

# Mifepriston – et kontroversielt legemiddel med stort potensial

Antiprogesteroner, substanser som blokkerer effekten av progesteron, er blant de mest kontroversielle medikamenter som er utviklet de siste 20 årene.

Presentasjonen baserer seg på litteratur fremskaffet ved søk i databaser som Medline og Cochrane samt søk på Internett. Biologiske, kliniske, etiske og politiske aspekter ved bruk av mifepriston presenteres og diskuteres.

Det første antiprogesteronet som ble anvendt klinisk var mifepriston (også kalt RU 486). Mifepriston brukes ved medikamentelt induisert provosert abort. Videre undersøkes medikamentets effektivitet ved bruk som prevensjonsmiddel og fødselsinduktor samt ved behandling av spontanabort, ekstrasuterine svangerskap, endometriose, intrauterin fosterdød, Cushings syndrom og ulike typer progesteron-avhengige kreftsykdommer.

Etter at mifepriston ble lansert, er stoffet hovedsakelig blitt knyttet til problematikken rundt provosert abort. Dette har i betydelig grad hemmet videre utprøving og klinisk anvendelse av stoffet.

Progesteron- og glukokortikoidantagonisten mifepriston er siden oppdagelsen i begynnelsen av 1980-årene blitt nøye studert, utprøvd og debattert. Medikamentet er mest kjent, både klinisk og politisk, for sin abortfremmende effekt, og sjelden har introduksjon, utprøving og distribusjon av et enkelt stoff utløst så mange kontroverser. Medikamentet er også anvendelig som prevensjonsmiddel og fødselsinduktor. Videre har man undersøkt stoffets effektivitet ved behandling av spontanabort, ekstrasuterine svangerskap, intrauterin fosterdød, endometriose, Cushings syndrom og ulike typer progesteron-avhengige kreftsykdommer.

Vi gir her en presentasjon av ulike aspekter knyttet til mifepristonbruk.

## Bakgrunn

Utviklingen av mifepriston var sluttresultatet av flere tiårs vitenskapelig arbeid (1). Hypotesen om bruk av antiprogesteron ved

---

Line Bjørge

line.bjorge@gades.uib.no

Ole-Erik Iversen

Kvinneklinikken  
Haukeland Sykehus  
5021 Bergen

---

Bjørge L, Iversen O-E.

## Mifepristone (RU 486): a review

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3286–91.

**Background.** Antiprogestins, agents that inhibit the action of progesterone, are among the most controversial and yet the more interesting therapeutic compounds developed over the past 20 years.

**Material and methods.** We present a review of the literature identified through limited searches on Medline, Cochrane and the Internet, with a discussion of the biological, clinical, political and ethical aspects of this important drug.

**Results.** The first effective antiprogesterin in clinical use was mifepristone (also known as RU 486). This agent provides the most effective and safest means of medical abortion. It may also be used as a contraceptive and delivery-inducing agent and in the treatment of spontaneous abortion, ectopic pregnancies, leiomyoma, endometriosis, intrauterine fetal death, Cushing's syndrome and progesterone-dependent malignancies.

**Interpretation.** The introduction of mifepristone as an abortion-inducing agent has created intense political, ethical and moral controversies which have delayed clinical investigations and evaluations for potential expanded use.

---

☞ Se også side 3261

svangerskapsavbrudd ble formulert. Det opprinnelige gjennombruddet kom ved utviklingen av en metode for 11 $\beta$ -substituering av 19-norsteroider (2). Av mange testede substanser hadde stoffet med selskapsnummeret RU 38486 (senere forkortet til RU 486) og det generiske navnet mifepriston høyest affinitet for progesteronreseptor. Forsøk på å bryte graviditeter. Kliniske studier ble påbegynt i oktober 1981 og effekten ble dokumentert i 1982 (3). RU 486 brukt alene var 80% effektivt i tidlig graviditet, men dersom en prostaglandinanalogue ble gitt i tillegg, økte effektiviteten til 96% (4). Det ble videre vist at den antiglukokortikoide effekten ikke gav klinisk signifikante bivirkninger.

Frankrike var det første land som godkjente preparatet til vanlig klinisk bruk. En måned etter introduksjonen i Frankrike (oktober 1988) annonserte produsenten at den ville trekke preparatet tilbake fra markedet fordi metoden ble oppfattet som for kontroversiell. Dette medførte sterke reaksjoner internasjonalt, blant annet ble et opprop signert av mer enn 1000 leger ved verdenskongressen i gynekologi i Rio de Janeiro 1988. Den franske helseministeren påla firmaet å gjenoppta produksjonen på grunn av preparatets betydning for den offentlige helse og det faktum at produktet moralsk sett var «kvinnenes eiendom». Preparatet ble godkjent og tatt i bruk i Kina og Storbritannia i 1991, og i Sverige i 1992. Det tok flere år før andre land godkjente preparatet, og først våren 2000 ble preparatet godkjent for EU-området.

I Norge var det første kliniske forsøk planlagt i 1989. Kristelig Folkeparti foreslo forbud mot dette forsøket i Stortinget, som imidlertid vedtok at «det ikke foreligger tungtveiende grunner mot forskning og bruk av preparatet». De medisinske sidene har ikke vært kontroversielle i det norske fagmiljøet. Preparatet var imidlertid vanskelig tilgjengelig. På bakgrunn av Norges tilslutning til EØS-avtalen kunne man ikke lenger nekte innføring av et preparat som var godkjent i et EU-land. Slik kunne den første kliniske studien i Norge starte ved Kvinneklinikken i Bergen i våren 1998, etter innføring av preparatet på registreringsfritak (5). I dag anvendes mifepriston ved tidlige aborter i første trimester ved mer enn 1/3 av landets gynekologiske avdelinger, og ved aborter i annet trimester ved de fleste av landets universitetssykehus.

Selv om substansen er blitt tillagt like stor betydning for reproduksjonsmedisinen som introduksjonen av kombinasjons p-pillen (6), er mifepriston fortsatt et svært kontroversielt medikament. (7). Først høsten 2000 ble mifepriston godkjent for det amerikanske markedet, og historien er således ikke ferdigskrevet.

