

Titel

Abortus provocatus - 2 trimester

Missed abortion – 2. trimester

Forfattere:

Guidelines er revideret i 2011 af: Anne Hammer, Mette Hammerum, Maria Lippa og Ulla Breth Knudsen

Guidelines er udarbejdet i 2005 af: Ulla Breth Knudsen, med Richard Farlie, Frank Vous Kristiansen, Øjvind Lidegaard som referenter

Tovtrækker: Ulla Breth Knudsen ubk@dadlnet.dk

Referent: Øjvind Lidegaard

Korrespondance:

Ulla Breth Knudsen ubk@dadlnet.dk

Status

Første udkast:	september 2011
Diskuteret på Hindsgavl dato:	september 2011
Korrigeret udkast dato:	september 2011
Endelig guideline dato	januar 2012
Guideline skal revideres seneste dato:	september 2015

Indholdsfortegnelse:

Indledning:	side 1
Litteratur søgningsmetode:	side 2
Resume af evidens og rekommandationer	side 3
Beskrivelse af behandlingsprincipper (kirurgisk/medicinsk)	side 5
Har GA, paritet og om det er et levende eller dødt foster	
Betydning for hvor hurtigt en kvinde aborterer?	side 9
Hvilken behandling skal kvinden tilbydes ved missed abortion	
I 2. trimester?	side 10
Har tidligere sectio betydning for abortinduktionsmetoden?	side 11
Hvilken smertelindring kan anvendes til kvinder,	
som gennemgår 2TA?	side 11
Referencer:	side 11

Indledning:

Baggrund:

Anden trimester abort (2.TA) defineres som abort indenfor en gestationsalder fra 12 + 0 til og med 21 + 6. I mange studier er grænserne for inklusion ikke nærmere beskrevet.

2. TA kan ske på baggrund af intrauterint tilgrundegået foster eller som provokeret abort af levende foster. Som årsag til sidstnævnte ses hyppigst misdannelser/kromosomanomalier hos fosteret (føtal indikation) eller sociale forhold hos moder/forældre.

2. TA blev tidligere udført kirurgisk, enten ved evacuatio (eller ved sectio parva). I Danmark har man igennem de senere årtier overvejende udført 2.TA ved medicinsk induktion. I USA anvendes stadig

kirurgisk abort efter medicinsk eller mekanisk forbehandling ved 2.TA. Rationalet for både den kirurgiske og den medicinske behandling er, at man skal anvende den metode som sikrer bedst balance mellem effektivitet og den mest skånsomme behandling af kvinden. Selvom kirurgisk behandling i et Cochrane review angives at have flest fordele, så kræver kirurgisk behandling stor rutine, hvilket ikke opnås i Danmark i dag. Afsnittet om kirurgisk behandling er derfor kun kort gennemgået nedenfor.

De anvendte metoder beskrevet nedenfor refererer til abort induceret op til ca. 22. uge. Herefter anvendes fødselsinduktionmetoder.

Antal 2 TA (fra TIgrab – Årsrapporten, SST's og Ankestyrelsens årsberetninger, se referencer.)

Total antal spontane aborter og missed abortion i 2 trimester er hhv. 498 og 831 (fra 2010). I gruppen af spontane aborter sker dette for 79% inden GA 16+0. Der er gennemført et med årene stigende antal 2. trimester provokerede aborter, i 2010 således 767 med en samlet stigning på 57% siden 1998, hvor antallet var 488. Stigningen fra 2002 skyldes en stigning i antallet af provokerede aborter på føtal indikation, som i dag udgør indikationen for 55% af alle anden trimester aborter.. Den anden hovedindikation er sociale omstændigheder, mens hensynet til kvindens helbred og kriminel baggrund for graviditeten tilsammen udgør mindre end 5% af indikationerne.

Andelen som evacueres efter provokeret 2 trimester abort bliver gennemgået i guidelinen ”Evacuatio efter anden trimester abort”.

Legale aspekter ved 2 trimester abort

Ved Missed abortion eller inkomplet spontan abort kan 2.TA induceres direkte. Såfremt der er tale om et levende foster skal der forud for indgrebet foreligge underskrevet anmodning om abort fra kvinden (blanket A+evt.B). Desuden skal der efter aftale med kvinden/parret ansøges om Samrådstilladelse, og først når denne foreligger, må aborten induceres. Eneste undtagelse herfra er situationer, hvor kvindens eget helbred er afgørende truet ved fortsat graviditet. I disse tilfælde kan provokeret abort efter 12. uge gennemføres uden samrådstilladelse.

Definitioner:

Abortinduktionstid: tiden fra prostaglandin er administreret til fosteret er kvitteret.

Effektivitet af regime: En succesfuld medicinsk abort er kendetegnet ved, at fosteret kun kvitteres ved hjælp af medicin. Efterfølgende evacuatio afhænger af klinisk skøn, gestationsalder, eventuel ultralydsscanning af uterus og af tradition (se nedenfor).

Mest hensigtsmæssige regime defineres som det, der tilvejebringer størst sandsynlighed for ukompliceret komplet abort og samtidig indebærer færrest bivirkninger for kvinden.

Afgrænsning af emnet:

Behandlingsregimer for medicinsk abort i 2. trimester (2.TA), som strækker sig fra en GA på 12+0 til og med 21+6 gennemgås.

Andelen som evacueres efter provokeret 2 trimester abort bliver gennemgået i guidelinen ”Evacuatio efter abort”.

Her gennemgås kun de nyere metoder, idet bivirkningerne ved intraamniotisk/intramuskulær PGF2., PGE2-administration gør behandlingen obsolete. Ligeledes er Gemeprost og Methotrexat udeladt, idet disse behandlinger ikke anvendes i DK mere. Mifepriston/misoprostol er lige så effektivt (abortinduktionstid omkring 9–12 timer) som mifepriston/gemeprost og med næsten samme bivirkningsprofil. Da prisen er mindre og misoprostol ikke behøver at være i køleskab, må dette foretrækkes frem for gemeprost.

