

Originalarbeiten

Zbl. Gynäk. 95 (1973) 353—357

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité Berlin
(Direktor: OMR Prof. Dr. med. habil. H. Igel)

Erste Erfahrungen mit dem Prostaglandin F_{2α} bei der künstlichen Abortusauslösung¹

Von H. Igel, H.-U. Lau, P. Hengst und H. Halle

Zusammenfassung: Es wird über erste Erfahrungen der extraamnialen Anwendung des Prostaglandins F_{2α} zur künstlichen Abortusauslösung berichtet. Dabei zeigte sich, daß die durchschnittliche Dosis bei 36 Erst- und 32 Mehrgraviden annähernd gleich war. Die durchschnittliche Applikationsdauer betrug in der ersten Gruppe 28 Stunden, 30 Minuten, in der zweiten 24 Stunden, 40 Minuten. In 11 Fällen folgte der Prostaglandingabe eine Oxytozin-Infusion. Insgesamt konnten in 83,5% Erfolge und in 15% Teilerfolge erzielt werden. Als Teilerfolg galt, wenn der Zervikalkanal fast vollständig oder so weit eröffnet war, daß ohne Schwierigkeiten eine instrumentelle Entleerung des Uterus zu erreichen war. Bei einer Frau versagte die Methode. Die höchsten Dosen wurden zwischen der 13. und 16. Schwangerschaftswoche benötigt (wegen der kleinen Zahlen ergab sich keine statistische Signifikanz).

Auffallend gering waren die Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch). 6 Frauen zeigten einen kurzfristigen Temperaturanstieg über 38°C (axillar gemessen). Bei einem Vergleich mit den Angaben aus der Literatur lagen Dosis sowie Zahl und Schwere der Nebenwirkungen deutlich unter denen bei intravenöser Prostaglandin-Anwendung.

Im Gegensatz zu anderen Autoren wurden bei extraamnialer Anwendung Einzeldosen bis zu 2000 mcg verabreicht, welche die Anwendungszeit deutlich sinken ließen.

Summary: This paper reports on the first experiences with extraamniotic administration of Prostaglandin F_{2α} in artificial induction of abortions. It was found that the average dose in 36 primigravidae and 32 multigravidae was approximately equal. The average time of application was in the first group 28 hours 30 minutes, in the second 24 hours 40 minutes. In 11 cases Prostaglandin application was followed by oxytocin infusion. The method proved successful in 83,5%, in 15% partial successes were achieved. As partial successes were counted those cases in which the cervical channel was not completely opened, the evacuation of the uterus with instruments was still achievable without difficulty. One failure was observed. The highest doses were needed between the 13th and 16th week of pregnancy (the small numbers did not allow to compute the statistical significance).

Remarkably low were the side-effects (nausea, vomiting, profuse perspiration). A temporary rising of temperature above 38° (measured in the axilla) was noticed in 8 women. Comparing with the reports of literature the dose and the number and degree of side-effects were lower than those of intravenous administration.

In contrary to other authors we administered single doses until 2000 mcg by which the time of application could be diminished.

Zur Auslösung künstlicher Abortus mit Prostaglandin wurden bisher die vaginale, die intravenöse sowie die intra- und extraamniale Applikation erprobt. Die orale Anwendung spielte nur eine unwesentliche Rolle. Karim und Sharma [11, 12] führten bei 30 Frauen Tabletten mit je 20 mg Prostaglandin E₂ und bei 15 Frauen

¹ Nach einem Referat auf der Herbsttagung der Geburtshilflich-Gynäkologischen Gesellschaft an den Universitäten Greifswald und Rostock am 20. 10. 1972 in Sellin/Rügen.

Tabletten mit je 50 mg Prostaglandin F 2a in das hintere Scheidengewölbe ein. Das geschah in 2½-stündigen Abständen so lange, bis der Abortus ausgelöst wurde. Bei insgesamt 40 Frauen kam es mit dieser Methode zu einer kompletten, bei den restlichen 5 zu einem inkompletten Abortus. Die durchschnittliche Anwendungsdauer betrug 13 Stunden und 15 Minuten, ohne daß wesentliche störende Nebenerscheinungen aufgetreten wären. Corlett und Mitarb. [4] sahen bei intravaginaler Anwendung keine guten Ergebnisse.

