

6. MISOPRISTOL

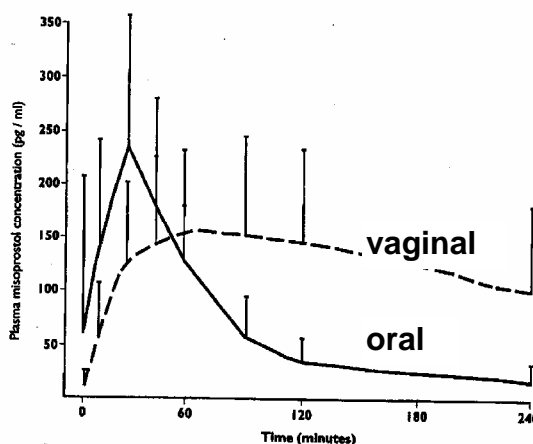
Gynækologiske guidelines, august 2002

Tovtrækker: Frank Vous Kristiansen

Referenter: Gitte Eriksen, Nina Palmgren Colov og Christina Rørbye

RESUMÉ AF VIDEN

- E₁-analoger er vandopløselige eicosapentasyre derivater som resorberes fra mundhule, ventrikel, tarm inklusive rectum og vagina.
- Pris og opbevaringsmæssige forhold betyder, at gemeproct (Cervagem®) med stor sandsynlighed glider helt eller delvis ud til fordel for misoprostol (Cytotec®).
- Administrationsmåden af misoprostol har stor betydning for de farmakokinetiske forhold. Ved vaginal administration nås maksimum koncentrationen langsommere end ved p.o. indgift. Ved vaginal administration er maksimum koncentrationen signifikant lavere, men plasma koncentrationen holder sig konstant i op til 4-6 timer. Sammenlagt er den systemiske biotilgængelighed ved vaginal administration 3 gange højere end ved p.o. administration. Graden af absorption er underlagt stor interpersonel variation.



Gennemsnitslig plasmakoncentration af misoprostol over tid. Error bars repræsenterer 1 SD. Figuren er taget fra Zieman et al 1997 (9), side 90 figur 1.

- Ved samme dosis ses ved p.o. administration flere bivirkninger end ved vaginal administration (evidensgrad 1)
- **Amning;** erfaring savnes, men enkeltdosering som i forbindelse med induktion af abort kan næppe frarådes.
- **Bivirkninger;** gastrointestinale gener (diarre, kvalme, opkast, flatulens og nedre abdominal smerter) er dosisafhængige. Vaginalblødning og ve-agtige smerter er en følge af prostaglandin indgift som abortivum. Alvorlige cardiale bivirkninger er sjældne (se kontraindikationer).
- **Kontraindikationer;** svær atherosclerotisk lidelse, variant angina (ses primært hos yngre hvor stort tobaksforbrug disponerer) og glaukom (d).
- **Forsigtighed ved;** behandlingskrævende astma (aktuel systemisk behandling), vasospastiske fænomener (fx Mb. Raynaud og migræne), storrygere > 35 år samt ved flere risikofaktorer hos samme patient. Er der tale om risikopatienter må administration af prostaglandin i hjemmet frarådes (d).
- **Teratogen effekt;** Fosterbeskadigende i dyreforsøg. Alvorlige misdannelser i form af bl.a. skeletdeformiteter (athrogrypose) og kranienerveparalyse er set ved mislykkede

forsøg på abortfremkaldelse med misoprostol i 1. trimester. Efter indtagelse af misoprostol i 1. trimester anbefales derfor abort (d).

E₁-analoger til gynækologisk-obstetrisk anvendelse

Afgrænsning

Prostaglandiner, der alle er afledt af polyumættede fedtsyrer indeholdende 20 kulstof atomer, hvoraf de 5 sidder i en cyclopentan ring. er eicosanoider. Prostaglandin stofgrupperne benævnes fra A til J med D, E og F som de klinisk vigtigste.