Litteratur søgningsmetode:

Litteratur søgning afsluttet dato: maj 2011

Der er søgt i Medline med søgeordene: 2. trimester medical abortion, evacuation, infection.

Regimer, som anvender mifepriston og misoprostol er primært inddraget, men enkelte studier, hvor andre medicamina til 2.TA er anvendt er medtaget, hvis artiklerne på grund af størrelse er væsentlige, eller hvis artiklerne er af nyere dato og fx fra Norden, hvor holdningen til evacuatio kunne formodes at ligne danske gynækologers.

Søgemetode for opdatering af guideline 2011:

Medline blev gennem søgt på MeSH-terms. Søgning blev til dels indskrænket ved specifikt at søge efter clinical trials, Meta-Analysis, RCT's eller Reviews siden 01.01.2005. Søgning stoppes 01.05.2011. Ønskes detaljeret søgestrategi oplyst, kan der rettes henvendelse til gruppens medlemmer. Der blev brugt følgende MeSH-terms og MeSH-subheadings i forskellige kombinationer: "Therapeutic abortion", "Induced abortion" "Second trimester pregnancy", "Abortifacient Agents/adverse effects", "Misoprostol/adverse effects", "Dilatation and Curettage".

Resume af evidens MEDICINSK ABORTINDUKTION i 2TA

Statements	Evidensgrad
Abort kan induceres ved hjælp af prostaglandin alene, eller ved kombinationen mifepriston efterfulgt af misoprostol. Kvinderne aborterer i løbet af ca. 9 timer efter misoprostol ved mifepriston/misoprostol regimet. Gives misoprostol alene, øges tiden til omkring 15 timer.	Ia
Abortsuccesraten indenfor 24 timer ser ud til at være højere ved kombinationsbehandlingen end ved misoprostol alene.	Ib
De subjektive bivirkninger ved kombinationsregime med mifepriston og misoprostol kan i alt væsentligt tilskrives misoprostol.	√
Mifepriston 200 mg og 36 - 48 timer senere misoprostol 0,4 mg vaginalt gentaget hver 3. time, indebærer at mere end 95% vil abortere indenfor 24 timer efter start på prostaglandin. Man kan sandsynligvis øge effektiviteten ved en højere initialdosis op til 0,8 mg og efterfølgende 0,4 mg vaginalt eller oralt hver 3 time op til 2 mg misoprostol pr. døgn, men bivirkningerne vil øges (evidensgrad 2b).	Ib (2b)
Tidsintervallet mellem mifepriston og misoprostol er undersøgt i intervallet 24-48 timer, hvor 2 døgn har signifikant kortest abortinduktionstid (7,5 timer vs. 9,8 timer). Samtidig administration af mifepriston og misoprostol gav signifikant længere induktionstid (4,9 vs 10 timer) end ved 36-48 timers interval, samt flere tilfælde af feber.	Ib
Prostaglandin E-1 kan gives peroralt, sublingualt (misoprostol) eller vaginalt (gemeprost eller misoprostol). Vaginal administration indebærer større effektivitet og færre gastrointestinale bivirkninger end per oral administration. Hvis man ønsker peroral administration må man anvende en højere misoprostoldosis for at opnå den samme succesrate som ved vaginal administration.	Ib
Ved 2. trimester abort er der flere fordele ved at anvende prostaglandinet misoprostol sammenlignet med gemeprost: samme effektivitet, færre bivirkninger og det er billigere.	Ib
Tbl. misoprostol 0,4 mg vaginalt hver 3 time til max. 2 g pr. døgn og gemeprost vagitorie 1 mg hver 3 time til max. 5 mg indebærer samme effektivitet.	Ib
Effektiviteten er større ved multigravida og ved missed/inhibitus end ved levende foster.	Ib

Bivirkningerne af misoprostol er afhængig af dosis.	Ib
Risiko for uterusruptur er selv for kvinder med sectio antea meget lav (<0.3%), men øges med stigende antal sectio	IIb
Sandsynligvis er risiko for uterusruptur dosisafhængig.	IV
Ved missed abortion i 2 trimester er der ikke evidens for at anbefale forbehandling med mifepriston.	IV

Resume af evidensen for EVACUATIO EFTER MEDICINSK 2TA

Statements	Evidensgrad
Procentdelen af kvinder, som bliver evacueret varierer fra omkring 2,5% til ca. 89% .	IV
I de fleste studier med et medicinsk abort-regime, som ligner det der anvendes i DK nu, ligger evacuatiofrekvensen omkring 10%.	IV
Paritet og gestationsalder angives i nogle studier at have indflydelse på sandsynligheden for evacuatio, mens andre ikke finder en sammenhæng.	IV
Sandsynligheden for infektion efter medicinsk abort i 2. trimester er tilsyneladende lav.	IV
Anti-D-antistof til rhesus negative kvinder ved medicinsk induceret 2. trimester abort mindsker risikoen for senere rhesus immunisering	III
Evacuatiofrekvensen kan sandsynligvis sænkes ved at give tbl cytotec 0,4 mg rektalt ved mistanke om retineret væv og/eller kraftig blødning	Ib

Resume af rekommandationer i relation til MEDICINSK ABORTINDUKTION i 2TA

Rekommandation	Styrke (A-D)
Ved induktion af 2. trimester provokeret abort anbefales forbehandling med mifepriston 200 mg efterfulgt 24-48 timer efter af misoprostol 0,4 mg vaginalt. Kortere interval mellem de to medikamina kan overvejes, idet dette sandsynligvis ikke medfører klinisk relevant forlængelse af abortinduktionstiden.	B
Pt kan indtage mifepriston selv. Med henblik på bivirkninger efter prostaglandin (<1/2% kan opleve voldsom blødning inden for få timer efter oplægning af prostaglandin E-1 analog) og smertedækningen, anbefales indlæggelse efter misoprostol administration.	√
Epidural blokade bør kunne tilbydes som smertelindring når og hvis behov herfor måtte opstå.	√
Generelt anbefales medicinsk abortinduktion ved 2. trimesteraborter, men på særlig indikation kan kirurgisk abort udføres ved erfaren kliniker med efterfølgende eller samtidig ultralydkontrol.	√

