGAI SW, CHAN YM, LIU KL (1997):** Oral Misoprostol for cervical priming in non-pregnant women. *Hum Reprod* 12: 2373-2375
- 48. O'BRIEN P, EL-REFAEY H, GORDON A (1998):** Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum haemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 92: 212-214
- 49. PILDNER VON STEINBURG, S (2004):** Zervixinsuffizienz in Schneider H, Husslein P, Schneider KTM. *Die Geburtshilfe*, Auflage 2004, Thieme Verlag
- 50. PLAUT MM, SCHWARTZ ML, LUBARSKY SL (1999):** Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1535-1542
- 51. RATH W, KEMP B, HEYL W (1999):** Prostaglandin-E<sub>2</sub>-Vaginalgel versus Intrazervikalgel und Vaginaltablette in Abhängigkeit vom Zervixstatus – Ergebnisse einer prospektiven randomisierten Multizenterstudie zur Geburtseinleitung. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 59: 323-329

- 52. SANCHEZ-RAMOS L, KAUNITZ AM, DEL VALLE GO (1993):** Labor induction with the prostaglandine E<sub>1</sub>-analogue Misoprostol versus oxytocin: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 81: 332–336
- 53. SCHNEIDER KTM, LUFTNER D, RATH W (1996):** Geburtseinleitung mit Prostaglandinen – Nutzen und Risiken. In: Rath, W. Fortschritte in der Medikamentösen Geburtseinleitung 2: 63-83, Thieme Verlag
- 54. SELO-OJEME DO, AYIDA GA (2002):** Uterin rupture after a single vaginal 2 mg prostaglandine gel application in a primiparous woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 101: 87-88
- 55. SOLOFF MS (1988):** The role of oxytocin in the initiation of labor and oxytocin-prostaglandine interactions. In: McNellis, D, Challis, JRG, MacDonald (Hrsg.) The onset of labor. *Perinatology Press, Ithaca*: 87-110
- 56. SPIEGEL Y (1973):** Der Prozess des Trauerns, Analyse und Beratung, Gütersloh 1972
- 57. STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN (2012),** Statistik der Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland
- 58. SURBEK D, BOESINGER H, HOESLI I. (1997):** A double-blind comparison of the safety and efficacy intravaginal misoprostol and prostaglandine E<sub>2</sub> to induce labor. *Am J Obstst Gynecol* 177: 1018-23
- 59. TANG OS, SCHWEER H, SEYBERTH HW, LEE SWH, Ho PC (2002):** Pharmacokinetics of different routes of Misoprostol. *Hum Reprod* 17: 132-36
- 60. TANG OS, GEMZELL-DANIELSSON K, Ho PC (2007):** Misoprostol: Pharmacokinetic profile, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynaecol Obstet* 99: 160-167
- 61. THOMSON AJ, TELFER JF, YOUNG A. (1999):** Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: Further evidence that labour is in an inflammatory process. *Hum Reprod* 14: 229-236

- 62. WANG H, STJERNHOLM Y, EKMAN G (2001):** Different regulation of oestrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in the human cervix at term pregnancy. *Hum Reprod* 7: 293-300
- 63. WING DA, RAHALL A, JONES MM (1995):** Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 172: 1811-1816
- 64. WING DA, JONES MM, RAHALL A (1995):** A comparison of misoprostol and prostaglandine E<sub>2</sub> gel for preinduction cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 172: 1804-1810
- 65. WING DA, ORTIZ-OMPHROY G, PAUL RH (1997):** A comparison of intermittent vaginal administration of misoprostol with continuous dinoprostone for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 177: 612-618
- 66. WING DA, HAM D, PAUL RH (1999):** A comparison of orally administered misoprostol with vaginally administered misoprostol for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 180: 1155-1160
- 67. WING DA, TRAN S, MD, PAUL RH (2002):** Factors affecting the likelihood of successful induction after intravaginal misoprostol application for cervical ripening and labor induction. *Am J Obstet Gynecol* 186: 1237-1243
- 68. WINKLER M, RATH W (2001):** Zervixreifung und Muttermunderöffnung - Ein molekularer Vorgang. *Gynäkologe* 34: 510-520
- 69. WONG KS, NGAI CS, WONG AY (1998):** Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of 2<sup>nd</sup> trimester pregnancy. A randomized trial. *Contraception* 58: 207-210
- 70. WWW.ACOG.ORG/FROM\_HOME/PUBLICATIONS/PRESS\_RELEASES/NR10-27-00.HTM**
- 71. WWW.MISOPROSTOL.ORG**
- 72. WWW.DGGG.DE:** Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Off-label-use