## Progesteron

Progesteron (fig 1) er et steroidhormon som hos kvinnen skilles ut fra ovariene og binyrebarken (8).

Hos en ikke-gravid kvinne er progesteronsekresjonen regelmessig fluktuerende,

noe som har sin bakgrunn i danningen av «Graafs follikler». Aktiviteten forandres brått og kvantitativt ved ovulasjonen, hvor den brustne follikkel omdannes til et corpus luteum som senere tilbakedannes (luteolyse) etter 10–12 dager dersom en befruktning uteblir. Dette er en komplisert prosess som er underlagt presis kontroll, først og fremst fra hypothalamus og hypofyse, men også av substanser som produseres lokalt (9).

Ved graviditet produseres progesteron i corpus luteum, inntil placenta overtar denne funksjon i graviditetens 2.–3. måned (10).

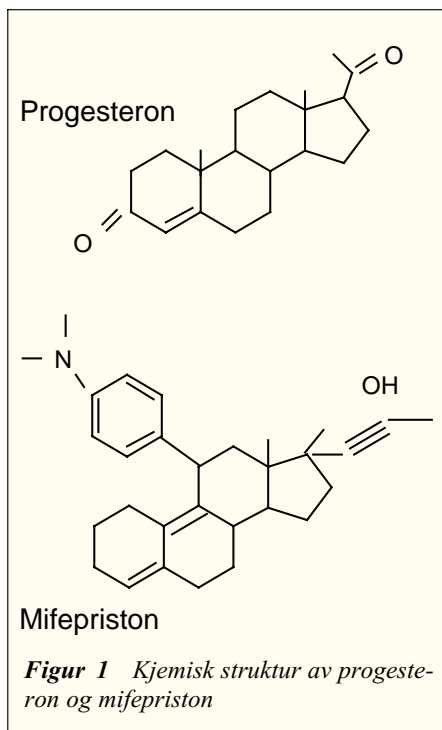
Den viktigste funksjonelle effekten av progesteron er den som finner sted i forhold til endometriet, der hormonpåvirkning fører til omdanning av det prolifererende endometriet (i lutealfasen) til et endometrium med uttalt sekretorisk aktivitet med sterkt slyngede kjertler (sekresjonsfasen). Denne omdanningen er nødvendig for å gjøre endometriet i stand til å ta imot et befruktet egg. Progesteronpåvirkningen fører til at endometriecellene syntetiserer og lagrer glykogen, fremmer vekst av blodkar i det voksende endometrium og øker vevets sekretoriske aktivitet.

Implantasjonen er en komplisert prosess. Det befruktete egget blir bundet til endometriet og invaderer endometriestroma dag 6–10 etter ovulasjonen. Disse begivenheter er avhengig av progesteron som modifierer transkripsjonen av de gener som er involvert i differensierings-, invasjons- og implantasjonsprosessen. På dette tidspunktet vil trofoblastene signalisere til corpus luteum at sekresjonen av progesteron skal fortsette inntil placenta blir funksjonelt kompetent. Progesteron undertrykker uterus' respons på både endogene og eksogene prostaglandiner, noe som gjør uterus til et ikke-kontraherende organ og cervix mer kompakt og vanskelig dilaterbar (11).

### Progesteronreseptor

Progesteronreseptorene er primært lokalisert i reproduksjonsorganene (12), og finnes hos mennesket i to former (13). Disse reseptorene har felles hormon-ligand-bindings- og DNA-bindingsområder. Hormon-ligand-bindingsområdet er lokalisert i den karboksyterminale delen av reseptor. Den aktive formen av reseptor er en dimer, og regionen som er viktigst for reseptordimerisering er lokalisert til ligand-bindingsområdet (14).

Progesteronreseptorene (PR) er lokalisert i målcellens cytosol, hvor den er bundet til varmesjokkprotein 90 (hsp-90). Etter at progesteron er kommet inn i cytosol ved passiv diffusjon, binder steroidhormonet til sin reseptor og former et kompleks (progesteron + PR + hsp-90). Dette komplekset trekkes inn i kjernen, hvor kjerneprotein p59 bindes til hsp-90. På dette tidspunkt blir reseptoren positivt ladet og hsp-90 + p59 som komplekset løsrives fra reseptor. Hormon-reseptor-komplekset dimeriseres og bindes til hormonresponsområdet i DNA,



Figur 1 Kjemisk struktur av progesteron og mifepriston

som er lokalisert til promotorregionen av genet. Bindingen fører til konformasjonsendring av nukleosomene og til binding av transkripsjonsfaktorer, med påfølgende transkripsjon (15, 16) (fig 2).

### Mifepriston

#### Kjemisk struktur

Mifepriston er et syntetisk steroid. Strukturelt er det en norestisteronanalog (fig 1).

#### Virkningsmekanisme

Mifepriston har høy affinitet både for progesteron- og glukokortikoidreseptor. Etter binding av mifepriston til progesteronreseptor vil samme sekvensielle begivenheter skje som etter binding av progesteron, men reseptoren vil endre sin konformasjon på en annen måte enn når progesteron bindes. Mifepriston-reseptor-komplekset bindes til progesteron-respons-elementene på DNA og aktiverer noen gener når progesteron mangler (17, 18). På denne måten kan mifepriston fungere som en partiell agonist (19). Men når både progesteron og mifepriston er til stede, vil dimerene som dannes inneholde et mifepriston-progesteronreseptor-kompleks og et progesteron-progesteronreseptor-kompleks og dette kompleks er transkriptorisk inaktivt (19, 20) (fig 2).

#### Farmakokinetikk

Mifepriston er karakterisert ved hurtig absorpsjon og maksimal serumkonsentrasjon etter 1–2 timer. Den biologiske tilgjengelighet er imidlertid lav på grunn av høy førstepassasjedebrytning i lever (40%) (21). Mifepriston bindes i serum til orosomukoid (21). Proteinbindingen er høy (94–99%) og

halveringstiden lang (25–30 timer). Bindingen til orosomukoid begrenser vevstilgjengeligheten og forklarer den lave metabolske omsetningshastigheten og det lave distribusjonsvolumet (22). Videre, kan lik serumkonsentrasjon av mifepriston etter inntak av ulike doser forklares med metning av bindingskapasiteten til orosomukoid (23).

