

Titel

Abortus provocatus - 2 trimester

Missed abortion – 2. trimester

Forfattere:

Guideline opdateret 2022 med tre specifikke PICO'er. Medlemmer: *Amani Meaidi, Soginy Antony, Sara Bech, Caroline Bibi Trunk-Black Juel, Rasmus H Olesen, Elin Sellén samt Øjvind Lidegaard (Tovholder)*

Guidelines er revideret i 2011 og 2013 af: Anne Hammer, Mette Hammerum, Maria Lippa og Ulla Breth Knudsen

Guidelines er primært udarbejdet i 2005 af: Ulla Breth Knudsen (tovtrækker), med Richard Farlie, Frank Vous Kristiansen. Øjvind Lidegaard referent

Korrespondance:

Øjvind Lidegaard: øjvind.lidegaard@regionh.dk

Status

Første udkast:	september 2011
Korrigeret udkast dato:	Maj 2013
Revideret suppleret guideline	Juni 2022
Guideline skal revideres seneste dato:	September 2027

Indhold

Abortus provocatus - 2 trimester.....	1
Missed abortion – 2. trimester.....	1
Baggrund:.....	2
Gennemgang af evidens	3
Resume af evidens ved medicinsk abortinduktion i 2TA	4
Resume af evidensen for evacuatio efter medicinsk 2TA.....	5
Rekommandationer ved medicinsk induktion i 2TA	5
Rekommandationer for evacuatio efter medicinsk 2TA	5
Beskrivelse af behandlingsprincipper (kirurgisk/medicinsk)	6
Skal prostaglandin administreres som monoterapi eller med forbehandling?	6
Hvilken administrationsmåde er bedst?	8
PICO 1 Er forbehandling med 600 mg mifepriston mere gunstigt end forbehandling med 200 mg mifepriston?	9
PICO 2: Er der holdepunkt for at effektiviteten øges (induktionstiden afkortes) hvis man lader der gå 48t i stedet for 24t mellem mifepriston administration og misoprostol induktion?	10
Hvor stor en del af de kvinder som undergår medicinsk provokeret abort i 2. trimester bør vi stille mod at skulle evakuere?.....	13
Har GA, paritet og om det er et levende eller dødt foster betydning for hvor hurtigt en kvinde aborterer?	16
Har tidligere sectio betydning for abortinduktionsmetoden?.....	17
Referencer opdateret med 2022 version:	18

Baggrund:

Anden trimester abort (2.TA) defineres som abort indenfor en gestationsalder fra 12 + 0 til 22 + 0. 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 ved de sene gestationsaldre. 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 22+0 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 obsolet. 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 2022

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".

Gennemgang af evidens

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: maj 2022

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 ved medicinsk abortinduktino i 2TA

	Evidens grad
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 er 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 12-48 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.	Ib
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	2b
Tidsintervallet mellem mifepriston og misoprostol er undersøgt i intervallet 24-48 timer, hvor 2 døgn har signifikant kortere abortinduktionstid (7,5 timer vs. 9,8 timer). Samtidig administration af mifepriston og misoprostol gav signifikant længere induktionstid (10 vs 4,9 timer) end ved 36-48 timers interval, samt flere tilfælde af feber.	1b
Prostaglandin E-1 kan gives peroralt, sublinguvalt (misoprostol) eller vaginalt. Vaginal administration indebærer større effektivitet 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.	Ib
Ved 2. trimester abort er 200 mg mifepriston effektivt. Effektiviteten øges ikke yderligere ved at øge dosis ud over 200 mg (se PICO 1)	Ib
Tbl. misoprostol 0,4 mg vaginalt hver 3 time til max. 2 g pr. døgn og gemeprostat vagitorie 1 mg hver 3 time til max. 5 mg indebærer samme effektivitet.	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

Resume af evidensen for evacuatio efter medicinsk 2TA

	Evidens grad
Incidensraten for evacuatio efter 2. trimesters medicinsk abort varierer fra 2,7-44%.	I
I de fleste studier med et medicinsk abort-regime, som ligner det, der anvendes i DK nu, ligger evacuatiofrekvensen omkring 10%.	IV
I Danmark, ses en faldende tendens for evacuatio efter 2. trimesters medicinsk abort: fra 64% i 2006 til 15% i 2022.	I
Sandsynligheden for infektion efter medicinsk abort i 2. trimester er tilsyneladende la	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	1b