Ved missed abortion anvendes kun misoprotol 0,4mg hver 3. time (max. 5 stk. pr dag)	D
Ved GA ved missed abortion op til 24 uger anvendes kun misoprostol 0,4mg hver 3. time (max. X 5). Forbehandling er ikke nødvendig.	IV
Anti-D-antistof gives på misoprostoladministrationsdagen til rhesus negative kvinder.	A

Resume af rekommandationer i relation til EVACUATIO EFTER MEDICINSK 2TA

Rekommandation	Styrke (A-D)
Faste regler for hvornår evacuatio skal udføres efter medicinsk abort i 2. Trimester kan ikke fastlægges ud fra den eksisterende litteratur. Klinisk skøn (velkontraheret uterus, placenta skønnes hel og tilladelig blødning) af erfaren kliniker evt. suppleret af ultralydsscanning må være vejledende.	V

Beskrivelse af behandlingsprincipper (kirurgisk/medicinsk)

Kirurgisk

Komplikationer til kirurgisk abort udført uge 13-26 med dilatation, udsugning, udtagning med tang og skrabning med curette viser en lav komplikationsrate inkluderende <0,5% med perforationer, hvoraf én hysterektomeret, < 0,2% med blødning over 500 ml, og 0,4% med infektion 2,29 (Peterson et al, 1983 (N = 11.747, uge 13-26); Pridmore et al, 1999 (N = 1867, uge 13-20); evidensgrad III; Kelly et al, 2010, evidensgrad IIa; Lohr et al, 2008; evidensgrad Ia).

Paritet, højere gestationsalder, tidligere kirurgi på nedre segment (sectio), abort eller konisation er risikofaktorer for perforation (evidensgrad III).

Selvom kirurgisk behandling i et Cochrane review angives at have flest fordele, så kræver kirurgisk behandling stor rutine, hvilket sjældent opnås i Danmark i dag. Afsnittet er derfor ikke yderligere udbygget.

Beskrivelse af behandlingsprincipper (kirurgisk/medicinsk)

Medicinsk

Problemstilling: Hvilke fordele giver forbehandling?

Mifepriston, RU 486, "Abortpillen", Mifegyne®, progesteronantagonist:

"Abortpillen" reducerer induktionstiden i kombination med prostaglandin, sammenlignet med prostaglandin alene.

Et randomiseret studie tyder på, at effektiviteten er ens ved dosis på 200 mg og 600 mg givet 36–48 timer før prostaglandin (misoprostol), uden at bivirkningerne ændres (Webster et al, 1996). (evidensgrad Ib). Konklusionen understøttes også af Cochrane Database Systematis Review 2011 (Wildschut et al)

Bivirkninger: se appendix.

Konklusion: Vi anbefaler 200 mg mifepriston forbehandling ved 2. trimester abort givet 1½-2 døgn før der gives prostaglandin.

Problemstilling

Hvordan skal prostaglandin administreres – som monoterapi eller med forbehandling?

Prostaglandinadministration

Misoprostol, Cytotec®:

Monoterapi:

Misoprostol alene kan inducere abort i 2. trimester.

Carbonell et al, 1998 (evidensgrad IIb) anvendte 0,8 mg misoprostol vaginalt en gang i døgnet i 3 dage til kvinder med gestationsalder fra 13 til 15 uger og opnåede en succesrate på 80%, heraf 67% indenfor det første døgn.

Jain et al, 1999 (evidensgrad Ib) randomiserede 100 kvinder, med gestationsalder mellem 12 og 22 uger, til enten 0,2 mg misoprostol vaginalt hver 6. time eller hver 12. time. Total succesrate var henholdsvis 88% mod 89% efter 48 timer, altså ingen forskel

Ligeledes sammenlignede Wong et al, 2000 (evidensgrad Ib) vaginal misoprostol 0,4 mg hver 3 time med hver 6 time op til 5 doser pr. 24 time. Den tættere administration medførte en signifikant kortere induktionstid (15 timer mod 19 timer; $p < 0.01$). 91% aborterede indenfor 48 timer ved applikation hver 3. time mod kun 76% i den anden gruppe.

Ved vaginal administration af 0,2 mg misoprostol hver 6. time aborterede kvinderne omkring 13 timer efter første administration (Gonzalez et al, 2001) (i en blandet gruppe af kvinder med missed abortion og abortus provokatus) (evidensgrad 1b).

Effektiviteten ved 0,6 mg misoprostol hver 12 time (N=172) var 69% efter 24 timer, 90% efter 48 timer³⁴ (evidensgrad IIb). Temperaturstigning over 38 grader forekom hos 41% af kvinderne, 20% havde diarré, og 15% havde kvalme og opkastning.

Pongsatha & Tongsong (2001) undersøgte effekten af 0,8 mg misoprostol vaginalt hver 12. time til kvinder, hvor fostrene havde en gestationsalder på 14–28 uger. Induktionstiden var 22 timer ($\pm 13,7$ timer). Diarré var den hyppigste bivirkning, og optrådte hos 40% af kvinderne (evidensgrad IIb).

Dickinson & Evans (2002) sammenlignede 3 regimer: 0,2 mg misoprostol eller 0,4 mg misoprostol hver 6 time eller en initialdosis på 0,6 mg misoprostol efterfulgt af 0,2 mg misoprostol med 6 timers interval. Middelinduktionstiden var henholdsvis 18,2 timer; 15,1 timer og 13,2 timer, men ved den større initialdosis var der flere kvinder, der havde opkastning og feber, hvorfor det konkluderes at regimet med 0,4 mg misoprostol hver 6 time er det optimale.