Etter oralt inntak metaboliseres mifepriston i stor grad ved demetylering og hydroksylering og de første metabolske trinnene katalyseres av cytokrom P-450-systemet i leveren (24). Hovedmetabolittene som er monodemetylererte, didemetylererte og hydroksylerte former av mifepriston, har bevart sin affinitet til både progesteron- og mineralokortikoidreseptor, og er metabolsk aktive (23, 25). De didemetylererte og hydroksylerte metabolittene nedbrytes videre og utskilles konjugert via galle. Kun svært små mengder utskilles i urinen (21).

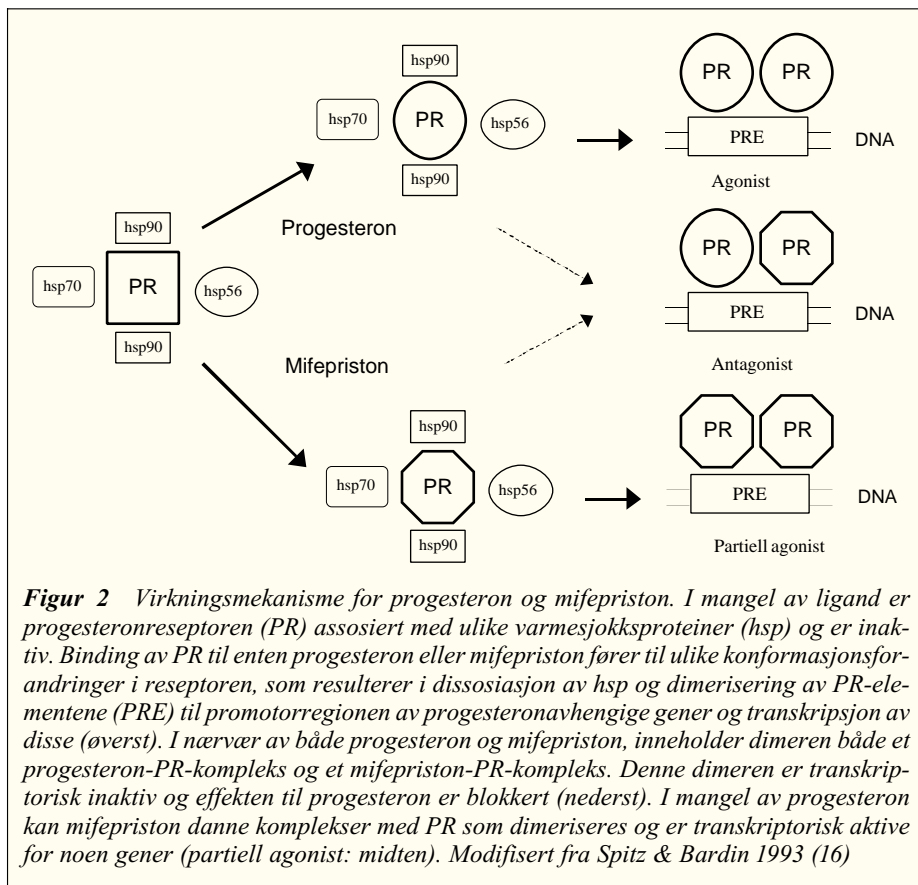
### Effekter

Antiprogesteroneffekter. Fra et klinisk synspunkt er en av de viktigste effektene av mifepriston mediert via progesteroreseptorer i uterus (26), der mifepriston blokkerer transkripsjon av progesteronavhengige gener og gir nedregulering av disse. Hos en ikke-gravid kvinne fører antiprogesteronet til forsinket modning av endometriet og dårlige betingelser for implantasjon av et eventuelt befruktet egg (27). Hos en gravid kvinne er effekten både på endometriet og desidua, og fører til nedbrytning og avstøtning av slimhinnen. Mifepriston skader også endometrielle blodkar. Resultatet er manglende implantasjon av et befruktet egg, og hemmet videreutvikling av et embryo som allerede har implantert seg (26).

Mifepriston stimulerer også til syntese av og interfererer med metabolismen av prostaglandin(PG)  $F_{2\alpha}$  og  $PGE_2$  i uterus (28, 29). Dette fører til økt prostaglandinkonsentrasjon i uterus. Gjennom en prostaglandinuavhengig mekanisme, gir mifepriston i tillegg utvikling av forbindelser mellom myometriecellene hvor ionepassasje kan skje. Dette resulterer i ytterligere økt kontraktilitet i uterin muskulatur (30).

Mifepriston påvirker også den hypofysære-hypotalamiske-ovariale akse. Effektene på det vanlige hormonelle miljøet er avhengig av hvilket tidspunkt i syklus medikamentet administreres på (31).

Antiglukokortikoide effekter. Mifepriston bindes til glukokortikoidreseptor med høy affinitet både sentralt i hypothalamus og i perifere målorganer. I hypothalamus blokkerer stoffet den negative feedbackmekanismen som medieres av kortison og resulterer i økte serumnivåer både av kortison og ACTH (32, 33). Videre bindes stoffet til glukokortikoidreseptor perifert og blokkerer effekten av sirkulerende kortison i perifere målorganer. Høyere doser av mifepriston behøves for å forårsake antiglukokortikoide effekter enn det som behøves for å gi anti-



progesteroneffekter (32, 33). Fordi den perifere blokaden kompenseres for ved økte serumnivåer av kortison og ACTH og/eller fordi mifepriston selv kan ha en svak glukokortikoidagonistaktivitet i mangel av glukokortikoider (34), er det ikke rapportert relativ kortisonmangel ved bruk av mifepriston når stoffet anvendes som et antiprogesteron (31).

**Modning av cervix.** Mifepriston modner cervix ved å gi dilatasjon og redusert resistens mot mekanisk dilatasjon (35). Effektene som er uavhengig av mifepristondosen, er størst ved lang svangerskapslengde (35). Modningen er uavhengig av lokal prostaglandinfrisetting (36) og skyldes blant annet

migrasjon av betennelsesceller til cervix, økt produksjon av metalloproteinaser og økt kjemokinesekresjon (37).

