

DMW Originalien

Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1697-1701
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Sulproston, ein neues Prostaglandin-E₂-Derivat

Therapeutisches Spektrum bei der Abortinduktion

B. Schüssler, K. Schmidt-Gollwitzer und M. Schmidt-Gollwitzer

Universitäts-Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin, Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie
(Prof. Dr. J. Nevinny-Stickel)

Sulproston, ein neues synthetisches Prostaglandin-E₂-Derivat, wurde bei 479 Patientinnen in verschiedenem Gestationsalter zur medikamentösen Schwangerschaftsunterbrechung eingesetzt. Die systemischen Applikationsformen (intravenös und intramuskulär) erwiesen sich den nichtsystemischen (intraamnial, extraamnial) als überlegen. Im Vergleich mit den bisher verwendeten Prostaglandinen zeichnete sich diese Substanz durch eine höhere Wirkungsrate und deutlich reduzierte systemische Nebenwirkungen aus. Aufgrund dieser Ergebnisse wird mit Sulproston ein neues klinisches Konzept des artifiziellen Aborts mit Prostaglandin zur Diskussion gestellt: 1. intramuskuläre Applikation zur Auslösung des Frühabortes unterhalb der sechsten Schwangerschaftswoche und zur Zervixerweichung bis zur zwölften Schwangerschaftswoche, 2. intravenöse Dauertropfinfusion zur Beendigung von intakten und gestörten Schwangerschaften jenseits des ersten Trimenons.

Nach der Neuformulierung des Paragraphen 218 im Jahre 1976 wurden nach Angaben des Statistischen Bundesamtes im Jahre 1977 in der Bundesrepublik Deutschland 54 000 Schwangerschaftsunterbrechungen in verschiedenem Gestationsalter durchgeführt. Mit der Zunahme des Schwangerschaftsalters fiel dabei, wie auch aus anderen Ländern bekannt, ein ansteigendes Morbiditätsrisiko auf (5). Die Abruptiones wurden hauptsächlich mittels Dilatation des Zervikalkanals und nachfolgender Ausräumung des Cavum uteri mit der Abortzange, der Kürette oder Saugkürette durchgeführt. Insbesondere bei höheren Schwangerschaftswochen wurden auch chirurgische Methoden wie die Hysterotomie eingesetzt.

Obwohl die natürlichen Prostaglandine (PgF_{2a} und PgE₂) durch die Stimulation der glatten Muskulatur des Uterus als hochwirksame Substanzen zur Abortauslösung geeignet sind, ist ihre Anwendung derzeit aufgrund ihrer hohen systemischen Nebenwirkungsrate (bis zu 70% Vomitus, Diarrhoe, Pyrexie usw.) noch nicht allgemein anerkannt (1, 2, 6).

Dennoch wird der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch, meistens als intraamniale Applikation, mit

Sulprostone, a new prostaglandin E₂ derivative

Sulprostone, a new synthetic prostaglandin E₂ derivative, was used for interruption of pregnancy in 479 patients with different lengths of pregnancy. Systemic forms of administration (i.v. and i.m.) were superior to non-systemic ones (intraamnial, extraamnial). In comparison with prostaglandins used up to now this substance is characterised by a higher rate of success and clearly reduced systemic side effects. As a consequence of these results a new clinical concept of artificial abortion with prostaglandins using sulprostone is presented: 1. i.m. application for induction of early abortion before the 6th week of pregnancy and for softening of the cervix up to the 12th week of pregnancy. 2. i.v. drip for termination of intact and disturbed pregnancies beyond the first trimester.

Prostaglandinen, zumeist PgF_{2a} (Minprostin), nach der zwölften Schwangerschaftswoche als Methode der Wahl angesehen, da chirurgische Methoden zu diesem Zeitpunkt mit einem höheren Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko belastet sind (4).