**73. ZIEGLER A, BALTZER J (1997):** Wehenhemmende Medikamente. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 57: 647-657

**74. ZIEMANN M, FONG SK, BENOWITZ NL (1997):** Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol* 90: 88-92

## VII. Anhang

### 1. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Wirkung der Prostaglandine auf Myometrium und Zervix uteri.....	26
Abb. 2: Strukturformel Misoprostol.....	38
Abb. 3: Plasmakonzentration von Misoprosolsäure.....	38
Abb. 4: Aktuelles Alter.....	49
Abb. 5: Verteilung aktuelles Alter.....	49
Abb. 6: Gravität und Parität.....	49
Abb. 7: Art der letzten Entbindung.....	50
Abb. 8: Intervall seit letzter Entbindung.....	50
Abb. 9: Geburtsgewicht des letzten Kindes.....	51
Abb. 10: Schwangerschaftswoche der letzten Entbindung.....	51
Abb. 11: Einlinge und Mehrlinge.....	52
Abb. 12: Aktuelle Schwangerschaftswoche in %.....	52
Abb. 13: Aktuelle Schwangerschaftswoche gestaffelt.....	52
Abb. 14: Fruchtwassermenge.....	53
Abb. 15: Kindslage.....	53
Abb. 16: Geburtsgewicht.....	54
Abb. 17: Anteil invasiver Diagnostik.....	54
Abb. 18: Chromosomenaberrationen.....	55
Abb. 19: Anteil Einfach- versus Mehrfachindikationen.....	56
Abb. 20: Art der Indikation in Abhängigkeit vom Alter.....	56
Abb. 21: Streudiagramm: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus insgesamt.....	58
Abb. 22: Intervall Einleitungsbeginn - Partus gestaffelt.....	58
Abb. 23: Gesamtdosis Misoprostol.....	59
Abb. 24: Wechsel auf anderes Medikament.....	59
Abb. 25: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach Altersgruppen.....	60
Abb. 26: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach Altersgruppen.....	60
Abb. 27: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu$ g] in Abhängigkeit vom Alter.....	61
Abb. 28: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach Parität.....	62
Abb. 29: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach Parität.....	62
Abb. 30: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu$ g] in Abhängigkeit von der Parität.....	63
Abb. 31: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach SSW.....	64
Abb. 32: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach SSW.....	64
Abb. 33: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu$ g] in Abhängigkeit von der aktuellen SSW.....	65