Indenfor gynækologi og obstetrik er det kun de syntetisk fremstillede prostaglandin analoger

Dinoproston (PGE₂); Minprostin®

Carboprost (15-methyl PGF_{2α}); Prostifenem®

Gemeprost (PGE₁); Cervagem®

Misoprostol (PGE₁); Cytotec ®

der er af praktisk interesse.

Kombinationen af mifepriston og syntetisk prostaglandin er effektiv til fremkaldelse af både 1. trimester abort²⁷(I) og 2. trimester abort¹⁰(1b). Tidligere har man anvendt sulprostone som intramuskulær injektion, men efter rapporter om kardiovaskulære bivirkninger og dødsfald som følge af AMI anvendes præparatet ikke længere i Danmark⁴. Gemeprost skal opbevares ved -18°C og den varierende grad af absorption efter vaginal administration²(I) gør, kombineret med den betydelige prisforskel (gemeprost er 100 gange dyrere end misoprostol) at gemeprost med stor sandsynlighed mister sin relevans indenfor gynækologi og obstetrik. Ækvipotente doser af misoprostol er, bedømt ud fra klinisk effekt er 0,4 mg misoprostol og 1 mg gemeprost (III)²⁰

Nedenstående omhandler kun misoprostol med fokus på dets anvendelse i 1. og 2. trimester. Med hensyn til Minprostin og Prostifenem henvises til Sandbjerg Guidelines samt Cochrane review ("Prostaglandins for prevention of postpartum haemorrhage 2001" og "Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour 2001").

Misoprostol er ikke registreret til brug indenfor gynækologi og obstetrik, men medikamentet er farmakologisk yderst velundersøgt .

Farmakologi

Administration

Misoprostol ([±]-methyl-11α,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13E-en-1-oate) er vandopløselig og stabil ved rumtemperatur.

Misoprostol dispenseres i form af tabletter á 0,2mg, der kan gives p.o., sublingualt, vaginalt eller rektalt. Sustained-release tabletter er på vej¹⁹.

Misoprostol fugtet med saltvand giver højere succes rate, men flere bivirkninger og er kun undersøgt forudgået af methotrexat²⁹ (III).

Farmakokinetik:

Misoprostol er vandopløseligt og optages hurtigt. Biotilgængeligheden er efter p.o indgift ca. 80%. Samtidig fødeindtag nedsætter resorptions hastigheden, men ikke absorptionsgraden. Misoprostol hydrolyseres hurtigt til misoprostolsyre, der metaboliseres yderligere til inaktive forbindelser. 95 % metaboliseres ved en enkelt passage gennem lungekredsløbet³⁴.

Efter indgift af 0.4mg misoprostol fandtes maximum plasmakoncentrationen af den aktive hovedmetabolit misoprostolsyre signifikant højere efter p.o. end efter vaginal administration (277 ± 124 versus 165 ± 86 pg/mL, $P=0,03$, analysis of variance)⁹. Endvidere nås maximal koncentration hurtigere ved p.o. end ved vaginal indgift (34 ± 17 vs 80 ± 27 min; $P < 0,001$). Som det ses af omstående kurve (Zieman) er biotilgængeligheden (mean \pm SD) op til 6 timer 300 ± 103 for p.o indgift versus 957 ± 542 pg·time/mL, $P=0,03$ for vaginal administration (N=10). Den aktive mængde misoprostol er således 3 gange større ved vaginal end ved p.o. administration. Dog var der stor interpersonel variation indenfor same gruppe⁹(I). Samme resultater fandt Danielsson et al 1999¹⁶ (I).

Halveringstiden for misoprostol er 30min. og må antages at være uafhængig af administrationsmåden^{16, 34}. Den tidsmæssige forskel i plasma koncentrationen efter p.o og vaginal indgift må derfor bero på forskelle i absorption.

Virkningsmekanisme

Receptormedieret effekt

I uterinmuskulatur i såvel corpus som cervix findes prostaglandin receptorer af typen 7-TM koblet med subtyper. Disse receptorer er påvirkelige af både naturlige prostaglandiner som har en halveringstid på sekunder til minutter, og af syntetiske prostaglandin analoger som har en halveringstid på minutter til timer¹³.