Rekommandationer ved medicinsk induktion i 2TA

Rekommandation	Styrke (A-D)
Ved induktion af 2. trimester abort anbefales forbehandling med mifepriston 200 mg efterfulgt af misoprostol vaginalt. Man kan selv vælge tidsintervallet mellem mifepriston og misoprostol inden for intervallet 12-48 timer.	A
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.	√
Anti-D-antistof gives på misoprostoladministrationsdagen til rhesus negative kvinder.	A

Rekommandationer for evacuatio efter medicinsk 2TA

Rekommandation	Styrke (A-D)
Vi bør stille mod en samlet evacuatio rate på <25%, ved 2. trimester medicinsk abort og på de enkelte afdelinger en primær rate <15% og en sekundær rate <10%.	C

Beskrivelse af behandlingsprincipper (kirurgisk/medicinsk)

Kirurgisk 2TA

Studier af 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.

Medicinsk 2TA

Problemstilling

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 0,6mg 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 0,4mg misoprostol hver 3 time, eller 0,6mg initialt efterfulgt af 0,2mg 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 men er mindre effektiv end ved forbehandling med mifepriston.

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 uger²⁸ (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 forbehandlede 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 misoprostol. 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 mifepriston 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.

PICO 1 Er forbehandling med 600 mg mifepriston mere gunstigt end forbehandling med 200 mg mifepriston?

Forfattere: *Amani Meaidi & Soginy Antony*

Øvrige gruppemedlemmer: *Elin Sellén og Rasmus Hansen Olesen, Sara B. Christensen, Caroline Bibi Trunk-Black Juel samt Øjvind Lidegaard (tovholder)*

Ordbog:

Betegnelsen "komplet medicinsk induceret abort" indebærer i det følgende, at aborten er lykkedes uden kirurgisk intervention.

Rationale:

Mifepriston er et antiprogesteron, der blødgør cervix og øger uterus' sensitivitet over for den kontraherende effekt af prostaglandiner (1). Solid evidens dokumenterer, at andelen af komplette medicinsk inducerede aborter er signifikant højere med et "mifepriston-prostaglandin"-regime sammenlignet med et "prostaglandin-only"-regime (2, 3). Spørgsmålet er dog, om andelen af komplette medicinsk inducerede aborter i andet trimester kan øges yderligere ved at opregulere dosen af mifepriston.

Ulemper ved en eventuelt opregulering mifepriston-dosen er 1) større sandsynlighed for gastro-intestinale bivirkninger samt 2) højere abort-omkostning (én mifepriston-enhed koster 250 kr. - 63 gange prisen for en misoprostol-enhed) (4).

Søge-strategi:

I besvarelsen af dette guideline-spørgsmål har vi taget udgangspunkt i Verdenssundhedsorganisationens (WHO's) systematisk review og meta-analyse af randomiserede kliniske undersøgelser "Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: systematic review and meta-analysis" fra år 2020 (2). Vi har opdateret deres søgning ved at gennemgå hits fra år 2017 til og med 20-01-2022 i PubMed og Embase. Denne opdatering inkluderede også gennemgang af observations- studier. Eksakte søgestrategi kan ses i supplerende materiale til WHO's publikation (2).

Studier, der undersøgte andre doser af mifepriston end lige netop 200 mg versus 600 mg, blev også taget i betragtning.

Medtaget evidens:

Vi finder kun ét enkelt relevant studie (5). Der er tale om et randomiseret klinisk studie, som undersøger effekten af 200 mg mifepriston versus effekten af 600 mg mifepriston administreret 36-48 timer før misoprostol-behandling blandt graviditeter med gestationsalder 13-20 uger. Studiet randomiserer 35 kvinder til 200 mg mifepriston og 35 kvinder til 600 mg mifepriston. Kvinderne i de to grupper er sammenlignelige på faktorer som alder, gestationsalder og paritet.

Studiet finder ingen forskel mellem de to interventioner hvad angår 1) andelen af komplette aborter inden for 24 timer fra misoprostol-induktion, 2) andelen af komplette aborter inden for 48 timer fra misoprostol-induktion, 3) tid fra induktion til abort, 4) den gennemsnitlige anvendte misoprostol-dosis og 5) bivirkninger (gastrointestinale, vaginal blødning, smerte). [Oxford evidensgrad 1b, dog ringe præcision grundet lille studiepopulation og få events].

