

Medizinische Aspekte des medikamentösen SS Abbruches im ersten Trimenon

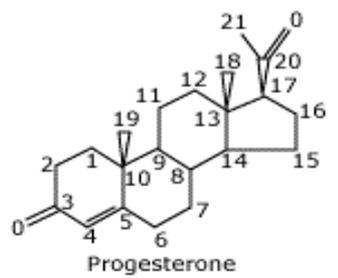
Prof. J. Bitzer

UFK Basel

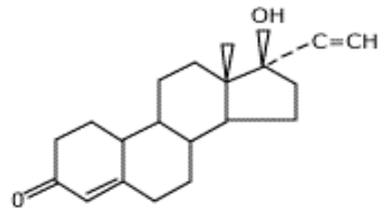
Medizinische Aspekte des medikamentösen Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon

- Die Protagonisten
 - Mifepriston
 - Misoprostol
- Einsatz beim medizinischen Schwangerschaftsabbruch
 - Indikationen, Kontraindikationen
 - Risiken und Nebenwirkungen
 - Verschiedene Anwendungsmodi
 - Besondere Patientinnengruppen
- Mifepristone in anderen Indikationen

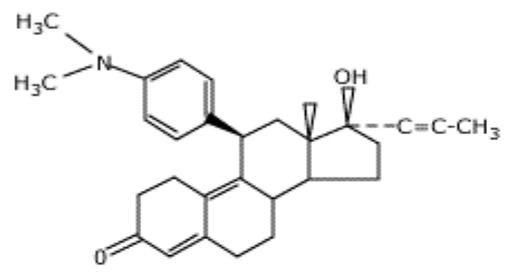
Die Struktur von Mifepriston und Verwandten Substanzen



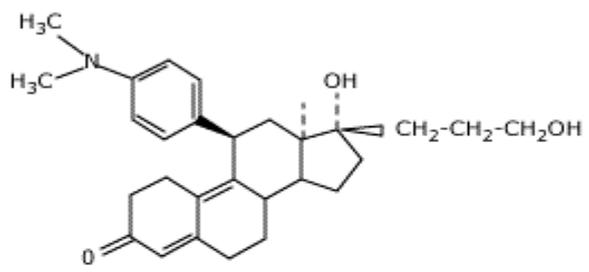
Progesterone



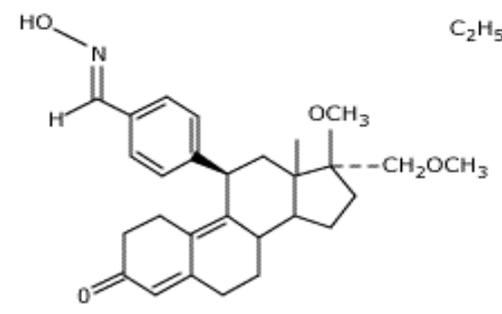
Norethindrone



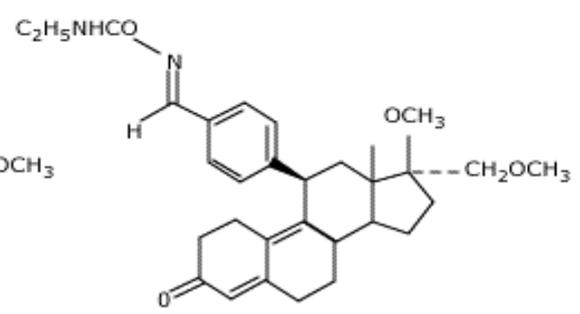
Mifepristone



Onapristone
(ZK 98299)