I modsætning til oxytocin receptorer som aktiveres i løbet af graviditeten er prostaglandin receptorerne konstant til stede^{14,17}.

Effekt på det intrauterine tryk

I den tidlige graviditet er effekten på den uterine kontraktilitet efter p.o. indgift begrænset og kun 5 % aborterer⁵ (II). Danielsson et al¹⁶ undersøgte det intrauterine tryk efter p.o. og vaginal indgift af 0.2 og 0.4mg misoprostol (30 singleton gravide uge 9+0 til 11+0). Efter p.o. indgift øges tonus i uterus initialt hurtigere og mere markant end efter vaginal administration. Ved vaginal administration holder tonus sig på et højere niveau i længere tid og efter 1-2 timer ses en øgning i den uterine kontraktilitet. En effekt, der holder sig i op til 4 timer efter behandlingsstart. Ved vaginal administration fremkalder 0,2mg misoprostol samme grad af uterin aktivitet som 0,4mg^{5,16}(I). Den øgede tonus og fremkaldelse af kontraktioner i korpusedelen er sandsynligvis medieret af NO¹⁸.

Effekt på cervix

Prostaglandiner inducerer cervix modning hos gravide uafhængigt af myometri-aktiviteten. Markante ændringer finder sted i den extracellulære matrix med bl.a. opsplnitning og udtynding af de kollagene fibre, ændring af fordelingen af vand, og infiltration af leukocytter³(I). Modningsprocessen i cervix er et resultat af en fysiologisk

inflammatorisk proces²⁶(I). Indomethacins effekt i behandlingen af truende præterm fødsel antages at være relateret til en inhiberende effekt på den endogene prostaglandin syntese³²(III).

MR-scanning i første trimester før og tre timer efter vaginal indgift af 0,8mg misoprostol viste signifikant forskel i længden og bredde af cervix samt i os internum, mens detektionen af ændringer i de stromale forhold varierede²⁸(II).

Bivirkninger

Gastrointestinale gener især diarre, kvalme og flatulens er hyppigt forekommende og er dosisafhængige. Smerter og vaginal blødning er naturlige følger af indgift af prostaglandin i abort øjemed¹⁵.

Ingen alvorlige bivirkninger er beskrevet hos over 7000 patienter ved normal dosering (0,2 mg 2-4 x daglig som profylakse ved ulcus sygdom). Ved indgift af >3 mg p.o. er beskrevet rhabdomyolyse, hypertermi og hypoxæmi³⁴. Endvidere er beskrevet et tilfælde med en gravid kvinde, der i uge 31, indtog misoprostol og trifluoperazine (Stelazine), hvorefter der opstod hyperten uterus og intrauterin fosterdød, hypertermi, rhabdomyolyse, hypoxi, respiratorisk alkalose, and metabolisk acidose⁸(IV).

Kontraindikationer:

Svær behandlingskrævende astma, kendt mb.cordis med eller uden hyperkolesterolemie samt variant angina må betragtes som kontraindikation for anvendelse af E₁-analoger. Kardiale arrytmier og svære symptomer på kardial hypoxi herunder død er beskrevet hos hjertesygge patienter^{6,23,24}(IV). Variant angina skyldes forbigående spasmer i større koronararterie. Tilstanden ses primært hos yngre patienter, hvor et stort tobaksforbrug er en disponerende faktor. Ætiologien er uafklaret, men relateres utvivlsomt til endotel dysfunktion og er associeret med forekomsten af andre vasospastiske fænomener som migræne og Mb Raynaud¹.