#### Klinisk bruk

Den kliniske effekten til mifepriston ved provoserte aborter er best beskrevet og dette er medikamentets hovedindikasjon, men potensialet er betydelig også ved andre tilstander (tab 1).

#### Aborter i 1. trimester (< 9 uker)

Mifepristons evne til å avbryte svangerskap ble først vist i 1982 (3). Senere kliniske utprøvinger viste at når doser på 200–600 mg mifepriston ble administrert alene ved

svangerskapslengde på 49 dager eller mindre var suksessraten 64–85 % (16, 19, 38).

Etter at prostaglandinanaloger ble inkludert til behandlingsregimet er resultatene bedret (4). Prostaglandinanalogene administreres vaginalt eller oralt, og gir en ytterligere oppmykning av cervix og stimulerer til uterine kontraksjoner (39). Sluttresultatet er at livmoren trekker seg sammen og at graviditetsproduktene utstøtes (11, 39). Vanligvis appliseres prostaglandinanalogen 48 timer etter mifepriston. I en studie så man at mifepristondoser på 200, 400 eller 600 mg etterfulgt av prostaglandinanaloger gav samme suksessrate (40). Suksessraten ved bruk av kombinasjonregimene er 90–95 % (11). Effektiviteten er inverst proporsjonal med svangerskapslengde (41, 42), selv om den i de fleste studier er vel 90 % også i 8. gestasjonsuke. Normalt trenger mifepriston ca. to døgnns virketid (43). Komplette aborter før administrasjon av prostaglandiner skjer hos 1–6 % av kvinnene (16). Etter administrasjon av prostaglandinanalogen aborterer de fleste i løpet av de fire etterfølgende timene (11). Metodesvikt sees hos ca. 0,5 %, i størrelsesorden med den man ser ved kirurgiske aborter (40).

Misoprostol og gemeprost er de prostaglandinanalogene som er mest anvendt i kliniske studier (11). Misoprostol er billig og kan lagres ved romtemperatur. Tabletten kan inntas per os eller appliseres vaginalt. Misoprostol er ikke registrert for bruk ved provosert abort. Gemeprost finnes kun som vagitorier, det er kostbart og må oppbevares kjølig. Vanlig dosering for misoprostol er 400–600 µg gitt per os som enkelt dose eller to doser med 3–4 timers intervall eller 800 µg gitt vaginalt. Vanlig gemeprostdosering er 1 mg.

De fleste bivirkninger forbundet med behandlingsregimet, skyldes prostaglandinanalogene. De vanligste plagene er nedre abdominalsmerter, diaré, kvalme og oppkast (11, 36).

Selve aborten er forbundet med blødning (36). Hos noen kan denne bli så eksessiv at den krever kirurgisk evakuasjon eller blodoverføring (36, 41, 44). Kvinnene blør ca. 14 dager etter aborten (5, 11, 36, 44).

Der er utført mange studier hvor man har undersøkt tilfredsheten med behandlingen. De fleste av disse konkluderer med at kvinnene er fornøyde og vil anbefale behandlingen til andre (5, 45, 46).

Medikamentell metode for svangerskapsavbrudd i 1. trimester ble først introdusert i Norge ved Kvinneklivnikken i Bergen i april 1998. I den forbindelse ble det også gjennomført en klinisk studie (5). Vi fant at mifepriston-misoprostol-regimet er effektivt og akseptabelt som metode for å utføre provosert abort i Norge. Der er få, men tolerable bivirkninger av behandlingen, få komplikasjoner og pasientene er fornøyde. Metoden vil nå bli anbefalt som behandlingsregime for aborter tidlig i 1. trimester aborter i den

**Tabell 1** Klinisk anvendelse av mifepriston

I dag	Provoserte aborter i 1. trimester (< 9 uker) Provoserte aborter i 2. trimester
I nær fremtid	Provoserte aborter i 1. trimester (9–12 uker) Fødselsinduksjon Nødprevensjon Intrauterin fosterdød
Mulig senere	Endometriose Myomer Fast prevensjon Ekstrauterine svangerskap Kreftbehandling
Lite sannsynlig	Spontanabort



kommende nasjonale veileder i generell gynekologi (47).

### Aborter i 1. trimester (9–12 uker)

På grunn av evne til å dilatere og myke opp cervix (35) og til å øke myometriets kontraktile funksjon (30) er mifepriston nyttig i preoperativ behandling av kvinner som skal gjennomføre sene kirurgiske aborter i 1. trimester (16). Effektiviteten er som ved forbehandling med prostaglandinanaloger alene, men bivirkningene er færre (48, 49).

Nylig har Ashok og medarbeiderer (50) vist at et modifisert mifepriston-misoprostol-regime alene også er effektivt og akseptabelt som behandling for 9–13-ukers aborter. Pasientene fikk først 200 mg mifepriston per os. 36–48 timer senere ble 800 µg misoprostol administrert vaginalt. Dersom man fant indikasjon for det (vurdert på basis av blødningsmengde og mengde kvitterte graviditetsprodukter), ble ytterligere inntil to doser med 400 µg misoprostol gitt vaginalt eller per os.

### Aborter i 2. trimester

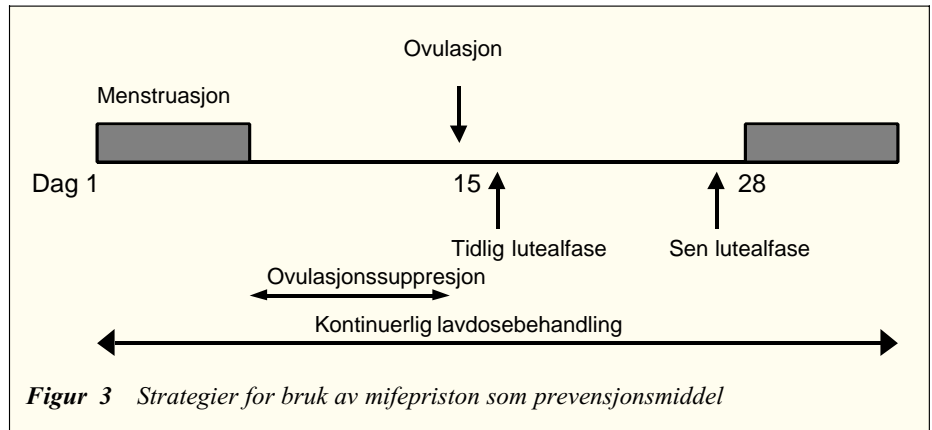
Standardbehandling har vært lokal applikasjon av gemeprost hver 3. time inntil pasienten har abortert (51). Ved manglende respons har man forsøkt hinnerivning og/eller oksytocininfusjon. Selve behandlingen kan ta lang tid, er en betydelig påkjenning og assosiert med en rekke bivirkninger (smerter, kvalme, oppkast, diaré). For en kvinne som allerede er i en vanskelig situasjon, kan selve behandlingen oppleves svært traumatiserende.