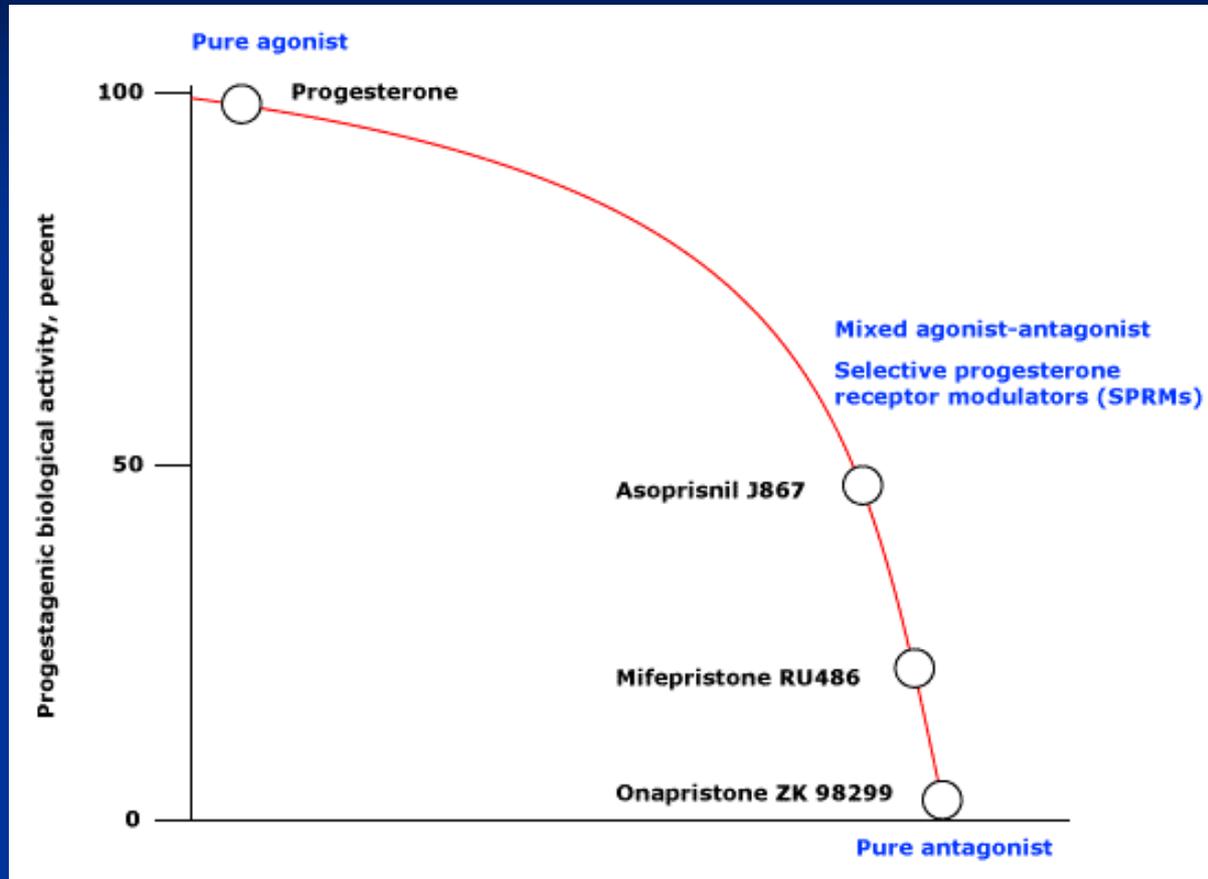


Asoprisnil J867

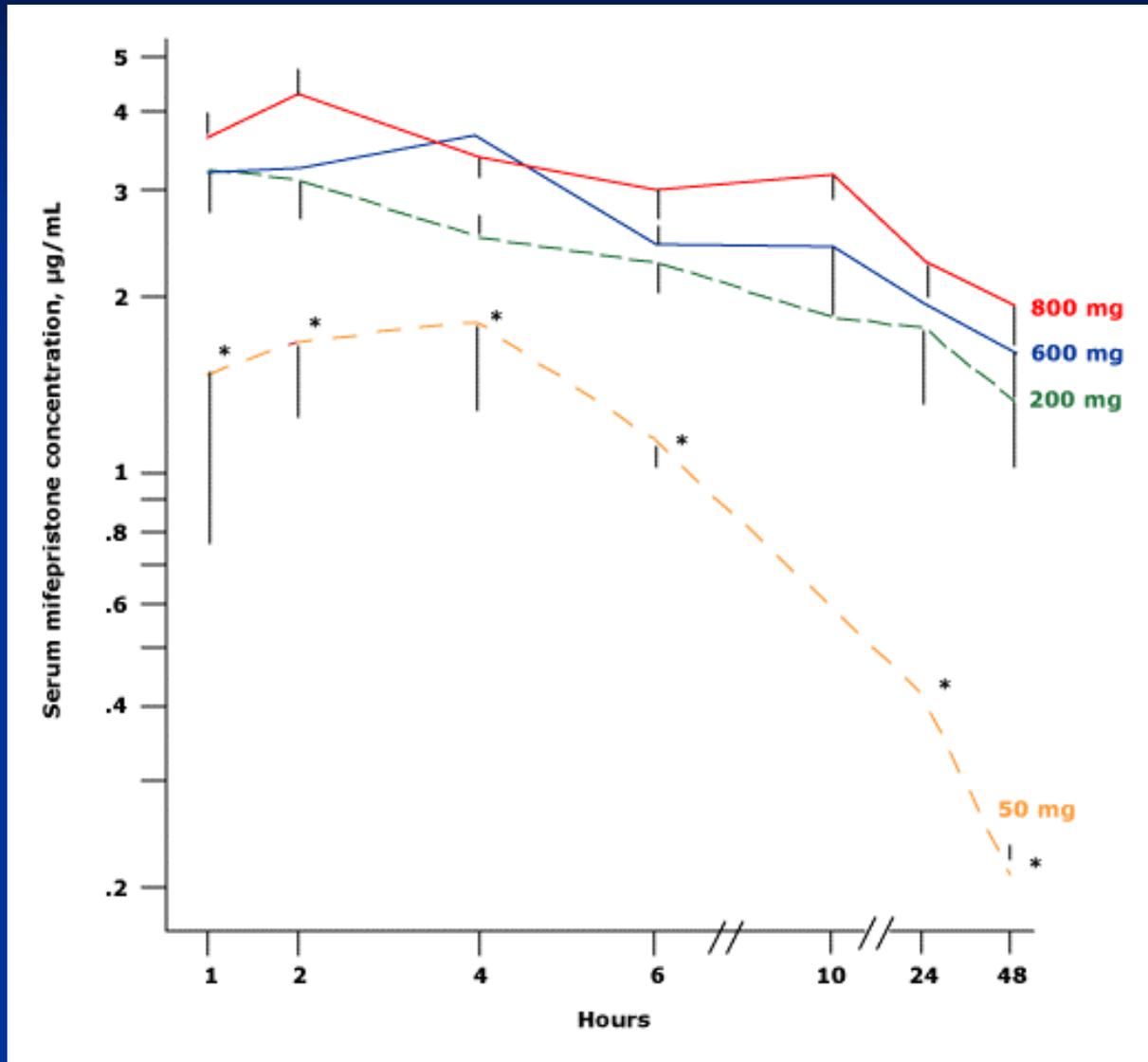


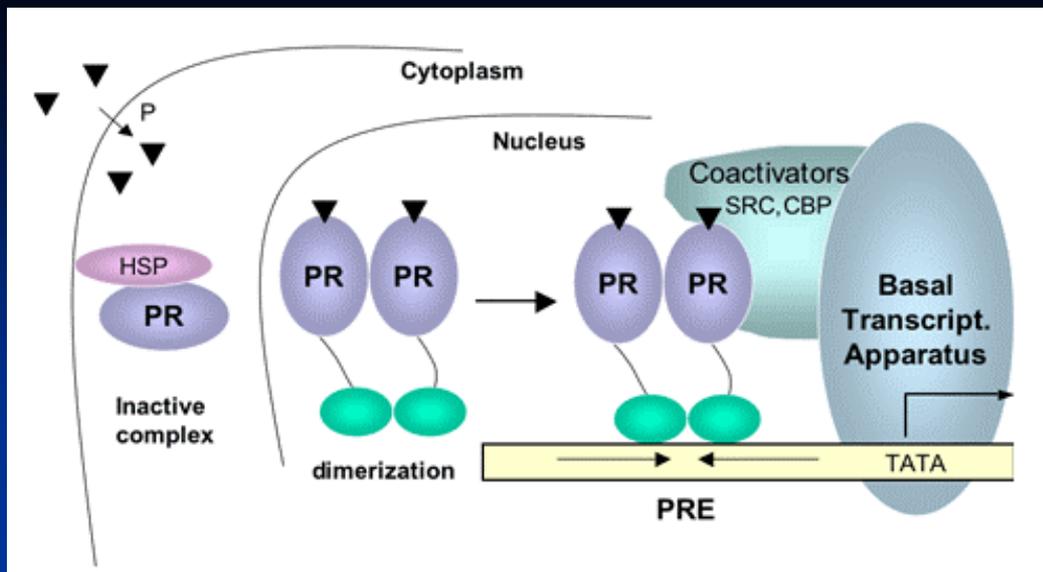
J956

Mifepristone – ein partieller Progesteronantagonist

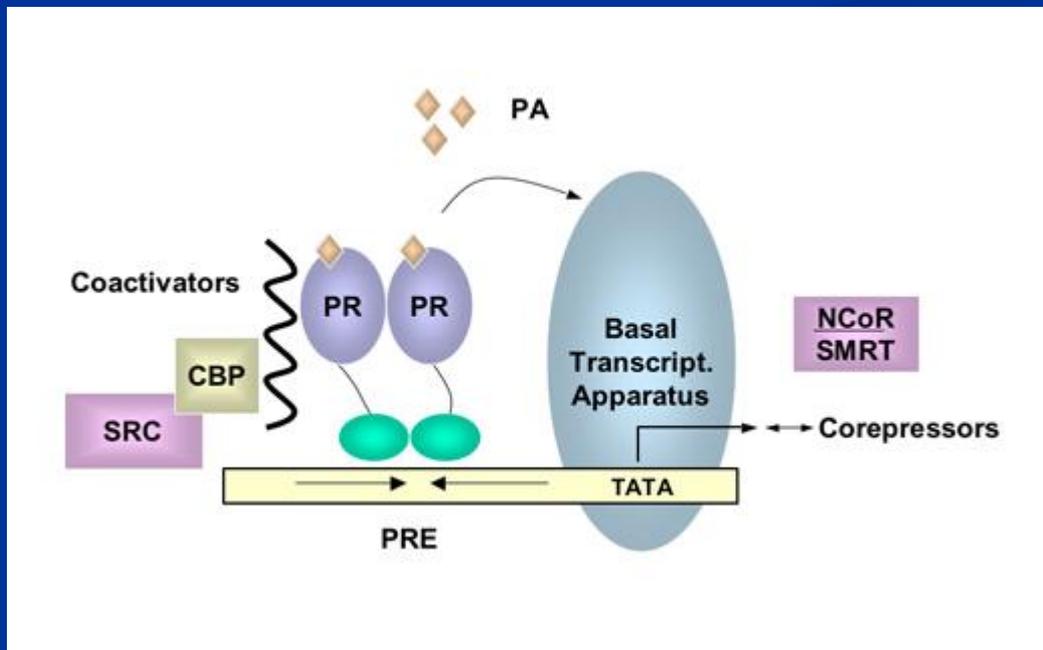


Welche Rolle spielt die Dosis bei Mifepriston?





Der Wirkmechanismus ist sehr komplex



Mifepristone Pharmakodynamik allgemein

Antiprogesterone

Mifepristone
bindet 10 mal
stärker an den
Progesteronrezeptor
als Progesteron

25% Bindungsaffinität zum
Testosteronrezeptor

Keine Bindung an den
Oestrogen oder den
Mineralocorticoid Rezeptor

Antiglucocorticoid

Keine Wirkung auf die
Steroidgenese aber
Blockierung der
Rezeptoraktivität
Kompetitive Hemmung
am Cytosolrezeptor

Blockiert auch die
Wirkung von extern
gegebenem Cortisol

Wie wirkt Mifepriston beim Schwangerschaftsabbruch ?

