

3. Medicinsk abortus provocatus - II trimester

Gynækologiske guidelines

Tovtrækker: Ulla Breth Knudsen

Referenter: Richard Farlie, Frank Vous Kristiansen, Øjvind Lidegaard.

Guidelinegruppen TIGRAB består af (alfabetisk): Lotte Clevin, Gitte V. Eriksen, Richard Farlie, Gitte Glavind, Ulla Breth Knudsen, Frank Vous Kristiansen, Øjvind Lidegaard, Jesper Sederberg-Olsen, Nina Palmgren, Christina Rørbye.

Indledning

Anden trimester abort (2.TA) defineres som abort indenfor en gestationsalder fra 12 + 0 til 28 + 0. I mange studier er grænserne for inklusion ikke nærmere beskrevet. I Danmark udføres hvert år omkring 500 2. TA (3 % af alle aborter).

2. TA kan ske på baggrund af provokeret abort, missed abortion, inkomplet spontan abort eller misdannelser/kromosomanomalier ved fosteret. Omkring 36 % af alle 2.TA er på baggrund af alvorlig lidelse hos fosteret (§3 stk.3) (Sundhedsstyrelsen²², 1995-tal). Kun 0,8 % af aborterne er efter 18. svangerskabsuge, og heraf var 60 % på baggrund af §3 stk.3. Det er yderst sjældent, der i Danmark gives tilladelse til provokeret abort efter 20 uge.

2.TA blev tidligere udført kirurgisk, enten ved evacuatio eller ved sectio parva. I Danmark har man igennem de senere år udelukkende udført 2.TA ved medicinsk induktion. I Amerika 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 mest skånsomme behandling af kvinden

De anvendte metoder beskrevet nedenfor refererer til abort induceret op til ca. 24. uge. Herefter anvendes fødselsinduktionmetoder, oftest i form af minprostin 3 mg vaginalt efterfulgt af oxytocininfusion mhp induktion af veer.

Legale aspekter ved II trimester abort

Ved Missed abort eller inkomplet spontan abort kan 2.TA induceres direkte. Både i forbindelse med misdannelser og provokeret abort skal der forud for indgrebet foreligge underskrevet anmodning om abort fra kvinden (blanket A+evt.B). Desuden skal der efter aftale med parret ansøges om Samrådstilladelse, og først når denne foreligger må aborten induceres.

Abortinduktionstid: tiden fra prostaglandin er administreret til aborten er komplet.

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

En succesfuld medicinsk abort er kendetegnet ved at fosteret kviteres kun ved hjælp af medicin. Efterfølgende evacuatio afhænger af klinisk skøn, gestationsalder og af tradition (se nedenfor).

Resumé af viden

- Aborten 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. Desuden tyder studier på, at abortsuccesraten indenfor 24 timer er højere ved kombinationsbehandlingen end ved misoprostol alene (evidensgrad 1b). De subjektive bivirkninger ved kombinationsregime med mifegyn 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 ca. 90% vil abortere indenfor 24 timer efter start på prostaglandin (evidensgrad 3). 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).

- Prostaglandin E-1 kan gives peroralt (misoprostol) eller vaginalt (gemeprost eller misoprostol). Sidstnævnte indebærer større effektivitet og færre bivirkninger end per oral administration (evidensgrad 1b).
- Ved 2. trimester abort er der flere fordele ved at anvende prostaglandinet misoprostol sammenlignet med gemeprost: samme effektivitet, færre bivirkninger og det er billigere (evidensgrad 1b).
- Vaginal administration indebærer en lidt højere abortsuccesrate og færre gastrointestinale bivirkninger end peroral administration. Hvis man ønsker peroral administration må man anvende en højere misoprostoldosis for at opnå den samme succesrate som ved vaginal administration (evidensgrad 1b).
- Effektiviteten er større ved multigravida og ved missed/inhibitus end ved levende foster (evidensgrad 1b).
- 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.
- Bivirkningerne af misoprostol er afhængig af dosis, og sandsynligvis er risiko for uterusruptur også dosisafhængig (evidensgrad 4).
- Procentdelen af kvinder, som bliver evacueret varierer fra omkring 9% til ca. 89% (Evidensgrad IV)
- I de fleste studier med et medicinsk abort-regime, som ligner det der anvendes i DK nu, ligger evacuatiofrekvensen omkring 10%.
- Paritet og gestationsalder angives i nogle studier at have indflydelse på sandsynligheden for evacuatio, mens andre ikke finder en sammenhæng (evidensgrad IV).
- Sandsynligheden for infektion efter medicinsk abort i 2. trimester er tilsyneladende lav (evidensgrad IV).
- Anti-D-antistof til rhesus negative kvinder ved medicinsk induceret 2. trimester provokeret abort mindsker risikoen for senere rhesus immunisering (evidensgrad 3).