Ovenstående beskrevne studie lægger således ikke op til en opregulering af mifepriston-dosen. Desuden viser tal fra et dansk kohorte-studie, at andelen af komplette anden trimester medicinsk inducerede aborter stiger med stigende gestationsalder på et medicinsk regime med 200 mg mifepriston (6). Dette fund støtter ikke den forestilling, at man ved sene 2. trimester medicinske aborter bør øge mifepriston dosis [Oxford evidensgrad 2b].

Klinisk rekommandation (Styrke B):

Vi anbefaler forbehandling med 200 mg mifepriston.

Referencer:

1. Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogestin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988;95:126-34.
2. Whitehouse K, Brant A, Fonhus MS, Lavelanet A, Ganatra B. Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis. *Contracept X*. 2020; 20;2:100037.
3. Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19(1):Cd005216.
4. Pro.medicin.dk [02-05-2022]
5. 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.
6. Meaidi A, Jasmin Friedrich S, Lidegaard Ø. Risk of surgical evacuation and risk of major surgery following second-trimester medical abortion in Denmark: A nationwide cohort study. *Contraception*. 2020;102:201-206.

Problemstilling:

PICO 2: Er der holdepunkt for at effektiviteten øges (induktionstiden afkortes) hvis man lader der gå 48t i stedet for 24t mellem mifepriston administration og misoprostol induktion?

Forfattere: Sara Bech Christensen og Caroline Bibi Trunk-Black Juel

Øvrige gruppe-medlemmer Amani Meaidi, Soginy Antony, Elin Sellén, Rasmus Hansen Olesen samt Øjvind Lidegaard (tovholder)

Population: Kvinder i 2. trimester som skal have foretaget medicinsk provokeret abort

Intervention: 24 timer mellem indgift af mifepriston og oplægning af misoprostol

Comparison: 48 timer mellem indgift af mifepriston og oplægning af misoprostol

Outcome: 1) Komplet abort under den primære indlæggelse
2) Tid fra cytotec induktion til kvittering af placenta

Søgestrategi:

Der er søgt i PubMed og Cochrane database med søgeordene: 2. trimester abortion, mifepriston misoprostol, time (100 resultater). Efter gennemlæsning af titler og abstract findes 9 egnede studier. Litteratursøgning er afsluttet April 2022.

Få studier har undersøgt betydningen af tidsintervallet mellem mifepriston og misoprostol ved 2. trimester abort. Dog er der tilkommet flere studier siden 2011 hvor seneste revision af denne guideline fandt sted, hvorfor det findes relevant at belyse ovenstående spørgsmål igen. De fleste studier undersøger tidsintervallet 24 timer samt 48 timer mellem mifepriston samt misoprostol.

Heikinheimo et al. ¹ (2003, evidensgradering II) undersøger effekten af misoprostol (0,4mg vaginalt hver 3.t.) givet hhv. 1 og 2 dage efter mifepriston (200 mg) i 2 grupper bestående af hver 100 kvinder der ønsker abort i andet trimester grundet føtale anomalier (gestationsalder 12-23 uger). Tiden fra induktion til komplet abort var signifikant kortere i gruppen med doseringsinterval på 1 dag (28t og 25min vs 52t og 43min). Til

gengæld fandt de at tiden fra første misoprostol dosering til komplet abort var længere i denne gruppe (7t 25min vs 6t og 20 min). I begge grupper fandt de at tiden til komplet abort var signifikant kortere hos parøse kvinder og gestationsalder <16 uger. Der var ingen betydelig forskel i succesraten for abort imellem de to grupper.

I et retrospektiv dansk studie undersøger **Nilas et al.** ² (2007, evidensgrad II) 127 kvinder med et levende foster, med GA fra 13-24 uger, hvilken betydning 1 dag eller 2 dages interval mellem oral mifepriston (200 mg) og vaginal misoprostol, (0,4 mg) hver 3. time, ved 2. trimester abort kan have. De finder at abortinduktionstiden (fra oplægning af misoprostol til placenta er født) var signifikant kortere ved 2 dages interval (7,5 timer versus 9,8 timer). Men lidt længere ved højere GA (17-22) samt ved nullipara. I begge tidsgrupper havde 98% aborteret indenfor 24 timer og 100% indenfor 48 timer.