- **Der MF PR Komplex** hemmt die Transcription der progesteronabhängigen Gene und führt damit zur deciduellen Nekrose und Ablösung des Schwangerschaftsproduktes,
- MF wirkt auch direkt auf die endometrialen Blutgefäße im Sinne der Gefäßschädigung und führt auch damit zum Absterben des Embryo
- MF fördert die Uteruskontraktilität durch gap junctions und Calcium Einstrom
- **Mifepristone** erhöht die Rezeptivität und Sensibilität des Myometriums für exogene Prostaglandine und trägt erhöht damit die uterine Kontraktion.
- Mf erhöht die Freisetzung von Prostaglandinen aus Dezidualzellen und hemmt die Prostaglandin Dehydrogenase, welche Prostaglandine PGE2 und PGF2alpha abbaut.
- MF stimuliert die IL-8 Freisetzung, die NO Bildung, die Expression der iNOS und dies ist der Mechanismus der wohl zur Cervixreifung beiträgt.

Pharmakokinetik von Mifepriston

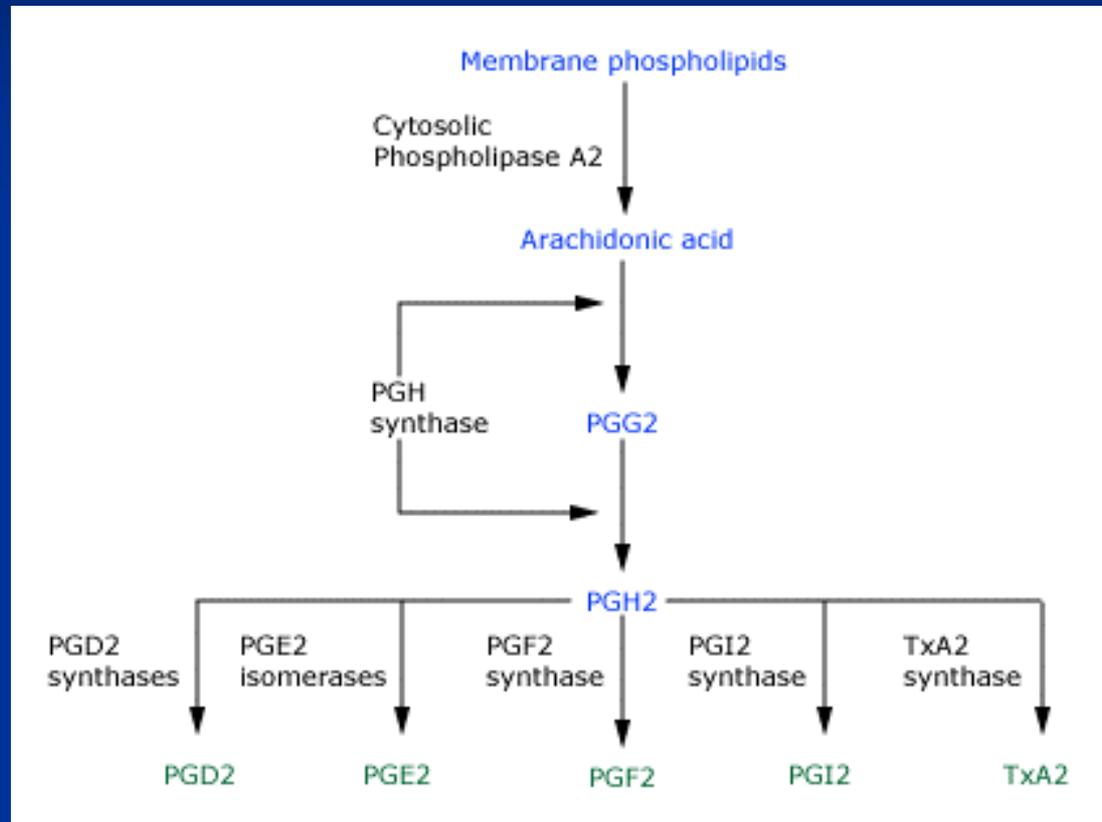
Mf interagiert mit dem CYP3A4 Enzym als Induktor, Substrat, und Inaktivator. Das bedeutet, dass mit all jenen Medikamenten, deren Metabolismus von CYP3A4 reguliert wird, bei Anwendung von Mifepriston mögliche Interaktionen auftreten.

ketoconazole, itraconazole, erythromycin und Grapefruit Saft hemmen den Mfp Metabolismus und erhöhen damit die Konzentration. rifampin, dexamethasone, Johanniskraut und bestimmte Antikonvulsiva (phenytoin, phenobarbital, carbamazepine) induzieren den Metabolismus und führen damit zu einer Abnahme der Konzentration

Andrerseits führt Mfp ebenfalls zur Enzyminduktion im CYP350 System, was zu Interaktionen vor allem mit Medikamenten, die in der Anästhesie verwendet werden, führen kann.

Prostaglandine

- Eicosanoide sind eine Substanzklasse, welche eine Vielzahl zellulärer Reaktionen vermitteln. Eine Untergruppe der Eicosanoide sind die Prostaglandine. Diese Verbindungen werden von allen Zellen gebildet und sie rufen die Entzündungsreaktion hervor mit Schmerz und Fieber. Sie haben hormonähnliche Wirkung, unterscheiden sich aber von Hormonen dadurch, dass sie von allen Zellen gebildet werden und nur lokal wirken..
- Prostaglandine werden aus der zyklischen 20 C polyungesättigten Fettsäure Arachidonsäure gebildet. Die Umwandlung von Arachidonsäure in Prostaglandin H durch die Prostaglandin H. Synthase (PGHS). Dieser Schritt stellt den Hauptangriffspunkt zur Schmerzbehandlung dar.