Karim und Filshie [10] und nach ihnen viele andere Autoren berichteten über die intravenöse Anwendung von Prostaglandin E 2 und Prostaglandin F 2a. Die verabfolgte Dosis betrug dabei ein Zehntel der des Prostaglandins F 2a. Kürzlich berichteten Lehmann, Breckwoldt und Bettendorf [13] über diese Form der Abortus-Induktion. Sie begannen die Infusion mit 50 mcg/min Prostaglandin F 2a und steigerten langsam auf 100 mcg/min, wobei die durchschnittliche Infusionszeit 9,3 Stunden betrug. In vielen Arbeiten wird bei dieser Applikationsform über eine hohe Rate von Nebenwirkungen, insbesondere Erbrechen und Diarrhoe, berichtet. Die 3 letztgenannten Autoren hielten durch eine symptomatische Behandlung diese unerwünschten Erscheinungen in erträglichen Grenzen.

Mit einer einmaligen intraamnialen Dosis von 25 mg Prostaglandin F 2a konnten Bygdemann, Beguin, Topozada und Wiqvist [2, 3] in 70% der Fälle einen Abortus induzieren, bei einer weiteren Injektion von nochmals 25 mg nach 24 Stunden erreichten sie in 100% einen Erfolg. Sie diskutieren die Möglichkeit, die intraamniale Dosis auf 40 mg zu erhöhen, um die Zeit zu verkürzen. Dabei müsse jedoch ein höheres Risiko einkalkuliert werden. Über ähnlich gute Erfolge hatten 1971 Karim und Sharma [11, 12] mit Prostaglandin E 2 berichtet, Embrey [5] dagegen konnte die Ergebnisse dieser beiden Untersuchungsgruppen in seinem Material nicht bestätigen. Innerhalb von 48 Stunden sah er eine Abortus-Induktion nur in 66% der Fälle.

Die extraamniale Anwendung wurde 1970 von Wiqvist und Bygdemann [14] beschrieben, die zunächst mit einem Polyäthylenkatheter, später mit einem selbsthaltenden Foley-Katheter — wie von Embrey und Hillier [6] beschrieben — das Prostaglandin zwischen Uteruswand und Amnion spritzten. Einer Empfehlung von Hendricks folgend, benutzten später Wiqvist und Mitarb. [15] eine Ernährungssonde für Säuglinge, um die Prostaglandindosis möglichst hoch in den Fundus zu bringen, da bei dieser Applikation eine hohe Effektivität zu erzielen sei.

Auf der Internationalen Konferenz über Prostaglandine im September 1972 in Wien konnten Embrey und Hillier [7], Braakma und Mitarb. [1], Haspels [8] und Bygdemann und Mitarb. [3] über ihre Ergebnisse mit dieser Methode berichten.

Auch wir benutzten die extraamniale Anwendung von Prostaglandin F 2a zur künstlichen Abortusauslösung². Wir zogen dabei auch Erstgravide mit ein, denn bekanntlich ist bei dieser Gruppe die Komplikationsrate mit herkömmlichen Interruptiometoden sehr hoch. Je nach Größe des Uterus wurde ein Polyäthylenkatheter 8 bis 12 cm in das Kavum eingeführt und mit einem Catgutfaden an der vorderen Muttermundslippe fixiert. Die Prostaglandin-Injektion erfolgte in 2stündigen Abständen. Entsprechend den Angaben in der Literatur wählten wir anfänglich Dosen von 250 mcg, die auf 500 mcg und schließlich auf 750 mcg gesteigert wurden. Die Injektion erfolgte bis zu einer Zeit von 36 Stunden in den genannten Abständen. Später erhöhten wir die Einzeldosis auf 1000 mcg und in jüngster Zeit auf 2000 mcg.

Wir berichten über eine Gesamtzahl von 68 Schwangerschaftsunterbrechungen mit Prostaglandin F 2a. Darunter befanden sich 36 Erstgravide und 32 Mehrgravide. Die jüngste Erstgravide war 14 Jahre, die älteste 30 Jahre alt.

Unsere bisherigen Ergebnisse wurden in den Tabellen I bis IV zusammengestellt.

² Die Versuchsmuster wurden von der Upjohn GmbH, BRD-Heppenheim zur Verfügung gestellt.