Niromanesh et al (2005) sammenligner 0,4 mg misoprostol versus 0,6 mg hver 12. time i en randomiseret undersøgelse på 100 kvinder med missed abortion mellem 14-25. uge. 88% aborterer indenfor 24 timer ved adm. af 0,4 mg, 98% indenfor 24 timer ved adm. af 0,6 mg misoprostol. Ingen forskel i rapportering af bivirkninger.

Bhattachryya et al (2006; evidensgrad Ib) randomiserede 138 kvinder til enten 0,4 mg misoprostol hver 3 time, eller 0,6 mg initialt efterfulgt af 0,2 mg hver 3. time. Abortinduktionstiden var ens, mens totaldosis af misoprostol var lavest i gruppen med en højere initialdosis, ligesom feber var mere sjælden i denne gruppe.

I et kohortestudie af Kunwar et al (2010), hvor der gives 0,4 mg Misoprostol hver 6. time uden forudgående mifepriston, angives abortinduktionstiden til 11,8 timer.

Dodd & Crowther (2010) finder i et systematisk Cochrane review, at vaginal misoprostol også er effektivt til induktion af fødsel, samt til at afslutte en graviditet i 2. eller 3. trimester ved føtale anomalier eller intrauterin fosterdød.

2. trimester abortsøgende kvinder aborterer hurtigere ved højere dosis misoprostol, men har flere bivirkninger.

Konklusion: 0,4 mg misoprostol vaginalt som monoterapi hver tredje time synes således at indebære en optimal balance mellem effektivitet og bivirkninger

Kontraindikationer, bivirkninger og teratogenicitet: se appendix.

Kombination af mifepriston og misoprostol:

Oftest anvendes forbehandling med 200–600 mg mifepriston 36–48 timer før prostaglandin. Dosis af misoprostol i forskellige studier varierer fra 0,2 mg (Ho et al, 1997; evidensgrad Ib) til 0,8 mg (Ashok & Templeton, 1999; evidensgrad IIb).

I studiet af Ho et al (1997) (200 mg mifepriston efterfulgt 36-48 timer senere af 0,2 mg vaginal eller oral misoprostol hver 3. time) fandtes at succesraten for abort indenfor 24 timer var signifikant højere ved vaginal administration: 90% vs 69%, og ligeledes aborterede de hurtigere; 9 timer mod 13 timer (evidensgrad Ib).

I et andet studie blev 70 kvinder forbehandlet med 600 mg mifepristone og efter 36-48 timer blev 0,6 mg misoprostol vaginalt administreret til alle, hvorefter kvinderne blev randomiseret til 0,4 mg misoprostol hver 3. time enten per oralt eller vaginalt. Begge medførte 97% succesrate, og der var ingen signifikant forskel i bivirkninger imellem de to regimer (El-Refaey & Templeton, 1995; evidensgrad 1b). Ved 24 timers forbehandling med 600 mg mifepriston, men med administration af misoprosol 0,4 mg hver 6. time var tidsintervallet til abort i middel 13 ± 8 timer i en population af 2. og 3. trimester aborter (Jannet et al, 1996; evidensgrad III). Brouns et al (2010, evidensgrad Ib) randomiserede 176 kvinder til initialt 200 mg mifepriston peroralt efterfulgt 36-48 timer senere af enten 0,2 mg eller 0,4 mg misoprostol vaginalt hver 4. time. Gruppen der fik 0,4 mg, havde en signifikant kortere abortinduktionstid på 9,3 timer vs 11,6 timer i gruppen, der fik 0,2 mg. Derudover kvitterede 96,5% af kvinderne, der fik 0,4 mg fostret indenfor de første 24 timer, mod kun 89% i den anden gruppe, hvilket dog ikke var signifikant (evidensgrad Ib).

Regimet kan også varieres til 0,8 mg misoprostol vaginalt efterfulgt af 0,4 mg oralt hver 3. time til ialt 4 doser forudgået af 200 mg mifepriston 36–48 time før. Efter 15 timer havde 97% aborteret. Induktionstiden var i gennemsnit 6,5 timer, men hurtigere ved gestationsalder 13-16 uger: 6 timer mod 8,7 timer ved gestationsalder på 17 – 21 uger (Ashok & Templeton, 1999; N =500, evidensgrad 2b).

Wildschut et al konkluderer i et systematisk review 2011 (Ia), at kombinationen mifepriston og misoprostol af alle medicinske behandlinger er det mest effektive regime og har den korteste induktionstid. Dette understøttes af en stor finsk undersøgelse af komplikationer ved 2. TA, som finder få komplikationer selv ved høj GA (Mentula et al, 2011; 2b)

Konklusion: 200 mg mifepristone efterfulgt af 0,4 mg misoprostol vaginalt hver tredje time synes således at indebære en optimal balance mellem effektivitet og bivirkninger

Kontraindikationer, bivirkninger og teratogenicitet: se appendix.

Problemstilling

Hvilken administrationsmåde er bedst?

Misoprostol kan gives som tabletter dels oralt, sublingualt dels vaginalt.

El-Refaey & Templeton (1995) randomiserede kvinder til enten 0,4 mg misoprostol vaginalt hver 3. time (n=35) eller 0,4 mg oralt hver 3. time (n=34). Kvinderne fik som forbehandling 600 mg mifepriston, og første misoprostoldosis var i begge grupper 0,6 mg misoprostol vaginalt. Kvinderne aborterede i gennemsnit 1 time før ved vaginal administration, men dette var ikke signifikant (Evidensgrad Ib).