Die Prostaglandine

EP ₃	<ul style="list-style-type: none">■ Magensaftsekretion vermindert■ Verstärkung der Kontraktionen am schwangeren Uterus■ Kontraktionen der glatten Darm-muskulaturHemmung der Lipolyse■ Erhöhung der autonomen Transmitter
-----------------	---

EP ₁	<ul style="list-style-type: none">■ Bronchokonstriktion■ Kontraktion der glatten Darm-muskulatur
-----------------	---

EP ₂	<ul style="list-style-type: none">BronchodilatationRelaxation der glatten DarmmuskulaturVasodilatation
-----------------	--

Unspez	<ul style="list-style-type: none">■ Hyperalgesie■ Fieber
--------	---

Prostazykline

<u>PGI₂</u>	IP	<ul style="list-style-type: none">■ Vasodilatation■ Hemmung der Plättchenaggregation■ Bronchodilatation
-------------------------------	-----------	---

Das Uterotonikum

PGF_{2α}

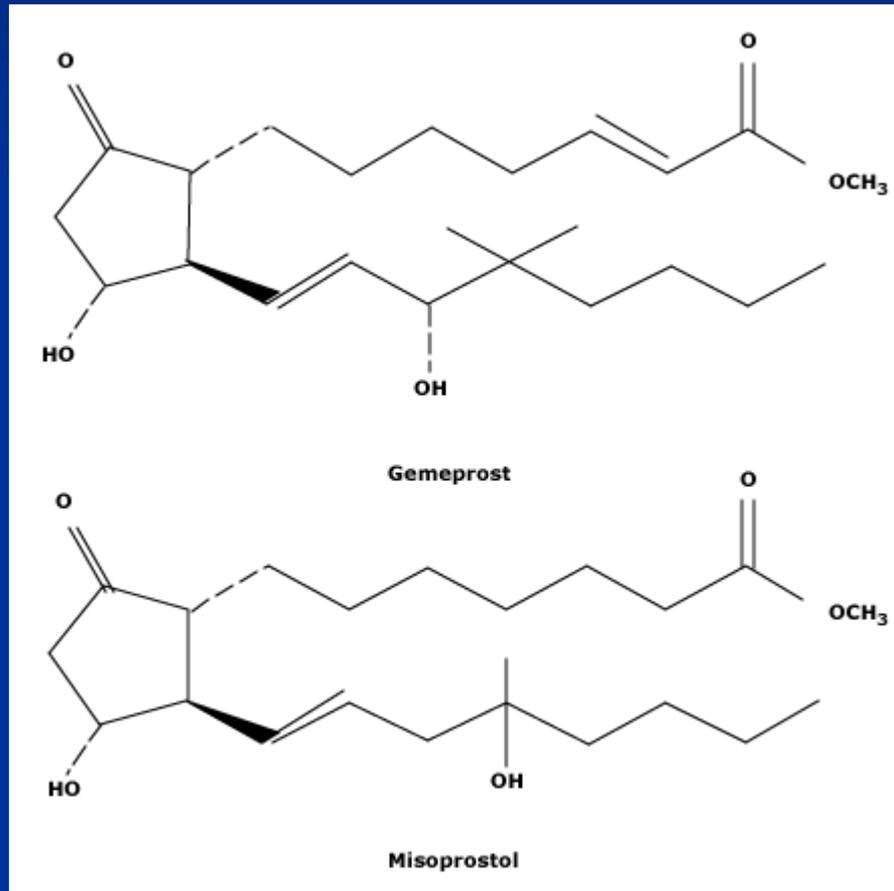
FP

■ uterus

contraction

■ Broncho-
constriction

Prostaglandine beim medizinischen Schwangerschaftsabbruch



Kontraindikationen

Allergie gegen Mifepriston oder Misoprostol

Schwangerschaft mit IUD in situ oder Cervixstenose bzw. obstruierendem Myom

Ektoper Schwangerschaft

Trophoblasterkrankung

Chronische Nebenniereninsuffizienz

Schweres Asthma

Angeborene Porphyrien

Gleichzeitige Langzeitbehandlung mit Cortisol

Blutungsstörung oder Einnahme von Antikoagulantien

Keine Zustimmungsfähigkeit



Mifepriston

600 mg

48 Stunden später



Misoprostol

400 mcg oral

49 Tage



Mifepriston

200 mg

48 Stunden später



Misoprostol

800 mcg vaginal

63 Tage



Mifepriston

200 -600 mg

**Sofort bis 72
Stunden später**



Misoprostol

800 mcg oral

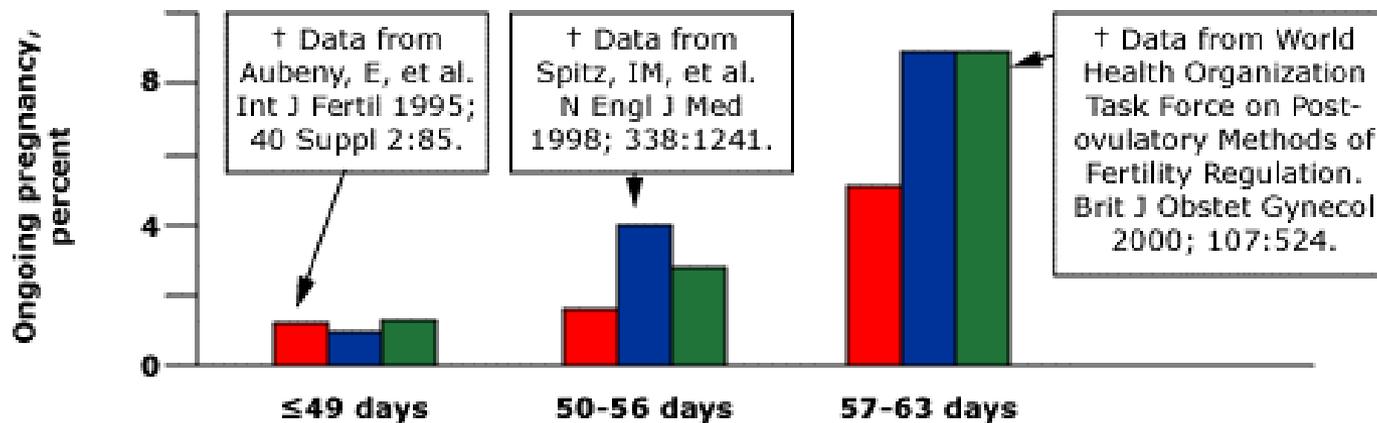
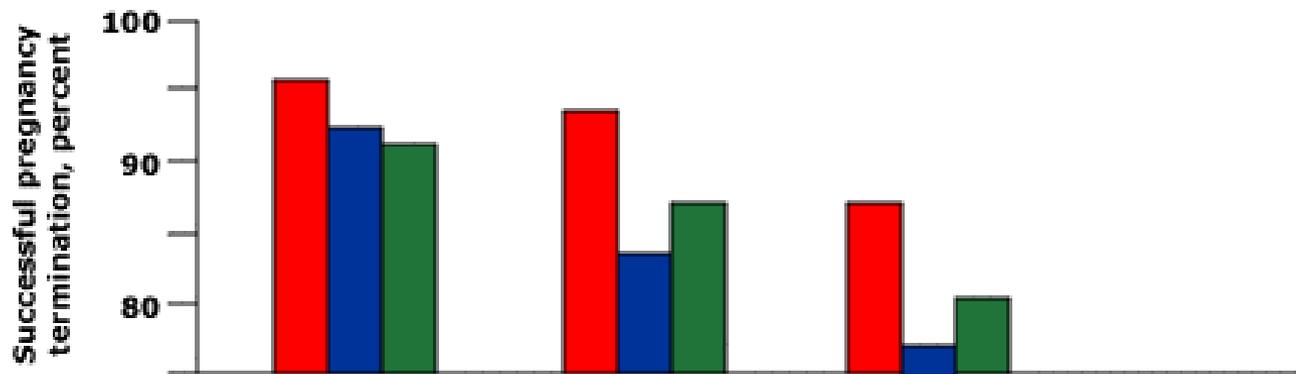
Ergebnisse bis zu 49 Tagen

- Effektivität bis 49 Tage 92 to 98 %; ähnlich für beide gemeprostat and misoprostol.
- Komplette Expulsion vor der Prostata Gabe in 5-10%. Weitere 44-78% abortieren im Zeitraum von 4 Stunden nach oraler Misoprostol Gabe, wobei hier die Rate bei vaginaler Gabe von Misoprostol höher war als bei oraler Applikation