Im ersten Trimenon dominieren bisher die Saugkürettage und die Abrasio, beide allerdings nach mechanischer Dilatation. Zur Vermeidung dilatationsbedingter Früh- und Spät komplikationen wird von verschiedenen Untersuchern der lokale Einsatz von Prostaglandinen zur sogenannten Zervixerweichung propagiert (3). Wegen der fraglichen Zumutbarkeit für die Patientinnen (psychische Belastung durch Schmerz und Dauer des Aborts) hat sich allerdings eine breite Anwendung in diesem Gestationsalter nicht durchsetzen können.

Der Zugang zu einem verbesserten therapeutischen Konzept zur Abortinduktion liegt deshalb in der Entwicklung neuer synthetischer Prostaglandine, da auch die Generation der 15-Methyl-Prostaglandine gegenüber den natürlichen keinen entscheidenden Vorteil gebracht hat (15). In Zusammenarbeit der Firmen Schering und Pfizer wurde kürzlich ein 16-Phenoxy-E₂-Derivat, Sulproston, entwickelt, das sich im Tierversuch durch eine

hohe Affinität zur Uterusmuskulatur auszeichnete. Die kontraktile Potenz am Myometrium ist, verglichen mit PgE_2 , auf etwa das 30fache gesteigert, während die übrige glatte Muskulatur qualitativ und quantitativ äquivalent stimuliert wird. Dadurch ergibt sich bei erhaltener Wirksamkeit eine beachtliche Reduktion prostaglandinabhängiger Nebenwirkungen (7).

Erste Erfahrungen am Menschen haben diese Ergebnisse weitgehend bestätigen können (8, 12). Die klinisch günstigste Dosis von Sulproston wurde in anschließenden Wirkungs- und Akzeptabilitätsstudien erarbeitet (12–14, 16).

Im folgenden berichten wir über den routinemäßigen Einsatz der gefundenen Dosierungsschemata von Sulproston zur Beendigung intakter und gestörter Schwangerschaften.

Methode und Patientinnen

Pulverisiertes Sulproston (16-Phenoxy- ω -tetranor - PgE_2 - methylsulfonamid) wurde in 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst und in drei verschiedenen Applikationsarten angewandt:

1. intravenöse Infusion von 1000 μg über 10 Stunden (1,7 $\mu\text{g}/\text{min}$).
Bei Weiterbestehen der Gravidität jenseits der zwölften Schwangerschaftswoche nach 24 Stunden Wiederholung der Infusion mit 2000 μg über 10 Stunden,
2. intramuskuläre Applikation von ein- bis dreimal 500 μg im Abstand von 4–8 Stunden,
3. extraamniotische Applikation von 50–250 μg als Einzeldosis.

Zusätzlich wurde die Wirksamkeit rektaler und vaginaler Suppositorien sowie der intraamniotischen Injektion an einer kleinen Zahl von Patientinnen geprüft.

Die Überwachung der vitalen Funktionen wurde stündlich vorgenommen. Die Vollständigkeit des Aborts wurde durch einen modifizierten »Abortion Score« in Anlehnung an Czapo und Mitarbeiter (6) bewertet: 0 = keine Änderung gegenüber dem Vorbefund, ungestörtes Weiterbestehen der Gravidität, 1 = Zervixdilatation unter Hegar 10, 2 = Zervixdilatation über Hegar 10 (Schwangerschaft gelöst im Cavum uteri), 3 = Fetus ausgestoßen, 4 = Fetus und Placenta-Anteile ausgestoßen, 5 = Abortus completus.

Unterhalb der sechsten Woche post menstruationem wurde auf eine Kürettage verzichtet. Voraussetzung dafür waren das Sistieren der nicht übermenstruationsstarken Blutung innerhalb einer Woche sowie ein negativer spezifischer Nachweis von humanem Choriongonadotropin innerhalb von 4 Wochen nach medikamentöser Abortinduktion (»menstrual regulation«). Ansonsten wurde bis zur 24. Schwangerschaftswoche bei allen Patientinnen eine Kürettage durchgeführt. Auf eine Prämedikation wurde verzichtet. Der Einsatz von Begleitmedikamenten richtete sich nach dem individuellen Bedarf. Kontrolluntersuchungen fanden nach 1 bzw. 4 Wochen statt.