Ngai et al (2000) sammenlignende 0,2 mg misoprostol vaginalt med 0,4 mg oralt begge hver 3. time og begge forbehandlet 36-48 timer med 200 mg mifepriston. Her fandtes ens induktionstid på 10 timer, og

henholdsvis 82% og 87% i den vaginale gruppe aborterede indenfor 24 timer, og total antal, der aborterede indenfor 48 timer var ikke signifikant forskellige. De gastrointestinale bivirkninger var størst i den orale gruppe, idet 40% mod 23% oplevede diarré ($P=0,03$), og totalmængden af medicin var signifikant højere ved oral administration (1,8 mod 0,8 mg).

Tang et al (2001, evidensgrad IV) undersøgte sublingual misoprostoladministration på 18 anden trimester aborter og her fandtes en middelinduktionstid på 11,6 timer.

Bhattacharjee et al (2008, evidensgrad Ib) udførte et RCT på 277 kvinder med en gestationsalder på 13-20 uger. Kvinderne blev randomiseret til enten vaginal eller sublingual administration af 0,4 mg misoprosol. Der fandtes ingen forskel i induktionstid, succesrate eller bivirkninger.

von Herzen (2009; evidensgrad Ib) viste i et placebokontrolleret RCT på 688 2. TA, at vaginal administration var betydelig mere effektiv for nullipara (87.3% aborterede indenfor 24 timer ved vaginal administration versus 68.5% ved sublingual administration), mens der ikke var forskel på multipara. Der var ingen forskel i bivirkninger undtagen højere forekomst af feber i gruppen med vaginal administration.

Wildschut et al (2011, evidensgrad Ia) konkluderer i deres systematiske review at den optimale administration af misoprostol er vaginal, foretrukket interval bør være 3 timer (kortere induktionstid uden større bivirkninger sammenlignet med 6 timers interval). Misoprostol alene kan være et godt alternativ, såfremt mifepreston ikke kan skaffes. Derudover beskrives at sublingual administration hos multipara er lige så effektiv som vaginal administration og har en større accept.

Hamoda et al (2005; evidensgrad Ib) sammenlignede i en RCT (N=70) vaginal og sublingual administration af misoprostol. Man fandt bedre accept af sublingualadministration, selvom der rapporteres flere opioid-krævende smerter.

Konklusion: Vaginal administration er for ens doser mere effektiv og indebærer færre bivirkninger end oral administration. Dog tyder enkelte studier på, at sublingual administration ved multipara er lige så effektiv og har en højere accept end vaginal administration.

Problemstilling:

Hvilket tidsinterval mellem forbehandling med Mifepriston og prostaglandin er optimalt?

Få studier har direkte undersøgt betydningen af intervallet mellem mifepriston og misoprostol i 2TA, men de fleste studier anvender 36 til 48 timers interval mellem mifepriston og prostaglandin.

Chai et al (2009, evidensgrad 1b) randomiserede 141 kvinder til enten samtidig administration af mifepriston 200 mg og misoprostol 0,6mg eller 36-38 timer senere, begge efterfulgt af 0,4mg hver tredje time. Tidsintervallet på 36-38 timers fra første mifepristondosis til misoprostol gav bedre succesrate indenfor første døgn (100% vs 91,5%) samt kortere induktionstid (4,9 timer vs 10 timer).

Nilas et al (2007, evidensgrad III) beskriver i en retrospektiv dansk undersøgelse af 127 kvinder med levende foster, med en GA fra 13-24 uger, hvilken betydning en dag eller 2 dages interval mellem mifepriston (200mg) og vaginal mifepristone (400 microgram) hver 3. time kan have. Abortinduktionstiden var signifikant kortere ved 2 dages interval (7.5 timer versus 9,8 timer), men lidt længere ved højere GA (17-22 uger) og ved nullipara.

Ligeledes beskrives (Janet et al, 1996; evidensgrad III), at 24 timers forbehandling med 600 mg mifepriston forud for 0,4 mg misoprostol oralt ved 2. og 3. trimester abort kan anvendes med induktionstid på 12 timer, men protokollen er ikke fulgt slavisk og det er en meget inhomogen studiepopulation (N=106).

Konklusion: Mifepriston gives 1½-2 døgn før prostaglandin. Det er ikke undersøgt om induktionstiden forlænges, hvis man reducerer intervallet til fx 12 timer.

Problemstilling

Hvilket tidsinterval mellem to doser misoprostol er optimalt?

Der er 3 studier, som har sammenlignet henholdsvis 3/6 og 6/12 timers interval, og det mest effektive interval ser ud til at være det korteste, med god effekt og acceptable bivirkninger (Wong et al (2000, Ib) Hetabutya et al (2005, Ib) Chaudhuri S(2010, Ib)). Studier, som har undersøgt tidsinterval for misoprostoladministration med forbehandling med mifepriston i 2TA er ikke fundet.

Konklusion: Misoprostol givet vaginalt med 3 timers interval ser ud til at være mest effektivt uden større bivirkninger, sammenlignet med længere interval.

Problemstilling

Har GA, paritet og om det er et levende eller dødt foster betydning for hvor hurtigt en kvinde aborterer?

Gestationsalder

Der er divergerende angivelse af gestationsalderens indflydelse på induktionstiden og succesraten (målt ud fra hvor mange der efterfølgende skal evacuere). Nogle studier finder at flere skal evacuere ved tidligere gestationsalder (Tang 2001; Eng & Guan 1997; Carbonell 1998), mens andre studier ikke finder en sammenhæng (Ashok 2004, Wildschut 2011).

Eng & Guan (1997, evidensgrad 1b) fandt, at alle med en gestationsalder over 17 uger aborterede, mod kun 67 % med en gestationsalder mellem 13 og 16 uger. Regimet bestod af 0,2 mg misoprostol hver 3. time indtil max. 1,2 mg.

Carbonell et al (1998, evidensgrad 2b) fandt en 80% succesrate for kvinder med en gestationsalder mellem 12 og 15 uger ved anvendelse af misoprostol (N = 151). Andre har fundet at man aborterer lidt hurtigere ved kortere gestationsalder: omkring 6 timer ved gestationsalder mellem 13 og 16 uger, mod 9 timer ved GA mellem 17 og 21 uger (evidensgrad 2b).