Anwendung jenseits 49 Tage

- 70 bis 83 Tage —200 mg mifepristone mit nachfolgend 800 mcg misoprostol vaginal zeigte 97% Erfolg. Bei SS bis zu Tagen 70-76. 90% Erfolg bei SS von 77 bis 83 Tagen Kleine Studie
- 64 to 91 days —mifepristone (200 mg) gefolgt von 5 Dosen Misoprostol 800 mcg vaginal zu Beginn und danach 400 mcg Misoprostol entweder oral oder vaginal alle 3 Stunden bei 483 Frauen . Erfolg 95% abnehmend mit SS Alter.
- Chirurgischer Abruch bei einer Frau (1/106) bei 9-10 Wochen,) Abbrüche in Woche 12 bis 13 , keine wesentlichen Komplikationen
- The higher rate of surgical intervention with advancing gestational age in the first trimester may be acceptable to some women. Therefore, several countries (eg, United Kingdom, Sweden, and Russia) and some abortion sites in the United States have extended the time period for using mifepristone to up to 63 days after the first day of the last menstrual period [67].

Anwendung jenseits 49 Tage



Verschiedene Kombinationen

- Die WHO führte eine doppelblinde, randomisierte Studie zum Früh Schwangerschaftsabbruch (bis 57 Tage) bei 2219 Frauen durch mit mifepristone gefolgt von einem von drei Misoprostol Dosierungen 72 Stunden später:
 - (1) 800 mcg oral gefolgt von 400 mcg zweimal täglich für 7 Tage
 - (2) 800 mcg vaginal gefolgt von 400 mcg zweimal täglich für 7 Tage
 - (3) 800 mcg vaginal
- Die orale Einnahme war häufiger von Nebenwirkungen begleitet (Durchfall, Erbrechen, Uebelkeit) Keine Unterschiede in der Wirksamkeit bis 57 Tage Amenorrhöe; allerdings höhere Wirksamkeit der oral/vaginalen Applikation bei weiter fortgeschrittenen Schwangerschaft (mehr als 57 Tage)

Verschiedene Kombinationen bei verschiedener SS Dauer

- Ähnliche Erfolgsraten wurden gefunden wenn Misoprostol (800 mg intravaginal) 24, 48 und 72 Stunden nach Mifepristongabe (200 mg) bei Frauen mit einer Schwangerschaft bis zum Tag 56.
- Bisher gibt es keine Daten darüber was passiert wenn Misoprostol noch später als 72 Stunden appliziert wird.