I flere kliniske studier har man vist at forbehandling med mifepriston øker myometriets sensitivitet for prostaglandinens kontraktile funksjon, øker produksjonen av prostaglandiner lokalt i uterus og bidrar til oppmykning av cervix. Forbruket av prostaglandinanaloger reduseres og tiden til abort forkortes (52–54). Slike kombinerte behandlingsregimer reduserer også intensiteten av smerter, kvalme, oppkast og diaré (54).

Kvinneklippene ved Regionssykehuse- ne i Trondheim og Tromsø var de første avdelinger i Norge som anvendte slike behandlingsregimer. Siden september 1999 har vi ved Kvinneklippen i Bergen gitt abortpasienter i 2. trimester 600 mg mifepriston som forbehandling 36–40 timer før første applikasjon av gemeprost vaginalt. Som ved monoterapi med gemeprost, appliseres derpå gemeprost vagitorier hver 3. time inntil pasienten har abortert. Våre erfaringer er i likhet med tidligere publiserte resultater svært gode. Dette behandlingsregimet vil nå bli anbefalt i den kommende reviderte utgaven av den nasjonale veileder i generell gynekologi (47).

### Spontanabort

Kombinasjonsbehandlingen mifepriston-misoprostol er også blitt forsøkt anvendt



Figur 3 Strategier for bruk av mifepriston som prevensjonsmiddel

som medikamentell behandling av spontanaborter i 1. trimester. Ulike kliniske studier har vist varierende grad av suksess (55, 56). Større randomiserte studier hvor man sammenlikner avventende holdning, medikamentell behandling og kirurgi bør utføres for å avklare dette nærmere.

### Ekstrauterine svangerskap

Tidlige studier av mifepriston anvendt som primærbehandling av ekstrauterine svangerskap (57), eller som annenlinjebehandling etter svikt av behandling med metotreksat (58) viste dårlige resultater, og man konkluderte med at ekstrauterine svangerskap er mifepristonresistente (26). Senere studier hvor man har brukt metotreksat og mifepriston i kombinasjon har imidlertid vist hurtigere resorpsjon av graviditeten enn ved monoterapi med metotreksat (59, 60).

### Fødselsinduksjon

Kliniske studier har vist at progesteronblokkade ved termin induserer fødsler (61–64). Selv om mifepriston passerer placenta, har man ikke kunnet vise uheldige effekter hos barnet (apgarskåre, syre-base-balanse, blod-sukternivå og blodtrykk post partum). I Frankrike er preparatet også registrert for fødselsinduksjon ved intrauterin fosterdød.

### Prevensjon

Bruken av antiprogesteroner som prevensjon, både som fast prevensjon og nødprevensjon har vært undersøkt i mange år (65, 66).

**Fast prevensjon.** Ulike behandlingsregimer har vært anvendt (fig 3):

– Administrasjon i sen lutealfase. Administrasjon av mifepriston ca. to dager før forventet menstruasjon over flere måneder har vist seg å ha en effektivitet på vel 80% (67). Man har også studert samme behandling kombinert med prostaglandinapplikasjon (68), men denne studien ble avsluttet på grunn av for stor svikt.

– Administrasjon i tidlig lutealfase. To doser 200 mg mifepriston dag 2 eller 3 etter «LH-toppen» hos kvinner som har hatt ubeskyttet samleie minst en gang de siste tre dager, dvs.

en dag etter eggløsningen, har en 99% effektivitet (69). Hovedproblemet med denne metoden er at den er upraktisk, da den nødvendiggjør at tidspunktet for eggløsningen kan fastsettes.

– Ovulasjonssuppresjon. Mifepriston gitt i follikkelfasen forsinket eller hindrer ovulasjonen. Effekten oppnås selv med svært lave doser (70, 71).

– «Endometriekontrasepsjon» med daglig lavdosering hindrer implantasjonen uten å påvirke ovulasjon (72).

– Inhibisjon av spermier. Mifepriston blokkerer kalsiumopptaket i spermier som er nødvendig for deres akrosomale reaksjon (73).

Selv om mange prinsipper er aktuelle, er det behov for ytterligere klinisk testing for å identifisere optimal dosering.

**Nødprevensjon.** I dag er det flere effektive metoder for å forhindre graviditet. Disse inkluderer høydosebehandling med etinyl-østradiol og levonorgestrel («dagen-derp-pille»), levonorgestrel alene eller innsettning av en spiral (74). Disse behandlingsformer er effektive kun før implantasjonen har skjedd og mest effektive i løpet av de første 72 timer etter coitus. Mifepristons effektivitet er uavhengig av implantasjonen og kan administreres hele 12–17 dager etter samleie. I flere studier har man vist at en enkelt dose med 600 mg mifepriston har en effektivitet på 94–100% med henblikk på å hindre svangerskap, dersom medikasjonen inntas før forventet menstruasjon (75, 76). Mifepriston har høyere effektivitet og gir færre bivirkninger enn de andre behandlingssalternativene (75, 76). Ofte vil medikasjonen forlenge den aktuelle syklus (76). I en nylig publisert klinisk studie (77) har man vist at så lave doser som 10 mg og 50 mg mifepriston gav samme effekt og færre bivirkninger enn 600 mg mifepriston dersom medikasjonen ble gitt innen 72 timer etter samleie.