Kliniske rekommandationer

- Ved induktion af 2. trimester abort anbefales forbehandling med mifepriston 200 mg efterfulgt 36-48 timer efter af misoprostol 0,4 mg vaginalt (rekommandation A).
- Pt kan tilbydes indlæggelse ved start på forbehandling med mifepriston, men behøver ofte ikke dette, men 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 ved start på misoprostoladministration. Alternativt kan Supp. Diclon 100 mg evt. suppleret med morfika anvendes.
- 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 må være vejledende.
- Generelt anbefales medicinsk abortinduktion ved 2. trimesteraborter, men på særlig indikation kan kirurgisk abort udføres ved erfaren kliniker under ultralydsvejledning.
- Der er ingen litteratur, som har undersøgt ved hvilke gestationsaldre man skal anvende Cytotec frem for Minprostin-behandling, men de fleste danske afdelinger anvender Cytotec op til begyndelsen af 20-erne i gestationsalder. Efter aftale med Sandbjerg-guidelines stiles efter Minprostin-anvendelse fra uge 22+0.
- Anti-D-antistof gives på misoprostoladministrationsdagen til rhesus negative kvinder.

Litteraturgennemgang

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, 1983² (N = 11.747, uge 13-26); Pridmore et al, 1999³¹ (N = 1867, uge 13-20); evidensgrad 3).

Paritet, højere gestationsalder, tidligere kirurgi på nedre segment (sectio), abort eller konisation er risikofaktorer for perforation (evidensgrad 3).

Forbehandling med mekanisk dilatation af cervix: Er mindre effektiv end medicinsk forbehandling⁹ og anvendes ikke mere i Danmark.

Medicinsk

Her gennemgås kun de nyere metoder, idet bivirkningerne ved intraamniotisk/intramuskulær PGF₂, PGE₂-administration gør behandlingen obsolet.

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 ændres¹⁷. (evidensgrad 1b).

Bivirkninger: se appendix.

Methotrexat

Forbehandling med methotrexat er anvendt i de lande, hvor mifepriston ikke er godkendt, og der opnås en lignende effekt som ved forbehandling med mifepriston. Induktionstiden er dog op til uger, og bivirkningsprofilen er anderledes. Methotrexat vil ikke blive gennemgået nærmere, da der ikke er fordele ved denne forbehandling frem for forbehandling med mifepriston.

Forbehandling med misoprostol forud for gemeprostat:

Peroral forbehandling med 0,4 mg misoprostol 12 timer forud for gemeprostat 1 mg viste ingen effekt¹⁸ (evidensgrad 1b).

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

Prostaglandinadministration

Gemeprostat, Cervagem®:

Gemeprostat (Cervagem®) har tidligere været det mest anvendte prostaglandin til medicinsk abort (se Tabel 1). Flere regimer har været prøvet, men ofte bliver regimer med højere dosis kompromitteret af flere bivirkninger som opvejer fordelene ved større effektivitet.

Kontraindikationer, bivirkninger og teratogenicitet: se appendix.

Misoprostol, Cytotec®:

Misoprostol alene kan inducere abort i 2. trimester.

Carbonell et al²⁴ (evidensgrad 2b) anvendte 0,8 mg misoprostol vaginalt en gang i døgnet i 3 dage til kvinder med gestationsaldrer fra 13 til 15 uger og opnåede en succesrate på 80%, heraf 67% indenfor det første døgn.

Jain et al²⁹ (evidensgrad 1b) 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 al³⁶ 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 (evidensgrad 1b).

Ved vaginal administration af 0,2 mg misoprostol hver 6. time aborterede kvinderne omkring 13 timer efter første administration³⁷ (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 2b). Temperaturstigning over 38 grader forekom hos 41% af kvinderne, 20% havde diarré, og 15% havde kvalme og opkastning.

Pongsatha & Tongsong³⁹ 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 (. 13,7 timer). Diarré var den hyppigste bivirkning, og optrådte hos 40% af kvinderne (evidensgrad 2b).

Dickinson & Evans⁴² 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.

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

Konklusion: 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.