Verschiedene Anwendungsformen

- Wird das Intervall zwischen Mifepristone und oralem MSP (400mcg) verkürzt auf 6-8 Stunden so wird die Zahl von kompletten Aborten von 91% auf 50% reduziert.
- Andererseits wird bei einer vaginalen Applikation von Misoprostol unmittelbar nach oder 6-8 Stunden nach Mfp Gabe eine fast gleiche oder gleiche Erfolgsquote erreicht wie beim klassischen Schema ohne eine Zunahme von Nebenwirkungen.

Verschiedene Anwendungsformen

- In der Medical Abortion at the Same Time (MAST) Studie erhielten 1128 Frauen bis zum Tag 63 Mfp 200 mg und danach wurden sie randomisiert in eine Gruppe welche 800 mg Msp vaginal sofort erhielt und eine andere Gruppe welche die 800 mg vaginal 24 Stunden später applizierte
- Die Rate vollständiger Aborte war 95.1 bzw 96.9 %, also nicht schlechter als bei der verzögerten Gabe. Allerdings waren die Nebenwirkungen (Uebelkeit, Durchfall, Schüttelfrost) bei der sofortigen Einnahme häufiger.
- Bei Anwendung von Gemeprost sind die Erfolgsraten gleich wenn es 24 oder 48 Stunden nach Mifepristongabe angewandt wird

Teratogener Effekt

- In einem Review von 71 Fällen fortgeführter Schwangerschaften nach erfolglosem SS Abbruchsversuch fand man in 8 Fällen Fehlbildungen Prostaglandine, vor allem misoprostol, werden mit angeborenen Fehlbildungen in Verbindung gebracht.
- Die Fehlbildungen umfassen Schädeldecken und Schädelknochendefekte, Lähmungen und Extremitätenfehlbildungen v. a. Pes Equinovarus
- Man vermutet, dass der Anstieg des intrauterinen Druckes infolge der Kontraktionen zusammen mit vaskulären Spasmen für diese teratogenen Effekte verantwortlich ist.

Komplikationen

- Die FDA hat Mif/Mis im September 2000 zum SS Abbruch zugelassen. Seitdem wurden 460 000 Behandlungen durchgeführt, Ab November 2004 wurden der FDA in der Postmarketing Phase 676 Nebenwirkungen gemeldet. Die Nebenwirkungen reichten von leichten Symptomen wie Uebelkeit und Schwindel zu schwereren Komplikation einschliesslich Sepsis und Tod. 17 hatten eine ektope Schwangerschaft, 72 erlitten einen Blutverlust, der eine Transfusion notwendig machte, und 7 Frauen hatten eine schwere bakterielle Infektion. Allerdings konnten diese Ereignisse nicht in einen eindeutigen Kausalzusammenhang mit der Einnahme von Mifepriston gebracht werden wegen fehlenden Informationen zum Gesundheitszustand der Patientinnen vor Einnahme, zum klinischen Management, zur gleichzeitigen Einnahme anderer Medikamente oder andere möglichen medizinischen oder chirurgischen Massnahmen.
- Seit März 2006, wurde von 7 Todesfälle in den USA berichtet. Ein Todesfall war assoziiert mit einer perforierten EUG, 4 Fälle mit einer Sepsis innerhalb einer Woche nach medikamentöser Induktion und bei 4 Fällen sind die Umstände unbekannt bzw. wurden nicht veröffentlicht.

Die berichteten Todesfälle

- Alle 4 Sepsisfälle standen im Zusammenhang mit *Clostridium sordellii* und ereigneten sich in Kalifornien. Ein weiterer Todesfall als Folge einer Clostridien Sepsis wurde aus Kanada berichtet. In allen 5 Fällen wurde 200 mg Mifepriston appliziert mit nachfolgend 800 mg intravaginalem Misoprostol. In Europa kam es zu keinen Todesfällen.
- Berichte zu tödlichen Fällen wegen Clostridiensepsis bei Frauen im reproduktiven Alter sind sehr selten. 8 Fälle traten auf nach Lebendgeburten, ein Fall unabhängig von einer Schwangerschaft.
- Das klinische Bild einer Sepsis mit *Clostridium sordellii* beginnt mit milden Symptomen und dann einer sehr raschen Verschlechterung bis zum Tod innerhalb 3 Tagen. Die nach medizinischem Schwangerschaftsabbruch verstorbenen Patientinnen zeigten zunächst keine Fieber, keine Zeichen der Bakteriämie, keinen Hautausschlag und keinen pathologischen gynäkologischen Palpationsbefund, sie hatten aber eine dramatische Leukozytose mit Linksverschiebung, Hämokonzentration, Tachycardie, Hypotension und Bauchkrämpfen, Pleura und Peritonealerguss und allgemeine Schwäche und Krankheitsgefühl (Uebelkeit, Erbrechen, Durchfall). Gasgängeran wurde beobachtet.
- Bisher keine optimale Therapie bekannt: Chirurgische Sanierung mit Entfernung infizierter Organe (Hysterektomie) und antibiotischer Therapie mit guter Wirksamkeit im anaeroben Bereich.