Paritet

Sjældent analyseret, men enkelte studier tyder på at multigravidae kvitterer hurtigere end primigravidae (Thong 1992; Armatage 1996; Kaasen 2005; Nilas 2007) (evidensgrad 1b-2b). Dosis af gemeprostat for at opnå abort ser også ud til at være lavere for kvinder, som har født før (Thong et al, 1996; evidensgrad 1b).

Goh et al (2006, evidensgrad IIb) undersøgte retrospektivt 386 kvinder med 2.TA. Her fandtes ved subanalyse af kvinder med en gestationsalder på 12-14 (N=93) ingen forskel mellem nulli- og multipara angående induktionstid, misoprostol dosis eller behov for evacuatio.

Levende/døde fostre

Flere studier tyder på, at man aborterer hurtigere ved missed abortion end ved et levende foster (Janet, 1996; Srisamboon 1998; Jain 1999; Bartley 2002; evidensgrad 1b-3).

Problemstilling

Hvilken behandling skal kvinden tilbydes ved missed abortion i 2. trimester?

Et systematisk review af de meget heterogene randomiserede studier på området viser ingen signifikant forskel mellem oral og vaginal misoprostol på succesraten efter 48 timer (RR=0,96 95% CI: 0,85-1,09)

eller induktionstid (-1,97: 95% CI: -3,22-0,72) Oral administration medførte flere bivirkninger, hvorfor forfatteren anbefaler den vaginale administrationsvej. (Gómez Ponce de León 2009, Ia)

Der er ikke udført studier som direkte belyser, om forbehandling med mifepriston er en fordel frem for misoprostol som monobehandling ved missed abortion i 2 trimester. Forbehandling med mifepriston er anvendt i mindst tre studier, (Jannet 1996, Wagaarachchi 1998, Fairley 2005). Induktionstiden i disse studier synes umiddelbart sammenlignelig med studier, hvor man kun har anvendt misoprostol. På grund af manglen på dokumenterede fordele, er der ikke belæg for at anbefale forbehandling med mifepriston.(evidens IV)

Et par studier lægger op til at man på grund af øget følsomhed for misoprostol ved missed abortion og den stigende følsomhed ved stigende gestationsalder kan anvende en lavere dosis misoprostol end ved øvrige 2 TA. . Ved GA 13-17 uger anbefales et regime med 200µg misoprostol vaginalt hver 6. time (max x 4), ved GA 18-26 uger 100µg hver 6. time (max x 4) (Elati 2009, Gómez Ponce de León 2007, evidens IV)

Guideline-gruppen vil dog for at gøre det så enkelt som muligt og af patientsikkerhedsgrunde lægge op til, at man anvender samme dosis misoprostol ved alle 2.TA uafhængig af GA og om fosteret er levende eller dødt.

Resumé af evidens vedrørende missed abortion i 2. trimester

Statements	Evidensgrad
Flere studier tyder på, at man aborterer hurtigere ved missed abortion end ved levende foster	IIb
Sammenlignes oral og vaginal administration af misoprostol til missed abortion findes ingen signifikant forskel i abortrate efter 48 timer eller abortinduktionstid. Oral misoprostol gav flere bivirkninger	Ia
Der foreligger ikke evidens, der kan understøtte brug af forbehandling med mifepriston	√

Table m kliniske rekommandationer vedrørende missed abortion i 2. trimester

Rekommandation	Styrke (A-D)
Ved missed abortion i 2. trimester anbefales vaginal fremfor oral administration af misoprostol	A
Forbehandling med mifepriston anbefales ikke	√
Ved GA ved missed abortion op til 24 uger anvendes kun misoprostol 0,4mg hver 3. time (max. X 5). Forbehandling er ikke nødvendig.	IV

Problemstilling:

Har tidligere sectio betydning for abortinduktionsmetoden?

Kasuistisk er beskrevet uterusruptur ved vanlige regimer (200-600 mg mifepristone oralt efterfulgt 36-48 timer senere af vaginal administration af 0,6-0,8 mg misoprostol, eller 1 mg gemeprost) (Thong & Baird 1993; Norman, 1995; Philips et al, 1996; Le Roux et al, 2001; Berghella et al, 2009; Goyal, 2009; Evidensgrad 1b-4), og et enkelt arbejde foreslår lavere dosis pr. gang; 0,4 mg hver 4. time og længere tid mellem doserne; 48 timer efter forbehandling) (Oteri & Hopkins, 1999; evidensgrad 4).

Berghella et al (2009; Ib) fandt i et review en meget lav incidens på uterusruptur (<0,3%), hvis sectio blev foretaget ved lavt tværsnit, hvilket også bekræftes af et systematisk review (Goyal, 2009; Ib).

Konklusion: Lavest mulige misoprostol dosis (0,4mg) med tilfredsstillende effektivitet bør anvendes af hensyn til risiko for uterusruptur, om end det er sjældent.

Problemstilling

Hvilken smertelindring kan anvendes til kvinder, som gennemgår 2TA?

Grunstein et al (1976) har sammenlignet 3 grupper af gravide med gestationsalder op til 27 uger, som fik epidural analgesi, med 3 grupper med lignede klinik, uden epidural analgesi. De tre grupper bestod af kvinder med spontan abort (Cases, N = 30), induceret abort (N = 9) og prematur fødsel (N = 39).

Konklusionen er, at den psykologiske reaktion og muligheden for evacuatio i samme bedøvelse taler til fordel for epidural analgesi. Nyere artikler med fokus på smertelindring i 2. trimester er ikke fundet, hvilket et systematisk review (Jackson & Kapp, 2011; evidensgrad Ia) også konkluderer. I de fleste 2. TA-studier refereres anvendelse af morfika parenteralt. Danske erfaringer taler for anvendelse af epidural blokade når og hvis der opstår behov herfor.