Abb. 34: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach nonIUFT versus IUFT .....	66
Abb. 35: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach nonIUFT versus IUFT .....	66
Abb. 36: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach aktuellem Geburtsgewicht .....	67
Abb. 37: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach aktuellem Geburtsgewicht .....	68
Abb. 38: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu$ g] in Abhängigkeit vom aktuellem Geburtsgewicht .....	68
Abb. 39: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach Geburtsgewichts des letzten Kindes .....	69
Abb. 40: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach Geburtsgewicht des letzten Kindes .....	70
Abb. 41: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach Intervall seit letzter Entbindung .....	71
Abb. 42: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach Intervall seit letzter Entbindung .....	72
Abb. 43: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach PPROM versus nPPROM.....	73
Abb. 44: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach PPROM versus nPPROM .....	73
Abb. 45: Mittelwert der Misoprostolgesamtdosis [ $\mu$ g] in Abhängigkeit von PPROM versus nPPROM .....	74
Abb. 46: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach aktuellem CRP-Wert.....	75
Abb. 47: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach aktuellem CRP-Wert.....	75
Abb. 48: Erfolgreiche Entbindung innerhalb $\leq 24$ h nach Abortanamnese .....	76
Abb. 49: Intervall Einleitungsbeginn bis Partus (Median) bzw. Umstellung in Stunden [h] nach Abortanamnese .....	77
Abb. 50: Streudiagramm Einleitungs-Entbindungs-Intervall .....	78
Abb. 51: Streudiagramm Misoprostolgesamtdosis pro Patientin .....	78
Abb. 52: Risiko einer Chromosomenaberration in Abhängigkeit vom mütterlichen Alter.....	86
Abb. 53: Indikationen in Hinblick auf das Patientinnenalter .....	86
Abb. 54: Anteil der Entbindungen in Abhängigkeit von der Misoprostolgesamtdosis .....	88

**2. Tabellenverzeichnis**

Tab. 1: Schwangerschaftsabbrüche in Deutschland .....	12
Tab. 2: Prostaglandine in der Geburtshilfe .....	28
Tab. 3: Bishop-Score .....	29
Tab. 4: Rupturgefahr mit/ohne Misoprostol bei Z. n. Sectio caesarea .....	31
Tab. 5: Erhobene Daten - Anamnese .....	41
Tab. 6: Erhobene Daten – Verlauf Abortinduktion .....	41
Tab. 7: Vierfeldertafel zur Berechnung des Odds Ratio .....	47
Tab. 8: Abortindikationen .....	55
Tab. 9: Komplikationen während der Geburtseinleitung und während und nach Entbindung .....	57
Tab. 10: Relative Häufigkeit von erfolgreichen Entbindungen (innerhalb 24h) im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von anamnestischen und klinischen Parametern, Mittelwert und Median des entsprechenden Entbindungsintervalles .....	80
Tab. 11: Signifikanztestung mit Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für stetige Merkmale .....	81
Tab. 12: Berechnung der Odds Ratios (OR) und Konfidenzintervalle (CI) für stetige Merkmale.....	81
Tab. 13: Signifikanztestung mit Fisher-Yates exact test mit Mid-p-method, Odds Ratio (OR) und Konfidenzintervall (CI).....	82
Tab. 14: Indikationen zur Abortinduktion bei mehrfachen Aborten .....	85
Tab. 15: Blutungen unter Misoprostolgabe .....	89
Tab. 16: Fieber unter Misoprostolgabe .....	90
Tab. 17: Studien zur Geburtseinleitung mit Misoprostol .....	94

### **3. Abkürzungsverzeichnis**

AC	Amniocentese
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AFP	Alpha-feto-Protein
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CI	Konfidenzintervall
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CVS	Chorionzottenbiopsie (Chorionic-villus-sampling)
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
E <sub>1</sub>	Estron
E <sub>2</sub>	Estradiol
FA	Frühabort
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FTS	First-Trimester-Screening
HELLP	Erkrankung in SS: <u>H</u> aemolysis, <u>E</u> levated <u>L</u> iverenzym, <u>L</u> ow <u>P</u> latelets
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
ISE	Interspinallebene
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
NT-Messung	Nackentransparenz-Messung
NIHF	Nicht-immunologischer Hydrops Fetalis
OR	Odds Ratio
PDA	Periduralanästhesie
PG	Prostaglandin
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandin E <sub>1</sub>
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PPROM	Preterm premature rupture of membranes=früher vorzeitiger Blasensprung
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
SA	Spätabort
Spp	Spontanpartus
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
β-HCG	β-Humanes Choriongonadotropin
SSW	Schwangerschaftswoche
StGB	Strafgesetzbuch
TORCH	Infektionen: Toxoplasmose, Röteln, CMV, Herpes, Others (Hepatitis etc.)
VACTERL	Fehlbildungskomplex mit Beteiligung von: Herz, Nieren, Wirbelsäule, Trachea, etc.
VE	Vakuumentraktion
vs	versus