Statement der FDA

- Trotz dieser Berichte von Komplikationen zeigt die gesamte Erfahrung in der westlichen Welt, dass die Mortalität beim medizinischen SS Abbruch nicht signifikant höher ist als beim chirurgischen Abbruch (man geht von 0.6 Todesfällen pro 100 000 Eingriffen aus). Diese Rate liegt ausserdem deutlich tiefer als die Mortalität bei einer Schwangerschaft (6-7 mütterliche Todesfälle auf 100 000 Lebendgeburten)

Nebenwirkungen beim medikamentösen SS Abbruch

- Blutung und krampfartige Schmerzen sind als Begleitvorgänge des Schwangerschaftsabbruches zu erwarten
- 90% der Frauen geben diese Wirkungen an
- Blutung und Spotting dauert bei den meisten Frau 9-16 Tage
- Bis zu 8% geben Blutung und Schmierblutung während 30 Tagen oder mehr an.. In einigen Fällen kann es durch verstärkte und verlängerte Blutung zum hypovolämischen Schock kommen.
- >10%:
 - ZNS Symptome: Kopfschmerzen (2% to 31%), Schwindel (1% to 12%)
 - GI Symptomel: Bauchkrämpfe (96%), Uebelkeit (43% to 61%), Erbrechen (18% to 26%), Durchfall (12% to 20%)
 - Urogenital: Uterine Krämpfe (83%)

Nebenwirkungen med. SS Abbruch

- 1% to 10%:
 - Cardiovasculäre Synkope (1%)
 - ZNS: Fatigue (10%), Fieber (4%), Schlafstörung (3%), Angstgefühle (2%), Schwarzwerden vor Augen (2%)
 - GI: Dyspepsie (3%)
 - Urogenital: Uterine Hämorrhagie (5%), Vaginitis (3%), Unterbauschmerzen (2%), Endometriosis, PID 1%
 - Hematologisch: Hb Abnahme >2 g/dL (6%), Anämie (2%), Leukozytenanstieg (2%)
 - Neuromuskulär und Bewegungsapparat: Rückenschmerzen (9%), Starre (3%), Beinschmerzen (2%), Schwächegefühl (2%)
 - Respiratorisch: Sinusitis (2%)
 - Gemischt: Virale Infektionen (4%)
- <1% (Lebensgefährlich): Adult respiratory distress syndrome (ARDS), Allergische Reaktion einschliesslich Urtikaria, Bakterielle Infektion (einschliesslich Clostridien), Exazerbation eines Morbus Crohn, Disseminated intravascular coagulopathy (DIC), Dyspnoe, Hypotension, Ohnmacht, Herzinfarkt, akute Pankreatitis, Postabortion Infektion, QT Verlängerung, Rupturierte ektope Schwangerschaft, Sepsis, Exazerbation einer Sichelzellkrise, Tachycardie, Toxic Schock Syndrom

Besondere Vorsicht

Wirksamkeit und Sicherheit der Methode wurden nicht gesichert bei Patientinnen mit

- Schwerer Anämie
- Kardiovaskulären Erkrankungen: Diabetes:
- Lebensfunktionsstörung:
- Nierenfunktionsstörung:.
- Respiratorischen Erkrankungen:

Spezielle Populationen:

- Kinder.
- Raucherinnen: Patientinnen, die mehr als 10 Zigaretten rauchen wurden von den Zulassungsstudien ausgeschlossen
- Frauen >35 Jahre: mit Vorsicht anwenden; Patientinnen dieser Altersgruppe wurden von den Zulassungsstudien ausgeschlossen

Kurzzeitige Anwendung

Schwangerschaftsabbruch 1. Trimester

Schwangerschaftsabbruch 2. Trimester

Menstrual Regulation

Muttermundseröffnung

Missed abortion and Spätabort

Ev. Einsatz in IVF

Postkoitale Kontrazeption

Langzeitanwendung in der Gynäkologie

Kontrazeption

Unregelmässige Blutungen bei Gestagen-only Kontrazeption

Uterine Myome

Endometriose

Dysfunktionelle Blutungen

Nicht gynäkologische Anwendungen

Cushing syndrome

Antagonisierung von glucocorticoid Effekten
(potentielle Anwendung bei Verbrennungen,
glucocorticoid induzierter Hypertonie, Arthritis,
Glaucom, Chorioretinopathie, viralen Infekten
möglicherweise inklusive AIDS)

Major depression mit psychotischen Symptomen

Bipolare Störungen

Steroid receptor enthaltende Tumoren (Meningeome,
Gliome, Leiomyosarkome, und Krebserkrankungen
der Brust, des Ovars und der Prostata)

Literatur

- Gouk, EV, Lincoln, K, Khair, A, et al. Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days gestation. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:535.
- Hamoda, H, Ashok, PW, Flett, GM, Templeton, A. Medical abortion at 64 to 91 days of gestation: A review of 483 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1315.
- www.plannedparenthood.org/library/ABORTION/Mif_fact.html (Accessed 3/7/05).
- Bracken, H, Ngoc, NT, Schaff, E, et al. Mifepristone followed in 24 hours to 48 hours by misoprostol for late first-trimester abortion. Obstet Gynecol 2007; 109:895.
- Child, TJ, Thomas, J, Rees, M, MacKenzie, IZ. A comparative study of surgical and medical procedures: 932 pregnancy terminations up to 63 days gestation. Hum Reprod 2001; 16:67.