

## **5. MIFEPRISTON**

Gynækologiske guidelines

Arbejdsgruppe: Christina Rørbye (tovtrækker), Gitte Eriksen og Richard Farlie

### ***RESUMÉ AF VIDEN***

Mifepriston:

- er et syntetisk steroid med antiprogesteron og antiglucocorticoid virkning
- absorbers let efter oral indtagelse med opnåelse af maksimal plasmakoncentration efter 1-2 timer
- plasmakoncentrationen er konstant ved stigende doser fra 100 til 800mg
- plasmahalveringstiden er 1-2 døgn
- øger myometriets sensitivitet overfor endogen og exogen prostaglandin og inhiberer nedbrydningen heraf
- har en antiproliferativ effekt på endometriet, som medfører afstødning ligesom ved menstruation
- nedsætter produktionen af se-hCG, hvilket har negativ feedback på corpus luteum
- virker opblødende og dilaterende på cervix

### ***KINETIK***

Efter oral indtagelse absorberes mifepriston hurtigt med en maksimal plasmakoncentration efter 1-2 timer<sup>(23,30,29,34)</sup>. En plateaufase opnås efter 6 timers initial redistribuering<sup>(29,30)</sup>. Plasmakoncentrationen er konstant ved doser fra 100 til 800mg. Mifepriston binder sig i plasma til transportproteinet  $\alpha_1$  – acid glycoprotein (AAG)<sup>(7)</sup>, og den frie fraktion udgør 2-3%<sup>(29)</sup>. Ved doser over 100mg mættes AAG, og overskydende mifepriston metaboliseres eller bevæger sig ekstravaskulært, hvorfra det kan diffundere tilbage til blodbanen, når der opstår frie bindingssteder<sup>(29)</sup>. Der er således tale om en nulte-ordens kinetik, der forklarer, hvorfor plasma koncentrationen er konstant de første 48 timer ved doser fra 100 til 800mg<sup>(34)</sup>. Baggrunden herfor er altså dels, at der sker en mætning af bindingskapaciteten (AGA's bindingskapacitet er mindre end den terapeutiske dosis) og dels en effektiv metabolisering<sup>(29)</sup>. Det samme fænomen ses ved multiple doser<sup>(24)</sup>. Koncentrationen af aktive metabolitter øges derimod med stigende dosis og bidrager til den antiprogesterone effekt<sup>(29,30)</sup>, om end med en lavere affinitet for progesteron receptoren på 9-21% af affiniteten for mifepriston. Den primære antiprogesterone effekt medieres altså af mifepriston<sup>(29)</sup>. Modsat stiger den metabolit-medierede antiglucocorticoide effekt ved stigende doser<sup>(29)</sup>.

Mifepriston bindes reversibelt til progesteron receptoren med en ca. 2,5 gange større affinitet end progesteron<sup>(32)</sup>. Plasmahalveringstiden er 1 –2 døgn<sup>(23,24,30,31,34)</sup>. Hovedparten (min 90%) udskilles via fæces, og stoffet er elimineret efter 7-10 dage<sup>(29)</sup>. Nedbrydningen af mifepriston initieres af cytochrome P450 enzymet CYP3A4 med en primær demetylering, derefter en didemetylering og endelig en hydroxylering. Efter peroral indgift måles en stigning i cortisol og prolaktin, men ingen stigning i ACTH, TSH eller LH<sup>(26)</sup>.

## **VIRKNINGSMEKANISME**

Den primære effekt af progesteron er at initiere og bevare den tidlige graviditet. Mifepriston - også kaldet RU 486 - er et syntetisk steroid med antiprogesteron effekt (progesteron receptor modulator), antiglucocorticoid effekt og svag androgen effekt<sup>(3)</sup>. Mifepriston øger myometriets sensitivitet overfor endogen og exogen prostaglandin E-2 og inhiberer dets nedbrydning<sup>(27)</sup>. Mifepriston i doser på 50-600mg blødgør cervix og øger dilatationen sammenlignet med placebo. Effekten er størst efter 10. uge uanset paritet<sup>(18)</sup>.