#### **4. Textauszüge**

##### **4.1. Gesetzbuch § 218 a StGB in der seit 1. Oktober 1995 gültigen Fassung**

„ (1) Der Tatbestand des § 218 ist nicht verwirklicht, wenn

a) die Schwangere den Schwangerschaftsabbruch verlangt und dem Arzt durch eine Bescheinigung nach § 219 Abs. 2 Satz 2 nachgewiesen hat, dass sie sich mindestens drei Tage vor dem Eingriff hat beraten lassen,

b) der Schwangerschaftsabbruch von einem Arzt vorgenommen wird und

c) seit der Empfängnis nicht mehr als zwölf Wochen vergangen sind.

(2) Der mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommene Schwangerschaftsabbruch ist nicht rechtswidrig, wenn der Abbruch der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann.

(3) Die Voraussetzungen des Absatzes 2 gelten bei einem Schwangerschaftsabbruch, der mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommen wird, auch als erfüllt, wenn nach ärztlicher Erkenntnis an der Schwangeren eine rechtswidrige Tat nach den §§ 176 bis 179 des Strafgesetzbuches begangen worden ist, dringende Gründe für die Annahme sprechen, dass die Schwangerschaft auf der Tat beruht, und seit der Empfängnis nicht mehr als zwölf Wochen vergangen sind.

(4) Die Schwangere ist nicht nach § 218 strafbar, wenn der Schwangerschaftsabbruch nach Beratung (§ 219) von einem Arzt vorgenommen worden ist und seit der Empfängnis nicht mehr als zweiundzwanzig Wochen verstrichen sind. Das Gericht kann von Strafe nach § 218 absehen, wenn die Schwangere sich zur Zeit des Eingriffs in besonderer Bedrängnis befunden hat.“

(GESETZBUCH: § 218 a StGB in der seit 1. Oktober 1995 gültigen Fassung)

#### **4.2. Auszug aus dem Statement der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Off-label-use**

- „ ... dem Arzt ist es im Rahmen der so genannten Therapiefreiheit gestattet, auch nicht zugelassene Arzneimittel bzw. Arzneimittel außerhalb des Indikationsgebietes, für das sie zugelassen sind, anzuwenden...“
- „... denn die Verordnung und Abgabe des nicht zugelassenen Arzneimittels erfolgt nicht zur Gewinnung neuer Erkenntnisse über Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels, sondern ausschließlich im Patienteninteresse...“
- „... der Standart ist keine statische, sondern eine dynamische Größe, was sogar dazu führen kann, dass der Stand der medizinischen Erkenntnis es erfordern kann, ein noch nicht zugelassenes Arzneimittel zu verordnen, wenn es wissenschaftlich bereits als gegenüber herkömmlichen Methoden wirksamer eingestuft wird...“
- „... [es] dürfte sogar ausreichen, dass über den Off-label-use in einschlägigen Fachkreisen ein Konsens über den voraussichtlichen Nutzen des zulassungsüberschreitenden Einsatzes des Arzneimittels besteht...“

(DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE: Off-label-use in Gynäkologie und Geburtshilfe, Mai 2008)

## **5. Formulare zum Schwangerschaftsabbruch**

### **5.1. Patientinnen - Einwilligungsbogen**



**Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln  
Direktor: Professor Dr. med. Kubilay Ertan  
Am Gesundheitspark 11  
51375 Leverkusen

#### **Patientinneninformation zur Geburtseinleitung**

Liebe Patientin,  
man hat sich bei Ihnen zu einer Geburtseinleitung entschieden. Warum dies aus ärztlicher Sicht notwendig und sinnvoll erscheint, ist Ihnen in einem Gespräch mit den betreuenden Ärzten erläutert worden.