Sammenligning mellem gemeprost og misoprostol:

Flere studier tyder på næsten samme effektivitet og induktionstid ved behandling med hhv misoprostol og gemeprost^{21,25}. Wong et al²⁷ fandt signifikant kortere median abortinduktionstid ved 0,4 mg misoprostol (14,1 timer) mod 1 mg gemeprost (19,5 timer), og 80% succesrate ved misoprostol indenfor 24 timer, mod kun 59% efter gemeprost (N = 140). Et studie tyder på færre gastrointestinale bivirkninger ved misoprostol end ved gemeprost²⁴ (evidensgrad 1b). Derimod tyder et andet studie på, at flere oplever temperaturforhøjelse ved misoprostol end ved gemeprost administreret vaginalt²⁷ (evidensgrad 1b).

Kombination af mifepriston og gemeprost:

Generelt opnås hurtigere aborttid ved forbehandling med mifegyne (evidensgrad 1b). Thong & Baird⁵ randomiserede 98 kvinder henvist til II trimester abort i uge 13-18 til enten gemeprost alene (gruppe 1, n = 58), stift + gemeprost (gruppe 2, n = 20) eller mifepriston 200 mg 1½ døgn før gemeprost (gruppe 3, n=20). Kvinderne, som var forbehandlet med mifepriston, havde signifikant hurtigere induction ved gemeprost (6,6 timer) end de som var behandlet med 1 mg gemeprost alene (15,7 timer), og de forhandlede havde pga af lavere totaldosis prostaglandin signifikant færre gastrointestinale bivirkninger. Kvinderne som blev forbehandlet med stift og gemeprost aborterede i gennemsnit 15,6 timer efter gemeprostadministration, så der blev ikke opnået yderligere modnende effekt af stiftbehandlingen.

I kombination med mifepristone forbehandling (600 mg p.o. 36 til 48 timer før) aborterer kvinderne i gennemsnit ca. 7 timer efter første administration af prostaglandin (gemeprost) med 3 timers interval. 82% kvitterede indenfor 24 timer²³ (N=267, evidensgrad 2b). Lignende induktionstid og succesrate blev opnået ved 200 mg mifepriston efterfulgt af gemeprost hver 6 time det første døgn, herefter hver 3 time de næste 12 timer⁴⁰ (evidensgrad 2b).

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 mg²⁰ (evidensgrad 1b) til 0,8 mg²⁸ (evidensgrad 2b).

I studiet af Ho et al²⁰ (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 1b).

I et andet studie blev 70 kvinder forbehandlet med 600 mg mifepriston 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 regimer⁸ (evidensgrad 1b). Ved 24 timers forbehandling med 600 mg mifepriston, men med administration af misoprostol 0,4 mg hver 6. time var tidsintervallet til abort i middel 13 ± 8 timer i en population af 2. og 3. trimester aborter¹⁴ (evidensgrad 3).

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 uger²⁸ (N =500, evidensgrad 2b).

Sammenligning mellem gemeprost og misoprostol, forbehandlet med mifepriston (Tabel 1):

Et randomiseret, ikke-blindet studie sammenlignede effektiviteten af misoprostol 0,4 mg oralt hver 3.time og gemeprost 1 mg vaginalt hver 3. time, begge grupper forbehandlet 36–48 timer med 600 mg mifepriston. Succesraten var henholdsvis 90% (misoprostol) og 93% (ikke signifikant). Induktionstiden var henholdsvis 8 og 9 timer (ikke signifikant), og bivirkningsprofilen og analgetikabehovet var ens i de to grupper⁶ (evidensgrad 1b).

Et lignende randomiseret studie sammenlignede aborttiden mellem gemeprost 1 mg hver 3. time max x 5, med 0,8 mg misoprostol vaginalt efterfulgt af 0,4 mg oralt hver 3. time forbehandlet i misoprostolgruppen med 600 mg mifepriston. Induktionstiden var signifikant lavere for misoprostolgruppen (9 timer versus 20 timer; $p < 0.01$)³⁸ (evidensgrad 2b).

I et randomiseret studie, hvor kvinder ligeledes blev forbehandlet med 200 mg mifepriston 36–48 timer forud for prostaglandin, fik kvinderne enten 0,4 mg misoprostol oralt hver 3. time op til 5 gange eller gemeprost 1 mg vaginalt hver 6. time op til 4 gange. Abortinduktionstiden var ens 12 timer, ligesom der ikke var signifikant forskel i bivirkningsprofilen¹³ (evidensgrad 1b).

Konklusion: Studierne tyder således på, at 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.

Administrationsmåde

Mifepriston og gemeprost kan kun gives henholdsvis oralt og vaginalt.

Misoprostol kan gives som tabletter dels oralt dels vaginalt.

El-Refaey & Templeton⁸ 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 1b).