Die Studie wurde bei 479 freiwilligen Patientinnen durchgeführt, die die Klinik zum Zwecke einer legalen Schwangerschaftsunterbrechung oder zum Abbruch einer gestörten Gravidität aufgesucht hatten. Eine ausführliche Aufklärung über die Substanz und ihre Indikation ging der Applikation voraus. Die Verteilung der Frauen auf die einzelnen Applikationsarten ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Bei 360 bestand eine Schwangerschaft im ersten Trimenon. Von 119 Patientinnen im zweiten und dritten Trimenon lag bei 33 eine gestörte Gravidität (Infans mortuus, Blasenmole, septischer Abort) vor.

Ergebnisse

Erstes Trimenon. Im ersten Trimenon wurde bei 77 Patientinnen die intravenöse Applikation gewählt. Nur in 1,3% der Fälle lag der Dilatationseffekt an der Zervix unter Hegar 10. In allen anderen Fällen war entweder eine Dilatation oberhalb Hegar 10 nachzuweisen (9,6%) oder ein Abort abgelaufen (85,7%). In 76,6% handelte es sich um einen Abortus completus.

Tab. 1. Verteilung der 479 Patientinnen auf die verschiedenen Sulproston-Applikationsformen

Applikationsform	Schwangerschaftswoche	Patientinnen (n)
Suppositorien (vaginal oder rektal)	< 12	30
	> 12	56
extraamniotisch	< 12	20
	> 12	10
intraamniotisch	< 12	77
	> 12	intakt 56 gestört 33
intravenös	< 6	30
	< 12	167
Gesamt		479

Die intramuskuläre Applikationsform erwies sich in ihrer Erfolgsrate als etwas schlechter: Ein kompletter Abort war bei 52,2% nachweisbar, und 76,3% wiesen mindestens einen inkompletten Abort auf. Diese Rate nahm mit der Anzahl der Einzelinjektionen signifikant zu und war nicht eindeutig vom Injektionsintervall abhängig. In allen übrigen Fällen war der Zervixkanal mehr oder weniger offen, und die fetoplazentare Einheit lag abgelöst im Cavum uteri, was die Kürettage ebenso wie bei den intravenösen Fällen entscheidend erleichterte. Eine Frühschwangerschaft konnte mit einer Wahrscheinlichkeit von etwas über 80% rein medikamentös beendet werden.

Extraamniotisch wurden Dosierungen zwischen 25 μg und 250 μg appliziert und an 56 Patientinnen erprobt. Mit steigender Dosierung war eine Zunahme der Erfolgsrate festzustellen, ebenso aber auch eine höhere Nebenwirkungsrate. Ein kompletter Abort konnte nur in 10 Fällen (17,5%) erreicht werden.

Rektale und vaginale Suppositorien, bei 30 Patientinnen angewandt, zeigten keinerlei Wirkung.

Zweites und drittes Trimenon. Bei der intravenösen Applikation oberhalb der zwölften Schwangerschaftswoche wurde ein Abortus completus in 91,3% erzielt, und in weiteren 7,2% waren lediglich Placentarreste im Cavum verblieben. Eine Patientin (1,5%) wies eine Placenta accreta auf. Der Verbrauch an Sulproston bis zum Beginn des Aborts lag zwischen minimal 200 μg und maximal 3500 μg . Gestörte Schwangerschaften unterschieden sich von den intakten durch früheres Einsetzen von vaginalen Blutungen (4,8 bzw. 6,4 h), uterinen Kontraktionen (1,6 bzw. 3,7 h) und ein signifikant verkürztes mittleres Induktions-Abort-Intervall (13,2 bzw. 9,3 h), woraus eine geringere Gesamtdosis resultierte. Während bei intakter Gravidität nur vier von 56 Frauen (7%) weniger als 1000 μg Sulproston zur Abortauslösung benötigten, waren es in der Vergleichsgruppe 23 von 33 (69%).