Tabelle I. Durchschnittliche Gesamtdosis und Applikationsdauer von Prostaglandin F 2 α bei Erst- und Mehrgraviden

	Zahl	Durchschnittliche Dosis	Applikationsdauer
Erstgravide	36	11 500 mcg	28 Stunden 30 Minuten
Mehrgravide	32	10 680 mcg	24 Stunden 40 Minuten

Tabelle I gibt Auskunft über die durchschnittliche Gesamtdosis und Applikationsdauer bei Erst- und Mehrgraviden. In der Dosis ist kein wesentlicher Unterschied zu erkennen. In der Applikationsdauer fanden sich ebenfalls keine erheblichen Differenzen. Sie betrug bei den Erstgebärenden 28 Stunden und 30 Minuten, bei der anderen Gruppe 24 Stunden und 40 Minuten.

Embrey und Hillier [7] verwendeten bei extraamniotischer Anwendung sowohl Prostaglandin F 2 α als auch das schneller wirkende Prostaglandin E 2. Sie kamen dadurch in der ersten Gruppe auf eine Zeit von 24,6 Stunden, in der zweiten auf 20,4 Stunden.

Über unsere Erfolge bei der Anwendung gibt Tabelle II Auskunft.

Tabelle II. Erfolge der Anwendung von Prostaglandin F 2 α bei Erst- und Mehrgraviden

	Zahl	Erfolg	Teilerfolg	Mißerfolg
Erstgravide	36	30 (83%)	6 (17%)	—
Mehrgravide	32	27 (84%)	4 (13%)	1 (3%)
	68	57 (83,5%)	10 (15%)	1 (1,5%)

Die Erfolgsquote ist in beiden Gruppen praktisch gleich. Sie beträgt 83 bzw. 84%. Zu den Teilerfolgen haben wir jene Fälle gezählt, bei denen es zu einer Dilatation des Zervikalkanals gekommen ist, ohne daß der Inhalt des Uterus ausgestoßen wurde. In den meisten Fällen war eine weitere Dilatation nicht nötig, nur in wenigen wurde mit 2 oder 3 Hegar-Stiften eine derartige Weite erzielt, daß der Uterus ohne Komplikationen instrumentell entleert werden konnte. Nur bei einer einzigen Frau versagte die Methode. Hier mußte die instrumentelle Dilatation und Ausräumung durchgeführt werden, nachdem Prostaglandin F 2 α appliziert war.

In 11 Fällen schlossen wir der Anwendung von Prostaglandin die Oxytozin-Tropfinfusion an, da keine befriedigende Erweiterung des Zervikalkanals erreicht worden war. Nur einen Fall konnten wir danach als Erfolg zählen, alle übrigen stellten die 10 Teilerfolge in unserem Material dar. Embrey und Hillier [6, 7] glauben durch das Zusammenwirken von Prostaglandin und Oxytozin in Zukunft die Zeit bis zur Abortusauslösung verkürzen zu können, wie sie auf der Internationalen Konferenz in Wien 1972 ausführten.

In der Tabelle III wird die durchschnittliche Prostaglandin-Dosis und die Zeit bis zur Abortusauslösung in den verschiedenen Schwangerschaftswochen angegeben.

Die geringen Zahlen lassen eine statistische Sicherung nicht zu. Während Embrey und Hillier [6] keinen Unterschied im Ansprechen auf Prostaglandin zwischen Schwangerschaften im 1. und 2. Trimenon der Schwangerschaft fanden, sprechen Braaksmä und Mitarb. [1] von einer höheren Sensibilität des Myometriums bei jüngeren Schwangerschaften auf Prostaglandin F 2 α als bei älteren. Wir glauben, daß zwischen der 13. und 16. Woche durchschnittlich höhere Dosen notwendig sind als in der Zeit davor und möglicherweise auch danach.

Eine besondere Bedeutung wird den Nebenwirkungen der Prostaglandine beigemessen. Wir fanden ausgesprochen geringe Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen und Schweißausbruch. Das läßt sich aus Tabelle IV ersehen.