Die Geburtseinleitung erfolgt üblicherweise mit Prostaglandinen oder Oxytocin und soll eine zunehmende Wehentätigkeit sowie eine Öffnung des Gebärmuttermundes bewirken. Welches Mittel zur Anwendung kommt hängt unter anderem von einer bereits vorhandenen Wehenbereitschaft bzw. dem Befund Ihres Muttermundes ab. Die Einleitung mit Prostaglandinen erfolgt über die Applikation eines Gels entweder in die Scheide oder den Gebärmutterhals. Das Oxytocin wird über eine Infusion verabreicht.

Seit vielen Jahren wird nunmehr bereits ein Prostaglandin in Tablettenform zur Geburtseinleitung eingesetzt. Dieses Präparat hat seine offizielle Zulassung zur Behandlung von Magen-Darm-Erkrankungen hat sich aber in der Gynäkologie und Geburtshilfe als sehr wirksames und sicheres Mittel bewährt und wird inzwischen weltweit zunehmend eingesetzt. Das einzige derzeitige Problem besteht in der fehlenden offiziellen Zulassung in der Gynäkologie und Geburtshilfe, wobei die Herstellerfirma zur Zeit kein Interesse an der Erlangung einer solchen Zulassung hat, da das hierfür notwendige Verfahren sehr aufwendig und teuer ist.

Da aber die Wirksamkeit und Sicherheit nicht nur im alltäglichen Einsatz, sondern auch in vielen klinischen Studien bestätigt wurde, wird inzwischen von vielen offiziellen Stellen (amerikanische und britische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe; Experten viele deutscher Universitätskliniken; deutsche Fachgesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe) die Anwendung empfohlen. Nebenwirkungen der Prostaglandine zur Geburtseinleitung sind selten und zeigen sich gelegentlich in Übelkeit und Erbrechen sowie Durchfall. Unter der Geburt kann es zu starker und häufiger Wehentätigkeit kommen. Hierin unterscheiden sich das Gel und die Tablette nicht. Man hat aber in den oben erwähnten Studien festgestellt, dass das Ansprechen auf die Tablette häufig besser war und seltener ein Kaiserschnitt durchgeführt werden musste. Darüber hinaus entfällt bei einer Tabletteneinnahme die Manipulation in der Scheide, womit das Entzündungsrisiko, v. a. bei einem vorzeitigen Blasensprung verringert wird.

**Nach eingehender Aufklärung bin ich mit der Geburtseinleitung mit Misoprostol (Cytotec®) einverstanden.**

Datum \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Patientin

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes

## 5.2. Ärztliches Dokumentationsformular

### Ärztliches Dokumentationsformular

#### Dokumentationsformular bei pränataldiagnostischem Hinweis auf kindliche Gesundheitsschädigungen

#### Anforderung an die Aufklärung und Beratung bei dringendem Hinweis auf eine Schädigung der körperlichen oder geistigen Gesundheit des Kindes (gemäß § 2a Abs. 1 Schwangerschaftskonfliktgesetz)

Bei Frau \_\_\_\_\_, geb. am \_\_\_\_\_

liegt eine Schwangerschaft mit der Schwangerschaftsdauer von \_\_\_\_\_ vollendeten Wochen vor.

Nach pränataldiagnostischen Maßnahmen liegen dringende Hinweise für die Annahme einer körperlichen oder geistigen Gesundheitsschädigung des Kindes vor.

Der/die die Diagnose über die körperliche oder geistige Gesundheitsschädigung des Kindes mitteilende Arzt/Ärztin ist:

\_\_\_\_\_

Die Mitteilung der Diagnose erfolgte am \_\_\_\_\_

Der Arzt/die Ärztin \_\_\_\_\_ hat die Patientin über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, am \_\_\_\_\_ beraten. Die eingehende Beratung hat medizinische, psychische und soziale Fragen sowie Möglichkeiten zur Unterstützung bei psychischen und physischen Belastungen mit eingeschlossen. Die Beratung erfolgte in allgemein verständlicher Form und ergebnisoffen.