Die extraamniotische Anwendung von Sulproston in Dosierungen zwischen 50 und 250 μg wies mit einer Versagerquote von 25% (keine Induktion eines inkomplet-

Tab. 2. Komplikationen und Nebenwirkungen der Sulproston-Medikation

Komplikationen	(n)	(%)	Nebenwirkungen	(n)	(%)
Bronchospasmus	0		Übelkeit	112	21,4
Schock	0		Erbrechen	72	15,0
Krämpfe	0		Temperaturanstieg > 1,0 °C	24	5,0
Blutverlust > 500 ml (Bluttransfusion)	4	0,84	Blutdruckalteration	15	3,2
Endometritis	0		Frösteln	8	1,7
Zervixruptur	3	0,63	Verschiedenes (Diarrhoe, Kopfschmerzen, Flush, Schmerzen am Infusionsarm, Mittel- und Oberbauchschmerzen)	30	6,3
Uterusperforation	2	0,42			
Mortalität	1	0,21	Begleitmedikation	151	31,5
Gesamt	10	2,1			

ten oder kompletten Aborts) deutlich schlechtere Ergebnisse auf.

Mit der intraamnialen Applikation konnte ein Abort in über 90% ausgelöst werden, wobei die Nebenwirkungsrate erträglich war.

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen wurden hauptsächlich Wehenschmerzen, Übelkeit und Erbrechen registriert. Geringgradige Diarrhoe, Temperaturerhöhung unter 1,0 °C, mäßige Blutdruckalteration, Kopfschmerzen, Oberbauchspasmen und Müdigkeit machten zusammen etwa 16% aus (Tabelle 2). Sämtliche Nebenwirkungen traten mit wenigen Ausnahmen als Einzel-episoden auf.

Bei der intravenösen Applikation klagten im ersten Trimenon 26% über uterinen Schmerz, 13% über Übelkeit, und bei 7,8% wurde Erbrechen registriert. Bei fortgeschrittener Schwangerschaft waren diese Symptome mit 35%, 26% und 12% häufiger, wahrscheinlich durch den höheren mittleren Verbrauch bedingt. Dadurch war die Gabe einer Begleitmedikation häufiger (24,7% bzw. 35%).

Mit der höchsten Nebenwirkungsrate war die extraamniotale Applikation belastet. 39,4% klagten über uterinen Schmerz, der meist direkt im Anschluß an die Applikation und mit stärkerer Intensität als bei systemischer Anwendung auftrat. 32,8% gaben Übelkeit an, und 19,6% erbrachen.

Komplikationen. Tödliche Komplikationen, Schock oder Bronchospasmus wurden nicht registriert. Bei zwei Patientinnen kam es zu einem Zervixriß, wobei im einen Fall eine kriminelle Fruchtblasensprengung mit fraglicher Zervixperforation als Ursache in Frage kam. Der zweite Zervixriß ereignete sich während manueller Extraktion des Feten. Blutverlust über 500 ml als Folge im Cavum verbliebener Placentarestes wurde in fünf Fällen festgestellt, eine Transfusion war in keinem Fall erforderlich (Tabelle 2).