Ud fra målinger af intrauterine tryk øger mifepriston i dosis fra 50-600 mg den uterine aktivitet i 1. trimester hos 30-60% af kvinder efter 24 timer og hos næsten alle efter 36-48 timer<sup>(14,20,27)</sup>, formentlig via øgning i antallet af gap-junctions<sup>(14)</sup>.

Mifepriston alene kan inducere abort med en succesrate på 60-88%<sup>(25,28,33)</sup>. Hvis mifepriston efterfølges af et prostaglandin stiger succesraten betragteligt (se afsnittet om 1. trimester medicinsk ab. prov.). I langt hovedparten af studier er prostaglandin administreret 36-48 timer efter mifepriston. Enkelte undersøgelser opnår dog tilsvarende succesrater ved prostaglandin administration 24, 48 og 72 timer efter mifepriston<sup>(2,5)</sup>(II).

## **DOSIS**

I fire store randomiserede dobbelt-blindede undersøgelser er en reduceret mifepriston dosis på 200mg sammenlignet med den konventionelle dosis på 600mg<sup>(1,4,11,12)</sup>(I). Mifepriston er enten efterfulgt af 0,4 eller 0,6mg oralt administreret misoprostol eller 1mg vaginalt administreret gemeprost, - givet til kvinder med GA ≤ 63 dage i tre af studierne. Alle undersøgelser finder samme succesrater ved 200mg som 600mg mifepriston, og anbefaler derfor den reducerede dosis. Ét studie viser en signifikant lavere succes rate ved GA 56-63 dage, men stadig ingen forskel mellem 600mg og 200mg grupperne<sup>(11)</sup>. Den lave succesrate ved højere gestationsalder forventes at stige hvis misoprostol administreres vaginalt. Mifepriston dispenseres i tabletform á 200mg.

**Konklusion:** Succesraten efter henholdsvis 200 og 600mg mifepriston er med overvejende sandsynlighed ligeværdig jf. dels kliniske undersøgelser og kinetikken (I). Eftersom der ikke findes dokumentation for et regime med 0,4 mg vaginalt administreret misoprostol forudgået af 200mg mifepriston, fastholdes anbefalingen dog foreløbig på 600mg mifepriston.

## **RISICI/TERATOGENICITET**

Flere raske børn er født, efter at kvinden har taget mifepriston i graviditeten<sup>(15,19)</sup>(IV). Øvrige gennemførte graviditeter efter indtagelse af mifepriston er slørede af, at der også er givet prostaglandin. Det er derfor ikke muligt at adskille evt. fosterskader forårsaget heraf<sup>(6)</sup>.

Ét tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse forklares med overvejende sandsynlighed at være relateret til indtagelse af 600mg mifepriston<sup>(8)</sup>(IV).

Kontrollerede forsøg med rotter giver modstridende resultater<sup>(13,16)</sup>(II), og mistanken om teratogenicitet kan derfor ikke afkræftes<sup>(9)</sup>.

**Konklusion:** Den teratogene mistanke til mifepriston er lille, men kan ikke afkræftes.

**Kontraindikationer:** Kronisk binyresvigt, ektrauterin graviditet.

**Amning:** Der er ingen evidens for at fraråde amning under behandlingen.

**Bivirkninger:** Ses sjældent, kraftige smerter kan dog forekomme.

## **REFERENCER:**

2001:

1. WHO Task force. Medical abortion at 57 to 63 days of gestation with a lower dose of mifepristone and gemeprost. *Acta Gynecol Scand* 2001;80(5):447-51

2000:

2. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stdalius LS, Fuller L. Vaginal misoprostol administered 1, 2 or 3 days after mifepristone for early medical abortion. *JAMA* 2000;284:1948-52.
3. Spitz IM, Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids* 2000 (65);807-815
4. WHO Task Force. Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:524-30

1999:

5. Sandstrøm O, Brocks L, Schantz A, Grindsted J, Grindsted L, Jacobsen JD, Nielsen SP. Interruption of early pregnancy with mifepristone in combination with gemeprost. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:806-9.