Anvendelse af mifepriston og misoprostol i kombination til fremkaldelse af 1. trimester abort hos kvinder med tidligere sectio eller uterus kirurgi diskuteres pga. risikoen for uterusruptur, men mængden af erfaringer på området er yderst sparsomme. Xu et al 2001³¹ præsenterer et prospektivt observationelt case/control studie med i alt 35 kvinder med cicatriciel uterus og 157 kontroller, hvor der gives mifepriston 25 mg x 2 daglig i 3 dage fulgt af 0,6mg misoprostol dag 4. Gestationsalderen var 49 dage (7+0). Kvinder med >1 sectio, uterus myomer, tidligere myomektomi eller uterus kirurgi blev ekskluderet. Succesraten var identisk i de 2 grupper (94,3 % 95% CI 81-99 % i gruppen med tidligere sectio og 89,9%, 95% CI 75-91% i kontrolgruppen). Der var ingen umiddelbare komplikationer i gruppen med tidligere sectio(III).

Teratogen effekt

Prostaglandin E₁ har en kontraherende effekt på glat muskulatur og hermed en vasoaktiv effekt. Indgift af en enkelt dosis misoprostol (p.o 0,2mg) til 14 gravide kvinder (uge 7+0 til 15+0) påvirkede flowet i aa. uterinae. Doppler resistance indeks (RI) øges signifikant allerede 1 time efter indgift, men påvirker ikke den foetale hjerteaktion²¹(II). Vaskulære forstyrrelser/påvirkninger herunder hjernestamme iskæmi kan være en mulig forklaring på den dysfunktion af kranienerven, der er set efter indtag af misoprostol i tidlig graviditet.

Mislykkede abortforsøg med ukendte doser af misoprostol giver således mistanke om en øget risiko for arthrogrypose (hypoplasi eller atrofi af muskler/sener) og/eller Moebius

syndrom^{7,11,12,25}(III, IV). Sidstnævnte er en sjælden sygdom uden entydig ætiologi karakteriseret ved medfødte lammelser med affektion af 6. og 7. kranienerver. Andre kranienerver kan endvidere være berørt. Skeletale og orofaciale anomalier optræder sammen med eventuel mental retardering³³.

Hypotesen understøttes af et brasiliansk multicenter, case-control studie med 93 cases; børn diagnosticeret med følgetilstande til "forstyrrelse" i kredsløbet og 279 kontroller; børn med andre defekter. Prænatal eksposition blev påvist hos 34% af cases sammenlignet med 4% i kontrolgruppen ($P < 0.0000001$)²⁵(III). Imidlertid er tilstanden ekstremt sjælden og selvom indtag af misoprostol under embryogenesen er forbundet med en ca 30 gange større risiko for at få barn med Moebius syndrom, er det usikkert om, der ville blive født 1 barn med syndromet, hvis 1000 kvinder indtog misoprostol³⁰.

Referencer

1981

1. Miller D, Waters DD, Warnica W, Szlachcic J, Kreeft J, Theroux P Is variant angina the coronary manifestation of a generalized vasospastic disorder? *N Engl J Med.* 1981 26;304(13):763-6.

1986

2. Dimov V, Green K, Bygdeman M, Christensen NJ. Metabolism of 16, 16-dimethyl-trans-delta 2-prostaglandin E1 methyl ester (ONO-802) following intravenous and vaginal administration to pregnant women. *Drug Metab Dispos* 1986 Jul-Aug;14(4):494-502
3. Uldbjerg N. Cervical connective tissue in relation to pregnancy, labour, and treatment with prostaglandin E2. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1989;148:1-40

1991

4. Anon. A death associated with mifepristone/sulprostone *Lancet* 1991;337:969-70
5. Norman J.E., Thong K.J., Baird D.T. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *The Lancet* 1991;338:1233-36

1992

6. (6) Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguilhaume CJ, Baulieu EE. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue. Study in 16,369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992 May;71(4):278-83

1993

7. (7) Gonzalez CH, Vargas FR, Perez AB, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, Leone CR, Correa Neto J, Llerena Junior JC, de Almeida JC. Limb deficiency with or without Mobius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy. *Am J Med Genet* 1993 Aug 1;47(1):59-64

1994

8. Bond GR, Van Zee A.. Overdosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Aug;171(2):561-2

1997

9. Ziemann M., Fong S.K., Benowitz N.L. et al. Absorption Kinetics of Misoprostol With Oral or Vaginal Administration. *Obstet. Gynecol.* 1997;90:88-9

10. Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GC, Lee SW. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90(5):735-8.