Ngai et al³⁵ 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).

Et enkelt nyere studie har undersøgt sublingual misoprostoladministration på 18 anden trimester aborter og her fandtes en middelinduktionstid på 11,6 timer⁴¹ (evidensgrad 4).

Konklusion: Vaginal administration er for ens doser mere effektiv og indebærer færre bivirkninger end oral administration.

Tidsinterval mellem mifepriston og prostaglandin

De fleste studier anvender 36 til 48 timers interval mellem mifepriston og prostaglandin. Et enkelt studie tyder ikke på nogen forskel i effektivitet ved forbehandling med 600 mg mifepriston 24, 36 eller 48 timer før PGE₂ - extraamniotisk infusion³ (evidensgrad 1b).

Ligeledes beskrives 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)¹⁴ (evidensgrad 3).

Konklusion: Mifepriston gives 1½-2 døgn før prostaglandin.

Evacuatio efter abort (Dette afsnit opdateret 2005)

Frekvensen af evacuatio efter medicinsk abort i 2. trimester (2.TA) varierer både fra afdeling til afdeling i Danmark, men også verden rundt fra omkring 9% til omkring 89%. Et enkelt studie beskriver, at frekvensen af genindlæggelser som følge af inkomplet abort ikke er relateret til procenten af kvinder, som blev evacueret efter at fosteret var kvitteret (Anne Tandberg, personlig meddelelse, se Kaasen 2005).

Definitioner.

Artikler, som beskriver frekvensen (og helst også indikationskriterierne) for evacuatio efter medicinsk abort i 2. trimester (2.TA).

Afgrænsning.

Ingen studier er designet til at vurdere indikationen for respektivt effekten af evacuatio efter 2.TA.

De fleste studier angående 2.TA definerer ikke klart hvornår der er indikation for evacuatio (klinik/ultralydsfund), hvor mange der er blevet evacueret, og hvilke komplikationer/sequelae der er i den studerede gruppe, samt opfølgningstid. Ultralydsfunds implikation for evt. evacuatio er aldrig undersøgt.

Litteratursøgningsmetode.

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.

Emneopdelt gennemgang.

Andelen af kvinder som bliver evacueret varierer fra omkring 9% (evidensgrad Ib - III, Ashok 2004; El-Rafaey 1995) til omkring 89% (Ib-IV; Thong 1992 ; Armatage 1996; Kaasen 2005).

Bartley and Baird (2002) beskrev at evacuatio blev udført hvis "placenta sad eller hvis der var evidens for inkomplet abort". Kun 10-12% blev evacueret i denne gruppe med GA 12–20 uger.

Bugalho et al (1996) fandt at 76% af kvinder med gestationsalder 12-17 uger undgik evacuatio ved behandling med 0,8mg misoprostol samt methergin pr. os. Opfølgningstiden var indtil næste menstruation. Der rapporteres ikke nogen infektioner. Ligeledes fandtes ingen rapporterede infektioner i medline-undersøgelse af 1632 anden trimester aborter (Shannon; 2004)

Paritet. Ashok et al (2004) fandt at evacuatio ikke var relateret til tidl. aborter/fødsler, men jo ældre kvinden var jo større sandsynlighed for evacuatio. Andre har fundet omvendt korrelation til paritet (Thong 1992; Armatage 1996; Kaasen 2005).

Gestationsalder. Succesraten af total medicinsk abort (målt ud fra hvor mange der efterfølgende skal evacueres) angives forskelligt, og nogle studier finder at flere skal evacueres ved tidligere gestationsalder (Tang 2001; Eng & Guan 1997; Carbonell 1998), mens andre studier ikke finder en sammenhæng (Ashok 2004)

Konklusion: Ud fra litteraturen kan der ikke sættes en fast gestationsalder for hvornår man skal udføre evacuatio. Klinisk skøn (velkontraheret uterus, placenta skønnes hel og tilladelig blødning) af erfaren kliniker må være vejledende.

Levende/døde fostre

Flere studier tyder på, at man aborterer hurtigere ved missed abortion end ved et levende foster 14,26,29,42 (evidensgrad 1b-3).

Gestationsalder

Der er divergerende angivelse af gestationsalderens indflydelse på induktionstiden og succesraten. Et arbejde tyder på, at højere gestationsalder medfører større succesrate.

Eng & Guan¹⁹ (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 al²⁴ (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 kortede gestationsalder: omkring 6 timer ved gestationsalder mellem 13 og 16 uger, mod 9 timer ved GA mellem 17 og 21 uger^{28,40} (evidensgrad 2b).