Diskussion

Substanz und Wirkung. Beim medikamentösen Schwangerschaftsabbruch nimmt die Anwendung von PgF_{2α} trotz der häufigen Nebenwirkungen, die für die Patien-

tinnen zum Teil mit hohem Krankheitswert verbunden sind, noch immer eine führende Stellung ein. Auch verschiedene Applikationsformen konnten die Verträglichkeit nicht entscheidend verbessern. Außerdem sind die

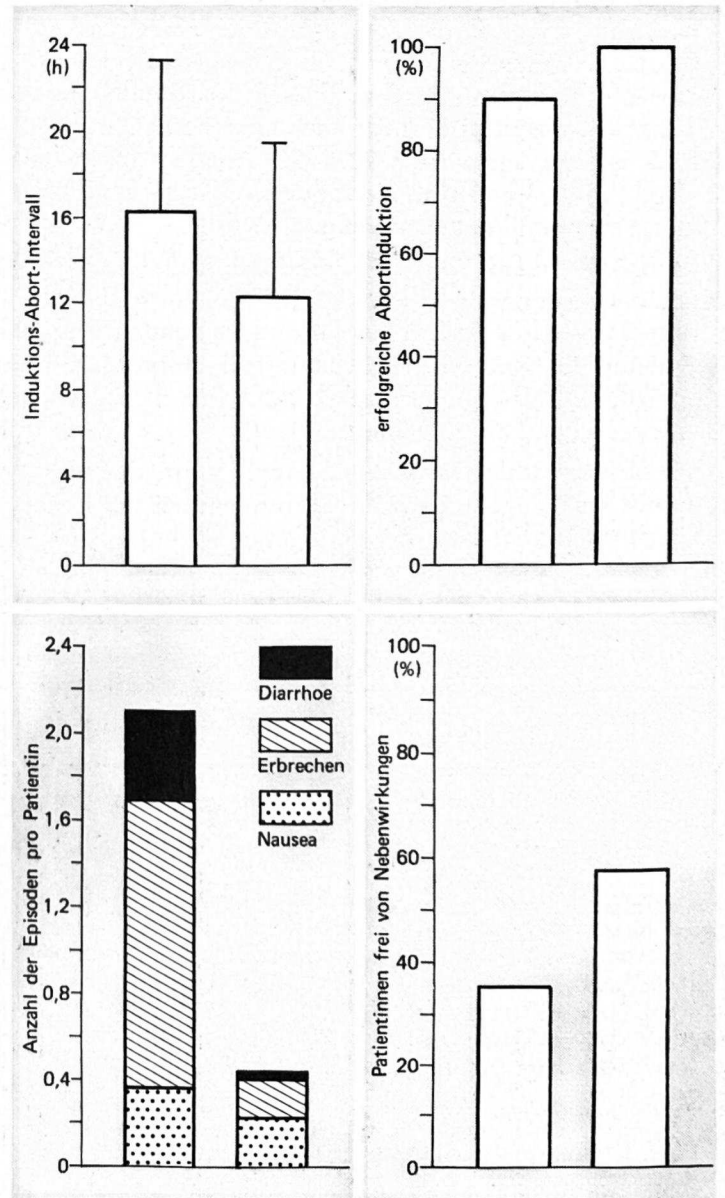


Abb. 1. Vergleich der Wirkung und Nebenwirkungen von Prostaglandin F_{2α} (linke Säulen) und Sulproston.

zur Zeit angewandten Applikationsformen zum einen technisch aufwendig (zum Beispiel intraamnial), zum anderen aber ist die lokale Anwendung mit erhöhtem Infektionsrisiko verbunden. Die transzervikalen Zugangswege sind zudem für die Patientin psychisch belastender. Für eine neu einzuführende Substanz sind deshalb drei Kriterien zu fordern: 1. hohe Wirkungsrate, 2. geringe und für die Patientinnen erträgliche Nebenwirkungen, 3. systemische Anwendungsmöglichkeit.

Obwohl Sulproston noch keine ideale Substanz zum Schwangerschaftsabbruch ist, erfüllt sie nach den bisher vorliegenden Ergebnissen diese drei Forderungen weitgehend (8,9,11–14,16). Beim Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von $\text{PgF}_{2\alpha}$, intraamnial angewendet (10), mit Sulproston wird dieser Fortschritt deutlich (Abbildung 1).