1998:

6. Sitruk-Ware R. Fetal malformation and failed medical termination of pregnancy. *Lancet* 1998;325(9124):323

1997:

7. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clin. pharmacokinet* 1997;33(1):7-17

1996:

8. Lecorvaisier-Pieto C. J. Toxic epidermal necrolysis after mifepristone/gemeprost-induced abortion. *Am Academy Derm* 1996;35:112

1994:

9. Tarantal AF. Holoprocencephaly in a long-tailed macaque (*macaca fascicularis*): A case report. *J Med Primatol* 1994;23:319-24

1993:

10. Cheng L, Kelly RW, Thong KJ, Hume R, Baird DT. The effects of mifepristone (RU486) on prostaglandin dehydrogenase in decidual and chorionic tissue in early pregnancy. *Hum Reprod* 1993;8(5):705-9
11. McKinley C. The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Hum Reprod* 1993;8(9):1502-5

12. WHO Task Force. Termination of pregnancy with reduced doses of mifepristone. *BMJ* 1993;307:532-7

1991:

13. Hardy RP. Effects of the anti-progestin RU 38486 on rat embryos growing in culture. *Food Chem Toxicol* 1991;29(5):361-2
14. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 1991;338(8777):1233-6
15. Pons J-C. Development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1991;338:763

16. Schoot P van der. Effects of treatment of male and female rats in infancy with mifepristone on reproductive function in adulthood. *J Reprod Fert* 1991;90:255-66  
1990:
17. Gupta JK, Johnson N. Effect of mifepristone on dilatation of the pregnant and non-pregnant cervix. *Lancet* 1990 335(8700):1238-40
18. Lefebvre Y, Proulx L, Elie R, Poulin O, Lanza E. The effect of RU-38486 on cervical ripening. Clinical studies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162(1):61-5
19. Lim BH. Normal development after exposure to mifepristone in early pregnancy. *Lancet* 1990;336:257-8
20. Urquhart DR, Templeton AA. Mifepristone (RU 486) for cervical priming prior to surgical induced abortion in the late first trimester. *Contraception* 1990;42(2):191-9
21. Wolf JP. Tolerance of perinidatory primate embryos to RU 486 exposure in vitro and in vivo. *Contraception* 1990;41(1):85-92
22. WHO. The use of mifepristone (RU 486) for cervical preparation in first trimester termination by vacuum aspiration. World Health Organization. Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. *Br J Gynaecol* 1990;97(3):260-6  
1989:
23. He CH. Pharmacokinetic study of orally administered RU 486 in non-pregnant women. *Contraception* 1989;40(4):449-60
24. Heikinheimo O. Pharmacokinetics of the antiprogesterone RU 486 in women during multiple dose administration. *J Steroid Biochem* 1989;32(1A):21-5  
1988:
25. Grimes DA, Mishell DR, Shoupe D, Lacarra M. Early abortion with a single dose of the antiprogesterin RU-486. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1307-12.
26. Liu JH. Pharmacodynamics of the antiprogesterone RU 486 in women after oral administration. *Fertil Steril* 1988;50(2):245-9
27. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(2):126-34  
1987:
28. Birgerson L, Odland V. Early pregnancy termination with antiprogesterins: a comparative clinical study of RY 486 given in two dose regimens and Epostane. *Fertil Steril* 1987;48:565-70.
29. Heikinheimo O. Metabolism and serum binding of RU 486 in women after various single doses. *Hum Reprod* 1987;2(5):379-85
30. Heikinheimo O. Plasma concentrations and receptor binding of RU 486 and its metabolites in humans. *J Steroid Biochem* 1987;26(2):279-84
31. Kawai S. Pharmacokinetic Properties of the Antigluocorticoid and Antiprogesterone Steroid RU 486 in Man. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;241(2):401-6
32. Lähteenmäki P. Pharmacokinetics and metabolism of RU 486. *J steroid Biochem* 1987;27(4-6):859-863
33. Mishell DR, Shoupe D, Brenner PF, Lacarra M, Horenstein J, Lahteenmaki P, Spitz IM. Termination of early gestation with the anti-progesterin steroid RU 486: medium versus low dose. *Contraception* 1987;35:307-21.  
1985:
34. Deraedt R. The antiprogesterin steroid RU 486 and human fertility control. New York: Plenum Press, 1985:102-22