Man må konkludere med at mifepriston er et svært effektivt postkoitalt kontraseptiv som vil være nyttig for å redusere antall uplanlagte og uønskede svangerskap. En bivirkning med mifepriston er forsinkelsen av

den påfølgende menstruasjon. For noen kvinner vil denne belastningen være stor, men slik engstelse kan reduseres ved god informasjon og anvendelse av en sensitiv graviditetstest.

### Endometriose

Små ukontrollerte kliniske studier har påvist reduserte smerter (78, 79), men en objektiv reduksjon av endometrioseforandringer er ikke dokumentert (78, 79). Den kliniske effekten holder seg imidlertid i lang tid etter avsluttet behandling.

### Myomer

Mifepristonbehandling har vist å kunne gi opptil 50% regresjon av leiomyom (80). Den eksakte mekanismen er ikke kjent. Mifepriston påvirker ikke mineraliseringen av bein eller gir postmenopausale symptomer som bivirkninger (81). Dersom de foreløpige resultatene viser seg å være riktige, kan mifepriston i fremtiden bli en svært viktig og effektiv ikke-kirurgisk behandling av myomer (81).

### Kreftbehandling

Cancer mammae. På grunn av den antiproliferative effekt av mifepriston på endometriet, ble effekten på progesteronreseptorpositive mammacancerceller in vitro undersøkt. Man fant at mifepriston avhengig av dosering kunne fungere både som en progesteronantagonist og -agonist (82, 83). Det har til nå kun vært gjennomført få kliniske studier. Slik behandling har vist seg å kunne gi moderat tumorreduksjon eller sykdomsstabilisering hos dem som har progesteronreseptorpositiv tumor (84, 85). Studiene er imidlertid for få og små til at man kan trekke noen konklusjon om hvilken rolle mifepriston kan spille i fremtiden.

*Meningeom.* I små kliniske studier har man vist at inntak av mifepriston daglig førte til en viss tumorreduksjon eller stabilisering av tumorsstørrelse, og symptomreduksjon (86–88).

*Andre neoplastiske sykdommer.* Mifepriston kan også vise seg å bli nyttig i behandling av ovariecancer (89), prostatacancer, hepatom og HPV-induserte neoplasmer (26), men det er ikke til nå utført større kliniske behandlingsstudier.

### Cushings syndrom

Mifepriston er blitt brukt som symptomatisk behandling av hyperkortisolisme sekundært til ektopisk ACTH-sekresjon eller maligne binyrebarktumorer (90, 91). Høye doser gir en dramatisk bedring av symptomene, og kan gjøre pasienten i stand til å tåle en operasjon som ellers ikke ville ha vært mulig (90, 92). Ved Cushings syndrom som har hypofysær genese (Cushing sykdom) er det imidlertid kontraindisert å bruke mifepriston, fordi det kan stimulere til økt ACTH-produksjon og muligens aksentuert vekst av en hypofysetumor (91).

### Konklusjon

Mifepriston er et medikament med et svært stort potensial og vidtgående bruksområder. Det er beklagelig at midlet ikke er blitt utviklet slik det kunne. Vi mener at situasjonen vil forandre seg. Historien om mifepriston er spesiell. I tillegg til interessante kjemiske, biologiske og biokjemiske aspekter inneholder den politiske, etiske og økonomiske kontroverser som har vanskeliggjort anvendelsen av denne biomedisinske oppdagelsen som er av stor betydning for kvinner.

### Litteratur

1. Sitruk-Ware R. Approval of mifepriston (RU 486) in Europe. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 241–7.
2. Belanger A, Philibert D, Teutsch G. Regio and stereospecific synthesis of 11 beta-substituted 19-norsteroids. Influence of 11 beta-substitution on progesterone receptor affinity – (1). *Steroids* 1981; 37: 361–82.
3. Herrmann W, Wyss R, Riondel A, Philibert D, Teutsch G, Sakiz E et al. Effer d'un steroide anti-progesterone chez la femme: interruption du cycle menstruel et de la grossesse au debut. *C R Seances Acad Sci III* 1982; 294: 933–8.
4. Bygdeman M, Swahn ML. Progesterone receptor blockage. Effect on uterine contractility and early pregnancy. *Contraception* 1985; 32: 45–51.
5. Bjørge L, Johnsen SL, Midbø G, Augestad G, Økland I, Helland H et al. Early pregnancy termination with mifepriston and misoprostol in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1056–61.
6. Birth Control Trust. The abortion pill: widening the choice for women. London: The Birth Control Trust, 1990.
7. Ulmann A. The development of mifepriston: a pharmaceutical drama in three acts. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55: 117–20.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. I: Speroff L, Glass RH, Kase NG, red. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 31–92.
9. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Regulation of the menstrual cycle. I: Speroff L, Glass RH, Kase NG, red. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 183–230.
10. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. I: Speroff L, Glass RH, Kase NG, red. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 251–90.
11. Christin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000; 342: 946–56.
12. Baulieu EE, Ulmann A, Philibert D. Contraception by antiprogesterin RU 486: a review. *Arch Gynecol Obstet* 1987; 241: 73–85.
13. Kastner P, Krust A, Turcotte B, Stropp U, Tora L, Gronemeyer H et al. Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO J* 1990; 9: 1603–14.
14. Fawell SE, Lees JA, White R, Parker MG. Characterization and colocalization of steroid binding and dimerization activities in the mouse estrogen receptor. *Cell* 1990; 60: 953–62.
15. Baulieu EE. On the mechanism of action of RU486. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 626: 545–60.
16. Spitz IM, Bardin CW. Mifepriston (RU 486) – a modulator of progestin and glucocorticoid action. *N Engl J Med* 1993; 329: 404–12.
17. el-Ashry D, Onate SA, Nordeen SK, Edwards DP. Human progesterone receptor complexed

with the antagonist RU 486 binds to hormone response elements in a structurally altered form. *Mol Endocrinol* 1989; 3: 1545–58.