Tabelle III. Durchschnittliche Prostaglandindosis und Zeit bis zur Abortusauslösung in den verschiedenen Schwangerschaftswochen

Schwangerschaftsdauer	Fälle	Dosis in mcg	Zeit bis zur Abortusauslösung
8. bis 10. Woche	11	10700	20 Stunden 30 Minuten
11. bis 12. Woche	33	10360	23 Stunden 30 Minuten
13. bis 14. Woche	14	11930	28 Stunden 45 Minuten
15. bis 16. Woche	6	14920	34 Stunden 30 Minuten
17. bis 18. Woche	2	10750	58 Stunden
19. Woche und darüber	2	9000	20 Stunden 15 Minuten

Tabelle IV. Nebenwirkungen bei der extraamnialen Anwendung von Prostaglandin F 2 α

Gesamtzahl	68
Übelkeit	4 (6%)
Erbrechen	9 (13%)
Schweißausbruch	2 (3%)
Fieberhafter Verlauf	6 (9%)

Die 3 vegetativen Symptome waren in allen Fällen flüchtig, traten meistens nach der ersten Applikation auf und erforderten in keinem Fall eine medikamentöse Behandlung, wie sie z. B. von Lehmann, Breckwoldt und Bettendorf [13] zur Unterdrückung der Nebenerscheinungen bei intravenöser Prostaglandin-Anwendung beschrieben wurden. Die 6 Fälle mit fieberhaftem Verlauf zeigten Temperaturen zwischen 38,0 und 38,6 °C (axillar gemessen), die nicht länger als einen Tag anhielten. In diesen Fällen wurden Antibiotika gegeben, der postoperative Verlauf war danach ohne Komplikationen. Bei diesen 6 Frauen wurden besonders lange Zeiten verzeichnet.

In allen Fällen erfolgte nach Ausstoßung des Uterusinhalts eine Kürettage. Der Blutverlust kann insgesamt als gering eingeschätzt werden; nur 3mal kam es zu stärkeren Blutungen, wobei die Menge zwischen 500 und 600 ml betrug.

Es muß festgestellt werden, daß besonders anfänglich die Applikationsdauer bei unseren Fällen hoch war. Wir führen das auf die in dieser Zeit gewählten niedrigen Dosen (250, 500 und weiter je 750 mcg) zurück. Die Erfahrungen der jüngsten Zeit haben uns gelehrt, daß mit höheren Dosen (1000 und 2000 mcg) ohne größere Nebenwirkungen ein wesentlich schnellerer Effekt erzielt werden kann.

Unser derzeitiges Basis-Schema enthält folgende Dosierungen: Bis zu einer Dauer von 6 Stunden werden 3 Dosen zu je 1000 mcg appliziert. Ist danach kein Erfolg zu registrieren oder die Reaktion unzureichend, so wird über die Dosis von 1500 mcg zu der Menge von 2000 mcg übergegangen. Diese Menge wird in 2stündlichen Abständen so lange injiziert, bis sich ein Erfolg einstellt. Bei dieser Dosierung betragen die Zeiten der Anwendung nicht mehr als 16 bis 24 Stunden.

Als Einschätzung unserer bisherigen Ergebnisse sei folgendes festgestellt:

Die extraamniale Anwendung von Prostaglandin F 2 α ist bei Erst- und Mehrgraviden zur Abortus-Induktion durchaus geeignet und unterscheidet sich in beiden Gruppen in Dosis, Dauer und Nebenwirkungen nicht wesentlich voneinander. Damit bestätigen wir die Angaben von Embrey und Hillier [7], die allerdings Prostaglandin F 2 α und Prostaglandin E 2 benutzten.

Als Vorteil der von uns gewählten Anwendungsform sehen wir die geringen Blutverluste und die wenigen Nebenwirkungen an.

Die überwiegende Zahl der Frauen konnte am 4. postoperativen Tag aus der klinischen Behandlung entlassen werden.

Die am Entlassungstag durchgeführten Untersuchungen ergaben in keinem Fall einen krankhaften Befund an den Genitalorganen. Insbesondere fanden sich keine entzündlichen Veränderungen an den Adnexen. Die Nachkürettagen, die als obligat

galten, waren technisch einfach; irgendwelche Verletzungen wurden dadurch nicht verursacht.