1998

11. Pastuszak AL, Schüler L, Speck-martins CE et al. Use of Misoprostol during Pregnancy and Möbius Syndrome in Infants. *NEJM* 1998;338:1881-85
12. Gonzalez CH, Marques-Dias MJ, Kim CA, Sugayama SM, Da Paz JA, Huson SM, Holmes LB. Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998 May 30;351(9116):1624-7

1999

13. Kampmann J.P. Brøsen K, Nielsen-Kudsk F, Nyborg N.C.B. Basal og klinisk farmakologi, 1999; 2.udgave, FADL's forlag
14. Scheepers H.C.J., van Erp E.M.J. and ven den Bergh A.S. Use of Misoprostol in First and Second Trimester Abortion: A Review. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 1999;54(9):592-600
15. Elul B, Ellertson C, Winikoff B et al. Side effects of Mifepriston-Misoprostol Abortion Versus Surgical abortion. *Contraception* 1999;59:107-14
16. Danielsson KG Rodrgyex A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 275-80

2000

17. Song J. Use of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Obstetrical&Gynecological Survey,* 2000;55:503-10
18. Ledingham M-A, Thomson A J, Greer I A et al. Nitric oxide in parturition. *Br J Obstet Gynaec.* 2000, 107;581-593
19. Chen D., Tsay R.J., Chen H. et al. Stabilisation and sustained effect of misoprostol with methacrylate copolymer. *Int J Pharm.* 2000,203;141-48
20. Creinin M.D. Medical abortion regimes:Historical context and overview ;Supplement to *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):S3-9
21. Yip SK, Tse AO, Haines CJ et al Misoprostol's effect on uterine arterial blood flow and fetal heart rate in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000;95:232-5
22. Coelho KE, Sarmiento MF, Veiga CM et al. Misoprostol embryotoxicity: clinical evaluation of fifteen patients with arthrogryposis. *Am J Genet* 2000;95:297-301
23. Schulte-Sasse U. Life threatening myocardial ischaemia associated with the use of prostaglandin E₁ to induce abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:7002
24. Lindhardt TB, Walker LR, Colov NSP et al. Vasospastisk angina pectoris ved medicinsk provokeret abort med prostaglandin analog. *Ugeskrift Læger* 2000;18:6536-37
25. Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VF, Sugayama SM, Albano L, Llerena JC Jr, Almeida JC, Duarte A, Cavalcanti DP, Goloni-Bertollo E, Conte A, Koren G, Addis. A Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. *Am J Med Genet* 2000 Dec 11;95(4):302-6
26. Sennstrom MB, Ekman G, Westergren-Thorsson G, Malmstrom A, Bystrom B, Endresen U, Mlambo N, Norman M, Stabi B, Brauner A. Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines. *Mol Hum Reprod* 2000 Apr;6(4):375-81

27. WHO. 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.

2001

28. Rae D.W., Smith F.W., Templeton A.A. Magnetic resonance imaging of the human cervix: a study of the effects of prostaglandins in the first trimester. *Hum.Reprod.* 2001;16(8):1744-47

29. Wiebe E.R. Misoprostol Administration in Medical Abortion. *The Journal of Reproductive Medicine* 2001;46(2):125-29

30. Koren G, Schuler L. Taking drugs during pregnancy. How safe are the unsafe? *Can Fam Physician* 2001 May;47:951-3

31. Xu J, Chen H, Ma T, Wu X. Termination of early pregnancy in the scarred uterus with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2001 Mar;72(3):245-51

32. Challis JR, Smith SK. Fetal endocrine signals and preterm labor. *Biol Neonate* 2001;79(3-4):163-7

2002

33. Stromland K, Sjogreen L, Miller M, Gillberg C, Wentz E, Johansson M, Nylen O, Danielsson A, Jacobsson C, Andersson J, Fernell E. Mobius sequence--a Swedish multidiscipline study. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(1):35-45

34. Lægemiddelkataloget 2002