I et studie af **Chai et al.** ³ (2009, evidensgrad Ib) blev 141 kvinder randomiseret til enten samtidig administration af mifepriston (200 mg) og misoprostol (0,6 mg), eller administration af misoprostol 36-38 timer efter misoprostol. Ved begge regimer fulgte man op med misoprostol (0,4 mg) hver 3. time. Tidsintervallet på 36-38 timer fra mifepriston dosis til første misoprostol gav en signifikant bedre succesrate (afstødning af fosteret) indenfor 12timer (98,6% vs. 73,2%) og 24 timer (100 % vs. 91,5 %) samt kortere induktionstid (4,9 timer vs. 10 timer). Forekomsten af komplikationer ifa. febrilia og kulderystelser var signifikant højere for de kvinder som fik administreret mifepriston og misoprostol samtidig.

Siden 2011 er tilkommet følgende studier:

Mentula et al. ⁴ (2011, evidensgrad Ib) randomiserede 227 kvinder til mifepriston (200 mg) efterfulgt af misoprostol (0,4 mg) enten 1 eller 2 dage efter mifepriston indgift. Induktionstiden var signifikant længere ved 1-døgn interval sammenlignet med 2-døgns interval (8.5 t vs. 7,2 t). De konkluderer dog at begge tidsintervaller er passende til induktion af 2. trimester abort, men førstegangsfødende samt kvinder hvor gestationsalderen > 16 uger kan have gavn af et længere dosisinterval. De finder herudover at forekomsten af blødning samt infektion var den samme ved begge tidsintervaller.

Chaudhuri et al. ⁵ (2014, evidensgrad Ib) randomiserede 98 kvinder (gestationalalder mellem 13-20 uger) til behandling med 200mg mifepriston oralt og vaginal misoprostol (0,8mg efterfulgt af 0,4mg hver 3.t.) efter enten 24 eller 48 t. De fandt ingen signifikant forskel på succesraten for abort indenfor de første 24 timer mellem de to grupper (95,8% vs. 93,6%) eller på det gennemsnitlige interval fra induktion til komplet abort (8,0±4,1t vs. 8,7±3,9t.). I begge grupper fandt de at intervallet fra induktion til komplet abort var signifikant længere i gruppen af kvinder der var nullipara (hhv. 11.7±2.8t vs. 7.1±3.2t og 12±3.0t vs. 7.8±3.6t). Det samme var gældende for gravide i gestationsalder >16uger (hhv. 9.6±3.7t vs. 6.9±2.6t og 9.2±3.9t vs. 5,7± 2.1t), dog var resultaterne blot signifikante for gruppen med 48 timers tidsinterval. Dette er i tråd med fund i studiet fra Heikinheimo fra 2003 ¹.

I et retrospektivt tysk studie af **Prodan et al.** ⁶ (2019, evidensgrad II) som bl.a. undersøger effekten af misoprostol (0,2 mg vaginalt og 0,2 mg oralt) givet hhv. samme dag, 1 dag, samt 2 dage efter mifepriston administration, for både 2. og 3. trimester aborter. 244 kvinder var inkluderet. De finder at mediantiden fra indgift af misoprostol til abort var signifikant lavere hvis misoprostol blev administreret hhv. 1 eller 2 dage efter mifepriston sammenlignet med samme dag (hhv. 9,3 t og 10,5 t vs. 13,2 t). De finder herudover at andelen af komplette aborter efter 24 timer var signifikant højere ved administration af misoprostol 1 dag efter mifepriston sammenlignet med de andre tidsintervaller.

I et randomiseret, placebo-kontrolleret studie sammenligner **Abbas et al.** ⁷ (2016, evidensgrad Ib) samtidig dosering af mifepriston (200mg) og misoprostol (0,2 mg efterfulgt af 0,4 mg hver 3.t.) med et doseringsinterval på 24t i en gruppe af 504 kvinder i 2. trimester (gestationsalder 13-22 uger). Succesraten for komplet abort var højere i gruppen med et doseringsinterval på 24t (94% vs 85%). I gruppen med samtidig dosering af mifepriston og misoprostol var succesraten højere i gestationsalderen ml 13-16 uger

sammenlignet med gestationsaldere ml 17-22 (87,5% vs 82,5%). Der var ikke signifikant forskel mellem grupperne på succesraten 48t efter den første misoprostoldosering.