Referencer:

1976

Grunstein S, Jaschevatzky OE, Shalit A, Levy Y. Epidural analgesia in midtrimester abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1976; 14(3): 257-60.

1983

Peterson WF, Berry FN, Grace MR, Gulbranson CL. Second-trimester abortion by dilatation and evacuation: an analysis of 11,747 cases. *Obstet Gynecol* 1983;62(2):185-90.

1990

Urquhart DR, Templeton AA. The use of mifepristone prior to prostaglandin-induced mid-trimester abortion. *Hum Reprod* 1990; 5 (7): 883-6.

1992

Thong KJ, Robertson AJ, Baird DT. A retrospective study of 932 second trimester terminations using gemeprost (6,16 dimethyl-trans delta 2 PGE1 methyl ester). *Prostaglandins* 1992;44(1):65-74.

Thong KJ, Baird DT. A study of gemeprost alone, dilapan or mifepristone in combination with gemeprost for the termination of second trimester pregnancy. *Contraception* 1992;46(1):11-7.

1993

El-Rafaey H, Hinshaw K, Templeton A. The abortifacient effect of misoprostol in the second trimester. A randomized comparison with gemeprost in patients pre-treated with mifepristone (RU486). *Hum Reprod.* 1993;8(10):1744-6.

Thong KJ, Baird DT. Induction of second trimester abortion with mifepristone and gemeprost. *Br Obstet Gynecol* 1993; 100: 758 - 61.

1995

El-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomised comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod.* 1995;10(2):475-8.

Ho PC, Tsang SS, Ma HK. Reducing the induction to abortion interval in termination of second trimester pregnancies: a comparison of mifepristone with laminaria tent. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995;102(8):648-51.

Norman JE. Uterine rupture during therapeutic abortion in the second trimester using mifepristone and prostaglandin. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 332-3.

1996

Armatage RJ, Luckas MJ. A randomized trial of 2 regimens for the administration of vaginal prostaglandins (gemeprost) for the induction of midtrimester abortion. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1996;36(3):296-9.

Bugalho A, Bique C, Pereira C, Granja AL, Bergstrom S. Uterine evacuation by vaginal misoprostol after second trimester pregnancy interruption. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 1996 Mar;75(3):270-3

Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprost in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: a randomised comparative trial. *Contraception* 1996;53(5):281-3.

Jannet D, Aflak N, Abankwa A, Carbonne B, Marpeau L, Milliez J. Termination of 2nd and 3rd trimester pregnancies with mifepristone and misoprostol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;70(2):159-63.

Philips K, Berry C, Mathers AM. Uterine rupture during second trimester termination of pregnancy using mifepristone and a prostaglandin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 175 - 6.

Thong KJ, Lynch P, Baird DT. A randomised study of two doses of gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *Contraception* 1996;54(2):97-100.

Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(7):706-9.

Wong KS, Ngai CS, Chan KS, Tang LC, Ho PC. Termination of second trimester pregnancy with gemeprost and misoprostol: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Contraception.* 1996;54(1):23-5.

1997

Eng NS, Guan AC. Comparative study of intravaginal misoprostol with gemeprost as an abortifacient in second trimester missed abortion. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1997; 37 (3): 331-4.

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.

Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, Halmesmaki E. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprost for induction of second-trimester abortion. *Obstet Gynecol.* 1997; 90(6):896-900.

UK Multicenter Study Group. Oral Mifepristone 600 mg and Vaginal Gemeprost for Mid-Trimester Induction of Abortion. *Contraception.* 1997;56(6):361-6.

1998

Carbonell JL, Valera L, Velaco A, Tanda R, Sanchez C. Vaginal misoprostol for early second trimester abortion. *Euro Contracept Reprod Health Care* 1998 Jun; 3(2):93-8

Dickinson JE, Godfrey M, Evans SF. Efficacy of intravaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: A randomized controlled trial. *J Maternal Fetal Med* 1998; 7: 115 - 9.

Srisomboon J, Pongpisuttinum S. Efficacy of intracervical misoprostol in second trimester pregnancy termination: a comparison between live and dead fetuses. *J Obstet Gynaecol Res* 1998 Feb;24(1):1-5

Wong KS, Ngai CS, Wong AY, Tang LC, Ho PC. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprost in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. *Contraception*. 1998; 58(4):207-10.

1999

Ashok PW, Templeton A: Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:706-10. 29. Jain JK, Kuo J, Mishell DR Jr. A comparison of two dosing regimens of intravaginal misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(4):571-5.

Oteri O, Hopkins R. Second trimester therapeutic abortion using mifepristone and oral misoprostol in a woman with two previous caesarean sections and a cone biopsy. *J Matern-Fetal Med* 1999; 8: 300-1.

Pridmore BR, Chambers DG. Uterine perforation during surgical abortion: a review of diagnosis, management and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39(3):349-53.

2000

Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K, Marions L, Swahn M. Pregnancy termination. *Steroids*. 2000; 65 (10-11): 801-5.

Gemzell-Danielsson K, Ostlund E. Termination of second trimester pregnancy with mifepristone and gemeprost. The clinical experience of 197 consecutive cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(8):702-6.

Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. Vaginal misoprostol in termination of second trimester pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2000;26(2):121-5.

Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3 h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Hum Reprod*. 2000; 15(10): 2205-8.

Wong KS, Ngai CS, Yeo EL, Tang LC, Ho PC. A comparison of two regimens of intravaginal misoprostol for termination of second trimester pregnancy: a randomized comparative trial. *Hum Reprod*. 2000; 15(3):709-12.

De Vries JI, van der Linden RM, van der Linden HC. Predictive value of sonographic examination to visualize retained placenta directly after birth at 16 to 28 weeks. *J Ultrasound Med* 2000;19(1):7-12;Quiz 13-14.