Folgende Ärzte/Ärztinnen wurden hinzugezogen, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben: \_\_\_\_\_.

Es wurde Informationsmaterial der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA) ausgehändigt, in dem Kontaktadressen von psycho-sozialen Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen, Verbände von Eltern behinderter Kinder und Behindertenverbände enthalten genannt. Der Hinweis an die Patientin auf den Anspruch auf weitere und vertiefende psychosoziale Beratung nach § 2 Abs. 1 Satz 4 SchKG ist am \_\_\_\_\_ erfolgt.

Die Vermittlung zu folgenden psychosozialen Beratungsstellen \_\_\_\_\_  
und zu folgenden Selbsthilfegruppen \_\_\_\_\_  
oder Behindertenverbänden \_\_\_\_\_  
ist am \_\_\_\_\_ erfolgt.

#### Oder

Die Patientin möchte keine Vermittlung an eine Beratungsstelle und/oder eine Selbsthilfegruppe und/oder einen Behindertenverband in Anspruch nehmen.

\_\_\_\_\_  
Unterschrift (Arzt/Ärztin, der/ die der Schwangeren die Diagnose der kindlichen Gesundheitsschädigung mitteilt)

### 5.3. Bestätigung der Schwangeren bei Hinweis auf Schädigung der Gesundheit des Kindes

#### Bestätigung der Schwangeren bei Hinweis auf Schädigung der Gesundheit des Kindes

**Schriftliche Bestätigung der Schwangeren über die Beratung und Vermittlung bei dringendem Hinweis auf eine Schädigung der körperlichen oder geistigen Gesundheit des Kindes sowie über Beratung und Vermittlung im Falle eines Schwangerschaftsabbruchs (nach § 2a Abs. 1 und 2 Schwangerschaftskonfliktgesetz bei einer Indikation zum Schwangerschaftsabbruch nach § 218 a Abs.2 StGB)**

- Ich, Frau \_\_\_\_\_, bestätige die ärztliche Beratung über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, (d.h. über die möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie über die Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen) (§ 2a Abs. 1 SchKG) durch den Arzt/die Ärztin, der/die mir die Diagnose mitgeteilt hat, Herrn/Frau \_\_\_\_\_ am \_\_\_\_\_.
- Ich bestätige, dass weitere Ärzte, die mit dieser Gesundheitsschädigung bei geborenen Kindern Erfahrung haben, hinzugezogen worden sind: \_\_\_\_\_ (Wer/Wann)
- Ich bestätige, dass ich über den Anspruch auf weitere und vertiefende Beratungen durch psycho-soziale Beratungsstellen durch den Arzt/die Ärztin informiert wurde.
- Ich bestätige die Vermittlung an:  psycho-soziale Beratungsstellen nach § 3 SchKG  
 Selbsthilfegruppen  
 Verbände von Eltern behinderter Kinder und Behindertenverbände
- Ich bestätige die Aushändigung von Informationsmaterial, in dem Kontaktadressen von psycho-sozialen Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen, Verbände von Eltern behinderter Kinder und Behindertenverbände enthalten sind.
- Ich bestätige die Aufklärung und Beratung über medizinische und psychische Aspekte eines Schwangerschaftsabbruchs (Beratung über die Bedeutung des Eingriffs, insbesondere über Ablauf, Folgen, Risiken und mögliche physische und psychische Auswirkungen).
- Ich erkläre den Verzicht auf  
 Vermittlung an psycho-soziale Beratungsstellen  
 Vermittlung an und Selbsthilfegruppen  
 Vermittlung an Verbände von Eltern behinderter Kinder oder Behindertenverbände  
 Informationsmaterial

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

- Ich erkläre den Verzicht auf

- die ärztliche Beratung, die Beratung über die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben (d.h. über die möglichen medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie über die Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen) (§ 2a Abs. 1 SchKG),  
 die Beratung über medizinische und psychische Aspekte eines Schwangerschaftsabbruchs (Beratung über die Bedeutung des Eingriffs, insbesondere über Ablauf, Folgen, Risiken und mögliche physische und psychische Auswirkungen).