Paritet

Sjældent analyseret, men enkelte studier tyder på at multigravidae kvitterer hurtigere end primigravidae^{16,29,33,40} (evidensgrad 1b-2b). Dosis af gemprost for at opnå abort ser også ud til at være lavere for kvinder, som har født før¹⁶ (evidensgrad 1b).

Tidligere sectio

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 gemprost)^{7,10,15,38} (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)³⁰(evidensgrad 4).

Konklusion: Lavest mulige misoprostol dosis med tilfredstillende effektivitet bør anvendes af hensyn til risiko for uterusruptur, om end det er sjældent.

Smertelindring

Grunstein et al¹ (1976) har sammenlignet 3 grupper af gravide med gestationsalder op til 27 uger, som fik epidural analgesi, med 3 grupper med lignende 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. I de fleste 2. TA-studier refereres anvendelse af morfika parenteralt. Danske erfaringer taler for anvendelse af epidural blokade.

Studier i relation til evacuatio efter 2. trimester abort.

Reference	Præparat	Design	GA	Fund	Andel (%) Evacueret
Thong et al. Prostaglandins 1992;44(1):65-74.	Gemeprost 1mg/3 t	Retrospektiv N = 932	12-27 uger	98% med.ab.succesrate	81%
El-Rafaey et al. Hum Reprod. 1995; 10(2):475-8	Mifepristone Misoprostol	RCT N= 70	13 – 20 uger	97% med.ab.succesrate	8,6%
Armatage & Luckas. Aust N Z J Obstet Gynecol. 1996;36(3):296-9.	Vaginal gemeprost Hver 3. eller 6. time	RCT. N = 100 Syntometrine 500ug Methergin + 5iu oxytocin) i.m. efter foster.	12 – 20 uger	Ingen fordel med hver 3. time	64% ved 3. time 78% ved 6. time
Bugalho et al. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75(3):270-3.	Vaginal misoprostol 0,8mg+methergin	Retrospektiv N=228 1. mdr. opfølgning	12-17 uger	24% evac	24%
Eng & Guan Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1997 Aug;37(3):331-4.	N=50 missed ab 1mg gemeprost/3.time + 0,2mg misoprostol vg hver 3. time	RCT	13-26 uger	Hyppigere evacuatio ved tidlig gestation	>17 uger 0 evac. < 17 uger 33%
Tang et al. Contraception 2001; 64:29-32	200mg Mifepristone 36t + 1mg gemeprost/6t	Retrospektiv N = 956	12-24 uger median 16	11,5% Ofte multipara end primipara blev evacueret	11,5%
Bartley& Baird. BJOG 2002;109:1290-4.	200 mg misopostol-36-48t + 1mg gemeprost el 0,8mg misoprostol vag + 0,4mg /3. time	RCT N = 100 Opfølgning 14 d	12 – 20 uger	Succesrate MA2 96/94% 10-12%	10-12%
Ashok et al. Contraception 2004;69:51-8.	200mg mifepristone, 36-48t, 0,8mg misoprostol vag. Hver 3. time 0,4mg p.o.	Retrospektiv N = 1002 13-16 uge (75% af popul.) 17-21 uge (25%) Opfølgning 2 uger	13-21 uge median: 15	7,4% evacuaret primært, 0,7% efter udskrivelse Evacuatio ikke relateret til tidl. ab/fødsler, men jo ældre jo større risiko for evacuatio 97% succesrate 2,6% inf	8,1%
Shannon et al. Contraception 2004;70:183-90	Forskellige regimer af medicinsk abort	Medline database N=46.421 Opfølgningstid? Def. Af inf?	95% < 12 uger. N=1632 i uge 14-26 uge (De fleste er før 14 uge).	Ingen infektion (0,92% ved tidligere aborter).	?
Kaasen et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 371-5.	Gemeprost 1mg/4h	Retrospektivt studie. N = 278. (udeladt missed abortion).	12-24 uger.	78% efter 24h 96% efter 48h Højere paritet reducerede antal gemeprost. 13% fik postoperative komplikationer	246/278 = 88,8%

Referencer

1976

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

1983

2. 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

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

1992

4. 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.

5. 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

6. 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.

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

1995

8. 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.

9. 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.

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

1996

11. 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.

12. 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

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. Sundhedsstyrelsen (1997): Statistik om prævention og aborter 1994 og 1995.

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

1998

24. 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

25. 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.

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

27. 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

28. 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.

30. 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.

31. 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

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

33. 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.

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

35. 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.

36. 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.

2001

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

38. 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.

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

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

41. 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.

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

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

2005

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.