18. Bagchi MK, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Identification of a functional intermediate in receptor activation in progesterone-dependent cell-free transcription. *Nature* 1990; 345: 547–50.
19. Spitz IM, Bardin CW. Clinical pharmacology of RU 486 – an antiprogesterin and antiglucocorticoid. *Contraception* 1993; 48: 403–44.
20. Baulieu EE. RU 486 (mifepriston). A short overview of its mechanisms of action and clinical uses at the end of 1996. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 828: 47–58.
21. Heikinheimo O. Clinical pharmacokinetics of mifepriston. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 7–17.
22. Heikinheimo O. Pharmacokinetics of the antiprogesterone RU 486 in women during multiple dose administration. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 21–5.
23. Heikinheimo O, Lahteenmaki PL, Koivunen E, Shoupe D, Croxatto H, Luukkainen T et al. Metabolism and serum binding of RU 486 in women after various single doses. *Hum Reprod* 1987; 2: 379–85.
24. Jang GR, Wrighton SA, Benet LZ. Identification of CYP3A4 as the principal enzyme catalyzing mifepriston (RU 486) oxidation in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 753–61.
25. Shi YE, Ye ZH, He CH, Zhang GQ, Xu JQ, van Look PF et al. Pharmacokinetic study of RU 486 and its metabolites after oral administration of single doses to pregnant and non-pregnant women. *Contraception* 1993; 48: 133–49.
26. Weiss BD. RU 486. The progesterone antagonist. *Arch Fam Med* 1993; 2: 63–70.
27. Spitz IM, Robbins A. Mechanism of action and clinical effects of antiprogesterins on the non-pregnant uterus. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 584–93.
28. Smith SK, Kelly RW. The effect of the antiprogesterins RU 486 and ZK 98734 on the synthesis and metabolism of prostaglandins F2 alpha and E2 in separated cells from early human decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 527–34.
29. Kelly RW, Bukman A. Antiprogesterogenic inhibition of uterine prostaglandin inactivation: a permissive mechanism for uterine stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 97–101.
30. Garfield RE, Blennerhassett MG, Miller SM. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxf Rev Reprod Biol* 1988; 10: 436–90.
31. Goldberg JR, Plescia MG, Anastasio GD. Mifepriston (RU 486): current knowledge and future prospects. *Arch Fam Med* 1998; 7: 219–22.
32. Gaillard RC, Riondel A, Muller AF, Herrmann W, Baulieu EE. RU 486: a steroid with anti-glucocorticosteroid activity that only disinhibits the human pituitary-adrenal system at a specific time of day. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 3879–82.
33. Shoupe D, Mishell DR jr., Lahteenmaki P, Heikinheimo O, Birgerson L, Madkour H et al. Effects of the antiprogesterone RU 486 in normal women. I. Single-dose administration in the mid-luteal phase. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1415–20.
34. Kling MA, Demitrack MA, Whitfield HJ jr., Kalogeras KT, Listwak SJ, DeBellis MD et al. Effects of the glucocorticoid antagonist RU 486 on pituitary-adrenal function in patients with anorexia nervosa and healthy volunteers: enhancement of plasma ACTH and cortisol secretion in underweight patients. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 1082–91.
35. WHO Task Force. The use of mifepriston (RU 486) for cervical preparation in first trimester pregnancy termination by vacuum aspiration. World Health Organization. Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 260–6.