Ort/Datum

Unterschrift Patientin

- Die Patientin lehnt die Aufklärung und Beratung ab.

Ort/Datum

Unterschrift Arzt/Ärztin,  
der/ die die Indikation zum Abbruch stellt.

Unterschrift Zeuge/Zeugin





## 5.5. Ärztliche schriftliche Feststellung zum Schwangerschaftsabbruch

### Ärztliche schriftliche Feststellung

#### Schriftliche Feststellung zum Schwangerschaftsabbruch nach § 218a Abs. 2 StGB

Ich \_\_\_\_\_ stelle die Indikation  
bei Frau \_\_\_\_\_, geb. \_\_\_\_\_  
zum Abbruch der Schwangerschaft (Schwangerschaftsdauer in vollendeten Wochen: \_\_\_\_\_ aus medizinischen Gründen  
nach § 218a Abs. 2 StGB am \_\_\_\_\_.

Der Abbruch der Schwangerschaft ist unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr kann nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgedet werden.

- Ein pränataldiagnostischer Befund beim Kind lag vor.  
Dieser wurde der Patientin am \_\_\_\_\_ vom Arzt/ von der Ärztin  
Herr/ Frau \_\_\_\_\_ mitgeteilt.

Ich habe die Patientin über die medizinischen und psychischen Aspekte eines Schwangerschaftsabbruchs am \_\_\_\_\_ beraten und über den Anspruch der Schwangeren und ihres Partners auf weitere und vertiefende Beratung durch psychosoziale Beratungsstellen nach § 2 SchKG informiert.

- Im Einvernehmen mit der Schwangeren wurde ein Kontakt zu einer Beratungsstelle am \_\_\_\_\_ vermittelt.  
 Die Patientin wünscht keine Vermittlung an eine psychosoziale Beratungsstelle.

Nach **Ablauf einer mindestens dreitägigen Bedenkzeit** wurde bei der schriftlichen Feststellung der medizinischen Indikation eine schriftliche Bestätigung der Schwangeren über die Beratung und Vermittlung nach § 2a Abs. 1 und/oder Abs. 2 SchKG oder über den Verzicht darauf eingeholt.

Ort, Datum

Unterschrift/Indikation stellende/r Arzt/Ärztin

## **VIII. Danksagung**

Ich danke meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Kubilay Ertan, Direktor der Frauenklinik im Klinikum Leverkusen (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität zu Köln), für die Überlassung des Themas, die Bereitstellung der Materialien und die unkomplizierte und produktive Zusammenarbeit.

Besonderer Dank gilt an dieser Stelle meinem Betreuer, Herrn Dr. med. Alexander di Liberto, für seine Zuverlässigkeit, stets konstruktive Beratung und zu jeder Zeit hervorragende Betreuung im Ablauf der Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. E.-F. Solomayer bedanken, der mir die Promotion an der Universität des Saarlandes ermöglicht hat.

Ich danke Frau Dipl.-Stat. Kathrin Kuhr und Herrn Dr. rer. medic. Jeremy Franklin aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln für die Überprüfung der statistischen Datenauswertung meiner Ergebnisse.

Des Weiteren danke ich meinen Eltern, Trudemie und Robert Kremer, die mich sowohl während meines Studiums, als auch in allen anderen Lebenslagen stets liebevoll unterstützt haben.

Abschließend danke ich allen denjenigen, die durch ihren Rat, ihre Unterstützung oder durch unermüdlichen Zuspruch zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.