Als Ursache der sehr niedrigen Nebenwirkungsrate ist die Uteroselektivität von Sulproston anzusehen. Daß qualitativ die gleichen Nebenwirkungen wie bei PgE bestehen, zeigt sich erst bei höheren Blutspiegeln. So konnten wir in einer Dosisfindungsstudie zeigen, daß bei einer Erhöhung der intravenösen Infusionsrate von Sulproston auf das 2,4fache die Anzahl der Nebenwirkungen auf das Vierfache ansteigt, ohne daß es zu einer Zunahme der Erfolgsrate kommt (16). Die optimale Dosis-Wirkungs-Konzentration liegt nach unseren Erfahrungen bei $1,7 \mu\text{g}/\text{min}$, intravenös über 10 Stunden appliziert. Bei Reduktion der Infusionszeit oder Infusionsrate ist die Erfolgsrate signifikant rückläufig.

Klinische Anwendung. Während bei den bisher bekannten Prostaglandinen die Applikationsform als Mittel zur Reduktion der Nebenwirkungen benutzt wurde (3), bietet die gute Verträglichkeit von Sulproston die Möglichkeit, die Anwendungsart klinischen Erfordernissen entsprechend auszuwählen.

Die extra- und intraamniale Applikation als nicht-systemisches Vorgehen wurde von uns wegen der höheren Nebenwirkungsrate, der geringeren Wirksamkeit sowie des lokalen Infektionsrisikos verlassen. Der Einsatz von vaginalen und rektalen Suppositorien bietet zwar die

Möglichkeit der Eigenapplikation, klinische Erfolge sind aber zur Zeit wegen der noch unzureichenden Galenik nicht nachweisbar.

Das Vorgehen der Wahl liegt in der systemischen Anwendung. Der intravenöse Zugang als Dauertropfinfusion besitzt dabei gegenüber dem intramuskulären den Vorteil der besseren Steuerbarkeit, ist aber für die Patientin und das Pflegepersonal wegen der Immobilisation belastender. Zur »menstrual regulation« und zur Zervixweichung im ersten Trimenon ist deshalb die intramuskuläre Applikation vorzuziehen. Jenseits der zwölften Schwangerschaftswoche muß allerdings wegen der verschiedenen Komplikationsmöglichkeiten wie Zervix- und Uterusruptur bei Tetanus uteri und der häufig sehr kurzen Induktions-Abort-Zeit der steuerbaren Dauertropfinfusion der Vorzug gegeben werden. Selbstverständlich sollte die Überwachung mit fortschreitendem Gestationsalter entsprechend einer eingeleiteten Geburt erfolgen (Tabelle 3).

Während die Anwendung von Sulproston zur Abortinduktion im zweiten und dritten Trimenon für die Patientin und den Therapeuten einen entscheidenden medikamentenbezogenen Fortschritt bringt, kündigt sich beim artifizialen Abort unterhalb der sechsten Schwangerschaftswoche eine neue therapeutische Möglichkeit an. In über 80% der Fälle konnte hier eine vollständige Abstoßung der Schwangerschaft erreicht werden. Die zu diesem Zeitpunkt obligate Kürettage war somit überflüssig. Inwieweit dieses Vorgehen in das erste Trimenon ausgedehnt werden kann, bleibt streng kontrollierten Studien vorbehalten. Solange aber die Kürettage jenseits der sechsten Schwangerschaftswoche obligat ist, sollte auch der Einsatz des insgesamt gut verträglichen Sulprostons im ersten Trimenon von klinischen Parametern wie Zervixhypoplasie und Nulliparität sowie auch von der psychischen Stabilität der Patientin abhängig gemacht werden. Bevor Sulproston generell zur Zervixdilatation im ersten Trimenon empfohlen werden kann, müßte noch nachgewiesen werden, daß es das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko des zusätzlich notwendigen operativen Eingriffs vermindert.