36. Bardin CW, Robbins A, O'Connor BM, Spitz I. Medical abortion. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 305–11.
37. Denison FC, Riley SC, Elliott CL, Kelly RW, Calder AA, Critchley HO. The effect of mifepristone administration on leukocyte populations, matrix metalloproteinases and inflammatory mediators in the first trimester cervix. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 541–8.
38. Couzinet B, Le Strat N, Ulmann A, Baulieu EE, Schaison G. Termination of early pregnancy by the progesterone antagonist RU 486 (Mifepriston). *N Engl J Med* 1986; 315: 1565–70.
39. Gold M, Luks D, Anderson MR. Medical options for early pregnancy termination. *Am Fam Physician* 1997; 56: 533–8.
40. WHO Task Force. WHO Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Termination of pregnancies with reduced doses of mifepriston. *BMJ* 1993; 307: 532–7.
41. Ashok PW, Penney GC, Flett GM, Templeton A. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998; 13: 2962–5.
42. Aubeny E, Peyron R, Turpin CL, Renault M, Targosz V, Silvestre L et al. Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepriston and increasing doses of misoprostol. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40 (suppl 2): 85–91.
43. Baulieu EE. Contraception and other clinical applications of RU 486, an antiprogesterone at the receptor. *Science* 1989; 245: 1351–7.
44. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. Early pregnancy termination with mifepriston and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 1998; 338: 1241–7.
45. Winikoff B. Acceptability of medical abortion in early pregnancy. *Fam Plann Perspect* 1995; 27: 142–8.
46. Henshaw RC, Naji SA, Russell IT, Templeton AA. Comparison of medical abortion with surgical vacuum aspiration: women's preferences and acceptability of treatment. *BMJ* 1993; 307: 714–7.
47. Bjørge L, Kristoffersen M, Rosenberg M. Provosert abort. I: Skjeldestad FE, Moen M, red. *Nasjonale veiledere i generell gynekologi*. Oslo: Den norske lægeforening, 2002, under trykking.
48. Urquhart DR, Templeton AA. Mifepriston (RU 486) for cervical priming prior to surgically induced abortion in the late first trimester. *Contraception* 1990; 42: 191–9.
49. Gupta JK, Johnson N. Should we use prostaglandins, tents or progesterone antagonists for cervical ripening before first trimester abortion? *Contraception* 1992; 46: 489–97.
50. Ashok PW, Flett GM, Templeton AA. Termination of pregnancy at 9–13 weeks' amenorrhoea with mifepriston and misoprostol. *Lancet* 1998; 352: 542–3.
51. Skjeldestad FE, Bjørge P, Jerve F. Provosert abort. I: Dalaker K, Nøstdahl W, Nilsen ST, Løvset T, Jerve F, red. *Veiledere i generell gynekologi*. Oslo: Den norske lægeforening, 1996: 15–17.
52. Urquhart DR, Templeton AA. Mifepriston (RU 486) and second-trimester termination. *Lancet* 1987; 2: 1405–6.
53. Rodger MW, Baird DT. Pretreatment with mifepriston (RU 486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 41–5.
54. UK Multicenter Study Group. Oral mifepriston 600 mg and vaginal gemeprost for mid-trimester induction of abortion. An open multicenter study. *Contraception* 1997; 56: 361–6.
55. Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J. Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 804–7.
56. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 9–13.
57. Pansky M, Golan A, Bukovsky I, Caspi E. Nonsurgical management of tubal pregnancy. Necessity in view of the changing clinical appearance. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 888–95.
58. Kenigsberg D, Porte J, Hull M, Spitz IM. Medical treatment of residual ectopic pregnancy: RU 486 and methotrexate. *Fertil Steril* 1987; 47: 702–3.
59. Gazvani MR, Baruah DN, Alfirevic Z, Emery SJ. Mifepriston in combination with methotrexate for the medical treatment of tubal pregnancy: a randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 1998; 13: 1987–90.
60. Perdu M, Camus E, Rozenberg P, Goffinet F, Chastang C, Philippe HJ et al. Treating ectopic pregnancy with the combination of mifepriston and methotrexate: a phase II nonrandomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 640–3.
61. Cabrol D, Bouvier D'Yvoire M, Mermet E, Cedard L, Sureau C, Baulieu EE. Induction of labour with mifepriston after intrauterine fetal death. *Lancet* 1985; 2: 1019.
62. Cabrol D, Dubois C, Cronje H, Gonnet JM, Guillot M, Maria B et al. Induction of labor with mifepriston (RU 486) in intrauterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 540–2.
63. Frydman R, Lelaïdier C, Baton-Saint-Mleux C, Fernandez H, Vial M, Bourget P. Labor induction in women at term with mifepriston (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 972–5.
64. Wing DA, Fassett MJ, Mishell DR. Mifepriston for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 543–8.
65. Baulieu EE. Antiprogesterone effect and midcycle (perioviulatory) contraception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1975; 4: 161–6.
66. Bygdeman M, Danielsson KG, Marions L, Swahn ML. Contraceptive use of antiprogesterin. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4: 103–7.
67. Dubois C, Ulmann A, Baulieu EE. Contraception with late luteal administration of RU 486 (Mifepriston). *Fertil Steril* 1988; 50: 593–6.
68. Swahn ML, Bygdeman M, Chen JK, Gemzell-Danielsson K, Song S, Yang QY et al. Once-a-month treatment with a combination of mifepriston and the prostaglandin analogue misoprostol. *Hum Reprod* 1999; 14: 85–8.
69. Gemzell-Danielsson K, Svalander P, Swahn ML, Johannisson E, Bygdeman M. Effects of a single post-ovulatory dose of RU486 on endometrial maturation in the implantation phase. *Hum Reprod* 1994; 9: 2398–404.
70. Croxatto HB, Salvatierra AM, Fuentealba B, Leiva L. Follicle stimulating hormone-granulosa cell axis involvement in the antifolliculotrophic effect of low dose mifepriston (RU486). *Hum Reprod* 1995; 10: 1987–91.
71. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts V, Parmley T, Yen SS. Endometrial effects of long-term low-dose administration of RU486. *Fertil Steril* 1995; 63: 761–6.
72. Jimenez-Moreno V, Billeter M, Liu C, Gordon K, Mahony M. Local effects of mifepriston on the nonhuman primate endometrium. *Fertil Steril* 2000; 74: 134–40.
73. Yang J, Serres C, Philibert D, Robel P, Baulieu EE, Jouannet P. Progesterone and RU486: opposing effects on human sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 529–33.
74. Glasier A. Safety of emergency contraception. *J Am Med Womens Assoc* 1998; 53: 219–21.
75. Glasier A, Thong KJ, Dewar M, Mackie M, Baird DT. Mifepriston (RU 486) compared with high-dose estrogen and progestogen for emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 1992; 327: 1041–4.
76. Webb AM, Russell J, Elstein M. Comparison of Yuzpe regimen, danazol, and mifepriston (RU486) in oral postcoital contraception. *BMJ* 1992; 305: 927–31.
77. Task Force. Comparison of three single doses of mifepriston as emergency contraception: a randomized trial. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *Lancet* 1999; 353: 697–702.
78. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogesterone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 402–7.
79. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepriston (RU 486). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1151–6.
80. Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU486: dose-response effect. *Fertil Steril* 1995; 64: 187–90.
81. Eldar-Geva T, Healy DL. Other medical management of uterine fibroids. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; 12: 269–88.
82. Bardon S, Vignon F, Chalhous D, Rochefort H. RU486, a progestin and glucocorticoid antagonist, inhibits the growth of breast cancer cells via the progesterone receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 692–7.
83. Horwitz KB. The antiprogesterin RU38486: receptor-mediated progestin versus antiprogesterin actions screened in estrogen-insensitive T47Dco human breast cancer cells. *Endocrinology* 1985; 116: 2236–45.
84. Bakker GH, Setyono-Han B, Portengen H, De Jong FH, Foekeens JA, Klijn JG. Treatment of breast cancer with different antiprogesterins: preclinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990; 37: 789–94.
85. Perrault D, Eisenhauer EA, Pritchard KI, Pannasci L, Norris B, Vandenberg T et al. Phase II study of the progesterone antagonist mifepriston in patients with untreated metastatic breast carcinoma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2709–12.
86. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, Russell CA et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepriston. *J Neurosurg* 1991; 74: 861–6.
87. Haak HR, de Keizer RJ, Hagenouw-Taal JC, van Seters AP, Vielvoye GJ, van Dulken H. Successful mifepriston treatment of recurrent, inoperable meningioma. *Lancet* 1990; 336: 124–5.
88. Lamberts SW, Tanghe HL, Avezaat CJ, Braakman R, Wijngaarde R, Koper JW et al. Mifepriston (RU 486) treatment of meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 486–90.
89. Rocereto TF, Saul HM, Aikins JA jr., Paulson J. Phase II Study of Mifepriston (RU486) in Refractory Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 429–32.
90. Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, Spitz IM, Nisula BC, Cutler GB et al. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 536–40.
91. Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, Husson JM, Girard F, Luton JD. Pituitary-adrenal response to the antiglucocorticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 639–43.
92. Beaufreere B, de Parscau L, Chatelain P, Morel Y, Aguericif M, Francois R. RU 486 administration in a child with Cushing's syndrome. *Lancet* 1987; 2: 217.