Kritisch muß eingeschätzt werden, daß die von uns dargestellte Methode bisher mit einem hohen Aufwand, besonders an Personal, verbunden ist. Es muß als Ziel gelten, diesen Aufwand zu reduzieren. Zu einer einmaligen hohen intrauterinen Dosis konnten wir uns bisher noch nicht entschließen. Nach Angaben in der Literatur sind bei intravenöser Anwendung die Zeiten im Durchschnitt niedriger, Dosis und Nebenerscheinungen dagegen wesentlich höher. Auch für die intraamniotische Applikation wurden wesentlich höhere Prostaglandin-Mengen gebraucht.

Schrifttum

1. Braaksma, I. T., W. E. Breuer, J. I. Fishburne und L. Staurovsky: Early myometrical effect of intrauterine-extraamniotic Administration of Prostaglandin F 2 α . Internat. Conference of Prostaglandins, Wien 1972. Advance Abstract, S. 84. Pergamon-Press, Oxford-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig 1972.
2. Bygdemann, M., F. Beguin, M. Toppozada und N. Wiqvist: Intra-amniotic administration of Prostaglandin F 2 α for the induction of second trimester abortion. Prostaglandins in Fertility, Control 2, S. 129. WHO Research and training centre on human reproduction. Karolinska-Institute, Stockholm 1972.
3. Bygdemann, M., F. Beguin, M. Toppozada und N. Wiqvist: Intra-uterine administration of Prostaglandin F 2 α for induction of abortion. Internat. Conference of Prostaglandins, Wien 1972. Advance Abstract, S. 86. Pergamon-Press, Oxford-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig 1972.
4. Corlett, R., I. H. Thorneycroft, R. M. Nakamusa und D. R. Miskell: Abortifacient activity of vaginally administered PG F 2 α tablets. Internat. Conference of Prostaglandins, Wien 1972. Advance Abstract, S. 95. Pergamon-Press, Oxford-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig 1972.
5. Embrey, M. P.: Extra-amniotic prostaglandins. Prostaglandins in Fertility, Control 2, S. 109. WHO Research and training centre on human reproduction. Karolinska-Institute, Stockholm 1972.
6. Embrey, M. P., und J. K. Hillier: Therapeutic abortion by intrauterine instillation of prostaglandin. Brit. med. J. 1 (1971) 588.
7. Embrey, M. P., und K. Hillier: Extra-amniotic prostaglandin administration for induction of abortion. Internat. Conference of Prostaglandin, Wien 1972. Advance Abstract, S. 83. Pergamon-Press, Oxford-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig 1972.
8. Haspels, A. A.: Prostaglandin F 2 α for induction of abortion (intravenous and intrauterine). Internat. Conference of Prostaglandins, Wien 1972. Advance Abstract, S. 83. Pergamon-Press, Oxford-Edinburgh-New York-Toronto-Sidney-Braunschweig 1972.
9. Hendricks, C. H.: Zit. nach N. Wiqvist, F. Beguin, M. Bygdemann und M. Toppozada.
10. Karim, S. M. M., und G. M. Filshie: Therapeutic abortions using prostaglandin F 2 α . Lancet I (1970) 157.
11. Karim, S. M. M., und S. D. Sharma: Second trimester abortion with single intraamniotic injection of prostaglandin E 2 or F 2 α . Lancet II (1971) 47.
12. Karim, S. M. M., und S. D. Sharma: Therapeutic abortion and induction of labour with intravaginal administration of prostaglandins E 2 and F 2 α . J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwltw 78 (1971) 294.
13. Lehmann, F. F., M. Breckwoltd und G. Bettendorf: Abortinduktion durch Prostaglandin F 2 α . Geburtsh. u. Frauenheilk. 32 (1972) 477.
14. Wiqvist, N., und M. Bygdemann: Therapeutic abortion by local administration of prostaglandin. Lancet II (1970) 716.
15. Wiqvist, N., F. Beguin, M. Bygdemann und M. Toppozada: Extra-amniotic administration of Prostaglandin for induction of abortion. Prostaglandins in Fertility, Control 2, S. 118. WHO Research and training centre on human reproduction. Karolinska-Institute, Stockholm 1972.

Anschr. d. Verf.: OMR Prof. Dr. med. habil. H. Igel, Dr. med. habil. H.-U. Lau,
Dr. P. Hengst und Dr. H. Halle, Universitäts-Frauenklinik (Charité)
DDR-104 Berlin, Tucholskystr. 2

Schlüsselwörter:

Geburtshilfe. — Abortusauslösung. — Prostaglandin F 2 α .