Tab. 3. Therapieschema für Sulproston

Indikation	Applikation	Ergebnis	Bemerkung
»menstrual regulation«	1000 μg intramuskulär	Blutung 5–10 d	bei längerdauernder Blutung oder hCG/Urin (z. B. Gonavilide®) positiv > 10 d: Kürettage
Abruptio bis zur 12. Schwangerschaftswoche	dreimal 500 μg 4stündlich intramuskulär	Zervix > H_{10} dilatiert, häufig Abortus incompletus oder completus	Kürettage notwendig. Vorteil: Vermeidung von dilatationsbedingten Verletzungen und Spätfolgen (z. B. Zervixinsuffizienz)
nach 12. Schwangerschaftswoche	1000 μg in 10 h als i. v. Infusion (z. B. 1000 ml 5%ige Laevulose-Lösung), kein Abort nach 20 h (n \approx 20%): 2000 $\mu\text{g}/10$ h	Abortus incompletus oder completus	Nachkürettage bis zur 24. Schwangerschaftswoche notwendig
Infans mortuus, septischer Abort, Blasenmole	Vorgehen wie bei Abruptio	Abortus incompletus oder completus	Kürettage abhängig von klinischen Erfordernissen

Sulproston wurde uns von Frau Dr. Ulbrich, Schering AG, Berlin/Bergkamen, zur Verfügung gestellt.

Literatur

- (1) Anderson, G. G., J. C. Hobbins, L. Speroff, B. V. Caldwell: The induction of therapeutic abortion using intravenous $\text{PgF}_{2\alpha}$. *Contraception* 5 (1972), 303.
- (2) Brenner, W. E.: Intravenous $\text{PgF}_{2\alpha}$ for therapeutic abortion. The efficacy and tolerance of three dosage schedules. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 113 (1972), 1037.
- (3) Brenner, W. E.: The current status of prostaglandins as abortifacients. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 123 (1975), 306.
- (4) Cates jr., W., C. Tietze: Standardized mortality rates associated with legal abortion, United States, 1972-1975. *Family Planning Perspectives* 10 (1978), 109.
- (5) Christian, W.: Die Schwangerschaftsabbruchstatistik in der Bundesrepublik Deutschland. *Gynäk. Prax.* 2 (1978), 691.
- (6) Czapó, A. I., J. P. Sauvage, W. G. Wiest: The efficacy and acceptability of intravenously administered $\text{PgF}_{2\alpha}$ as abortifacient. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 111 (1971), 1059.
- (7) Hess, H. J., J. S. Bindra, J. W. Constantine, W. Elger, O. Loge, E. Schillinger, W. Losert: Pharmacology of 16-phenoxy- ω -tetranor $\text{PgE}_{2\alpha}$ methylsulfonamide, a tissue-selective antifertility prostaglandin. *IRCS* 5 (1977), 68.
- (8) Karim, S. M. M., B. Bashini, S. S. Ratnam, R. N. V. Prasa, Y. M. Wong: Menstrual induction-termination of pregnancy with a new prostaglandin analog, SHB 286. *IRCS* 5 (1977), 25.
- (9) Karim, S. M. M., H. T. Choo, H. L. Lim, K. C. Yeo, S. S. Ratnam: Termination of second trimester pregnancy with intramuscular administration of sulprostone. *Prostaglandins* 15 (1978), 1063.
- (10) Lauersen, N. H., K. H. Wilson: Midtrimester abortion induced with a

single intraamniotic instillation of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 118 (1974), 210.

(11) Pulkkinen, M. O.: Pregnancy termination with the PgE_2 derivative, SHB 286. *Prostaglandins* 15 (1978), 161.

(12) Schmidt-Gollwitzer, M., K. Schmidt-Gollwitzer, B. Schüssler, R. Koch, J. Nevinny-Stickel: Erste Erfahrungen mit einem neuen Prostaglandin- E_2 -Derivat. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 37 (1977), 1030.

(13) Schmidt-Gollwitzer, M., B. Schüssler, K. Schmidt-Gollwitzer, W. Elger, J. Nevinny-Stickel: Termination of pregnancy by intravenous administration of sulprostone, a new tissue-selective PgE_2 derivative. *Singapore J. Obstet. Gynec.* 9 (1978), 63.