2001

Gonzalez JA, Carlan SJ, Alverson MW. Outpatient second trimester pregnancy termination. *Contraception* 2001; 63 (2): 89-93.

Le Roux PA, Pahal GS, Hoffman L, Nooh R, El-Refaey H, Rodeck CH. Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 95(1): 52-4.

Pongsatha S, Tongsong T. Second trimester pregnancy termination with 800 mcg vaginal misoprostol. *J Med Thai* 2001; 84: 859-63.

Tang OS, Thong KJ, Baird DT. Second trimester medical abortion with mifepristone and gemeprost: a review of 956 cases. *Contraception* 2001; 64: 29-32.

Tang OS, Ho PC. Pilot study on the use of sublingual misoprostol for medical abortion. *Contraception* 2001; 64 (5): 315-7.

2002

Bartley J & Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *BJOG* 2002;109:1290-4.

Dickinson JE, Evans SF. The optimisation of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 470-4.

Wagaarachchi PT, Ashok PW, Narvekar NN, Smith NC, Templeton A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. *BJOG*. 2002 Apr;109(4):443-7.

2003

2004

Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, Flett GMM. Midtrimester medical termination of pregnancy: a review of 1002 consecutive cases. *Contraception* 2004;69:51-8.

Shannon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception* 2004;70:183-90

Grimes DA et al. Mifepristone and misoprostol versus dilation and evacuation for midtrimester abortion: a pilot randomised controlled trial. *BJOG*. 2004 Feb;111(2):148-53.

2005

Herabutya Y, Chanrachakul B, Punyavachira P. A randomised controlled trial of 6 and 12 hourly administration of vaginal misoprostol for second trimester pregnancy termination. *BJOG* 2005;112(9):1297–301.

De Vries JI, van der Linden RM, van der Linden HC. Predictive value of sonographic examination to visualize retained placenta directly after birth at 16 to 28 weeks. *J Ultrasound Med* 2000;19(1):7-12;Quiz 13-14.

Fairley TE, Mackenzie M, Owen P, Mackenzie F. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol - experience of two regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Jan 10; 118(1):28-31

Hamoda et al. A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation. *Hum Reprod*. 2005 Aug;20(8):2348-54.

Kaasen A, Næs T, Haugen G. Which factors influence the number of gemeprost pessaries used in inducing second-trimester abortions? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 371-5.

Niromanesh S et al. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Jun;89(3):276-7

2006

Bhattachryya SK, Mukherji J, Kamilya GS, Ray S, Hazra A. Two regimes of vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy: a prospective, randomized trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(12):1458-62.

Goh, Kok Joo Thong. Induction of second trimester abortion (12–20 weeks) with mifepristone and misoprostol: a review of 386 consecutive cases. *Contraception*. 2006 May;73(5):516-9

2007

Gómez Ponte de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007 Dec;99(Suppl 2):190-3

Nilas et al. One or two day mifepristone - misoprostol interval for second trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1117-21

2008

Bhattacharjee N et al. A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2008;48:165–71.

Lohr PA. Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1)

Gemzell-Danielsson et al. Second Trimester Medical Abortion with Mifepristone–Misoprostol and Misoprostol Alone: A Review of Methods and Management. *Reprod Health Matters*. 2008 May;16(31 suppl):162-72.

Grossman et al. Complications after second trimester surgical and medical abortion. *Reprod Health Matters*. 2008 May;16(31 Suppl):173-82.

2009

Chai J, Tang OS, Hong QQ, Chen QF, Cheng LN, Ng E, Ho PC. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester abortion. *Hum Reprod* 2009 Feb;24(2):320-4

Elati A, Weeks A. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG* 2009; 116 (Suppl 1):61-69

Gómez Ponte de León R, Wing DA. Misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second and third trimester of pregnancy - a systematic review. *Contraception*. 2009 Apr;79(4):259-71

Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after caesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1117-23.

Hammond C. Recent advances in second-trimester abortion: an evidencebased review. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Apr; 200(4): 347-56

Vargas et al, Second-trimester induction of labour, *Clin Obstet. Gynecol*. 2009 Jun;52(2):188-97)

von Hertzen H et al.WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation. Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomised controlled equivalence trial. *Human Reproduction* 2009;24(1):106–12.

Berghella V et al. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG*. 2009 Aug;116(9):1151-7.

2010

Chaudhuri S, Banerjee PK, Mundle M, Mitra SN. A comparison of two regimens of misoprostol for second trimester medical termination of pregnancy: a randomized trial.*Trop Doc* 2010; 40(3):144-8.

Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;(4)Kunwar et al. Second trimester pregnancy termination with 400 µg vaginal misoprostol: efficacy and safety. *Biosci Trends*. 2010 Dec;4(6):351-4

Sundhedsstyrelsen. Årsberetning 2009 - for Ankenævnet i sager om svanger-skabsafbrydelse, fosterreduktion og sterilisation. 2010

Brouns JF et al : Comparison of two dose regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination. *Contraception*. 2010 Sep;82(3):266-75. Epub 2010 Apr 13.

Kelly T et al :Comparing medical versus surgical termination of pregnancy at 13-20 weeks of gestation: a randomised controlled trial. *BJOG*. 2010 Nov;117(12):1512-20.

2011

Jackson E, Kapp N. Pain control in first-trimester and second-trimester medical termination of pregnancy: a systematic review. *Contraception* 2011 Feb;83(2):116-26

Mentula MJ, Niinimäki M, Suhonen S, Hemminki E, Gissler M, Heikinheimo O.Immediate adverse events after second trimester medical termination of pregnancy: results of a nationwide registry study. *Hum Reprod*. 2011 Apr;26(4):927-32. Epub 2011 Feb 11

Niinimäki M, Suhonen S, Mentula M, Hemminki E, Heikinheimo O, Gissler M.

Comparison of rates of adverse events in adolescent and adult women undergoing medical abortion: population register based study. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2111.

Wildschut H et al. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1)