Dr. B. Schüssler
Universitätsfrauen- und Poliklinik
6650 Homburg/Saar

Dr. Karin Schmidt-Gollwitzer, Dr. M. Schmidt-Gollwitzer
Frauenklinik und Poliklinik
Klinikum Charlottenburg der Freien Universität
1000 Berlin 19, Pulsstr. 4-14

(14) Schmidt-Gollwitzer, K., B. Schüssler, W. Elger, M. Schmidt-Gollwitzer: Improvement in artificial second trimester abortion with a new tissue-selective prostaglandin E_2 derivative. *Amer. J. Obstet. Gynec.* (im Druck).

(15) Schüssler, B., M. Schmidt-Gollwitzer: Comparison of clinical and hormonal parameters in artificial abortion with different prostaglandins. *Gyn. Rundschau* (im Druck).

(16) Schüssler, B., K. Schmidt-Gollwitzer, D. Höbich, M. Schmidt-Gollwitzer: Efficacy and acceptability of intravenously administered sulprostone, a tissue-selective prostaglandin E_2 derivative for induction of first trimester abortion. *Contraception* 19 (1979), 29.

Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 1701-1705
© Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Die antiarrhythmische Wirkung von Tocainid bei ventrikulären Herzrhythmusstörungen

Nachweis mittels ambulanter Langzeit-EKG-Analyse im Rahmen einer Doppelblindstudie

K. H. Kuck, P. Hanrath, J. Lubda, D. Mathey und W. Bleifeld

Abteilung Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. W. Bleifeld), II. Medizinische Klinik der Universität Hamburg

Die antiarrhythmische Wirkung von Tocainid, einem Amin-Analogen des Lidocains, wurde bei zwölf Patienten mit ventrikulären Arrhythmien im Rahmen einer Doppelblindstudie untersucht. Die tägliche Dosis betrug 400 oder 600 mg alle 8 Stunden. In der Gesamtgruppe der Patienten nahm die ventrikuläre Extrasystoliehäufigkeit, analysiert mit Hilfe eines ambulanten 24stündigen Langzeit-Elektrokardiogramms, durchschnittlich um 70% ab. Bei vier von neun Patienten konnte der Schweregrad der ventrikulären Extrasystolie, bezogen auf die Klassifizierung nach Lown, um mindestens eine Funktionsklasse gebessert werden. Eine Korrelation zwischen der antiarrhythmischen Wirksamkeit und dem Tocainid-Plasmaspiegel, der zwischen 4,1 und 9,8 $\mu\text{g/ml}$ lag, konnte nicht festgestellt werden. Vier Patienten hatten Nebenwirkungen in Form von zentralnervösen Störungen, die aber nicht zum Absetzen der Tocainid-Therapie zwangen. Tocainid kann als oral wirksame antiarrhythmische Substanz eine Alternative in der Behandlung ventrikulärer Herzrhythmusstörungen darstellen.

Anti-arrhythmic effect of tocainide (lidocaine congener) on ventricular arrhythmias

The antiarrhythmic effect of tocainide, an amine analogue of lidocaine, was tested in the course of a double-blind trial on 12 patients with ventricular arrhythmias. Daily dose was 400 or 600 mg every eight hours. In all tested patients the frequency of ventricular extrasystoles, analysed by means of ambulatory 24-hour ECG monitoring, decreased by an average of 70%. In four of nine patients the severity of the ventricular extrasystoles (Lown's classification) was improved by at least one functional class. There was no correlation between the anti-arrhythmic effect and the plasma level of tocainide, which was between 4.1 and 9.8 $\mu\text{g/ml}$. Four patients had side effects in the form of CNS symptoms, but the drug did not have to be discontinued. Tocainide is an orally effective antiarrhythmic drug, an alternative in the treatment of ventricular arrhythmias.