Henkel, et al. ⁸ (2020, evidensgrad II) er et retrospektivt studie der undersøger om kortere mifepriston-misoprostol interval <12 t og 12-24t sammenlignet med guideline anbefalede 24-48t ved 2. trimester abort mindsker den totale abort tid (tiden fra mifepriston indgift til abort) og induktionstiden (misoprostol til abort). De inkluderede i alt 89 kvinder delt ind i 3 grupper med mifepriston-misoprostol interval på hhv <12t, 12-24t og 24-48t. Induktionstiden var gennemsnitlig for de 3 grupper hhv. 12.9 t (1.2–36.6), 11.7 t (2.0–35.2) og 9.3 t (5.3–16.5). De konkluderer at et kortere tidsinterval mellem mifepriston og misoprostol reducerer den totale aborttid signifikant, mens forskellen i induktionstiden er klinisk uden betydning.

Klinisk rekommendation (Styrke B-C):

Samtidig adm. af mifepriston og misoprostol kan ikke anbefales pga effektivitet og bivirkninger. Flere studier viser en lidt kortere induktionstid ved to frem for et døgn mellem administration af mifepriston og misoprostol. Denne forskel på 1-2 timer berettiger dog ikke til et krav om to døgn interval, men begrundet derimod en praksis med frit informeret valg mellem et og to døgn interval.

Referencer:

1. Heikinheimo O, Suhonen S, Haukkamaa M. One- and 2-day mifepristone–misoprostol intervals are both effective in medical termination of second-trimester pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2003;8(2):236-239. doi:10.1016/S1472-6483(10)60522-6
2. Nilas L, Glavind-Kristensen M, Vejborg T, Knudsen UB. One or two day mifepristone–misoprostol interval for second trimester abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(9):1117-1121. doi:10.1080/00016340701505002
3. Chai J, Tang OS, Hong QQ, et al. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. *Hum Reprod*. 2009;24(2):320-324. doi:10.1093/humrep/den425
4. Mentula M, Suhonen S, Heikinheimo O. One-and two-day dosing intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy-a randomized trial. *Hum Reprod*. 2011;26(10):2690-2697. doi:10.1093/humrep/der218
5. Chaudhuri P, Mandal A, Das C, Mazumdar A. Dosing interval of 24 hours versus 48 hours between mifepristone and misoprostol administration for mid-trimester termination of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;124(2):134-138. doi:10.1016/J.IJGO.2013.08.009
6. Prodan N, Breisch J, Hoopmann M, Abele H, Wagner P, Kagan KO. Dosing interval between mifepristone and misoprostol in second and third trimester termination. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):675-679. doi:10.1007/s00404-018-5017-9
7. Abbas DF, Blum J, Ngoc NTN, et al. Simultaneous Administration Compared with a 24-Hour Mifepristone-Misoprostol Interval in Second-Trimester Abortion. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1077-1083. doi:10.1097/AOG.0000000000001688
8. Henkel A, Lerma K, Blumenthal PD, Shaw KA. Evaluation of shorter mifepristone to misoprostol intervals for second trimester medical abortion: a retrospective cohort study. *Contraception*. 2020;102(5):327-331. doi:10.1016/j.contraception.2020.06.009

Hvor stor en del af de kvinder som undergår medicinsk provokeret abort i 2. trimester bør vi stille mod at skulle evakuere?

Forfattere: Elin Sellén og Rasmus Hansen Olesen

Øvrige gruppe-medlemmer Amani Meaidi, Soginy Antony, Sare Bech Christensen, Caroline Bibi Trunk-Black Juel samt Øjvind Lidegaard (tovholder)

Population: Kvinder som undergår medicinsk ab. pro. i 2. trimester

Intervention: Evacuatio

Comparison: Observation

Outcome: 1) Komplet abort
2) Varighed af blødning efter abort
3) Smerter
4) evt. tilfredshed hos kvinderne

Gennemgang af evidens:

Der er generelt få og små studier, der belyser evacuatio raten ved medicinsk abort i 2. trimester, sandsynligvis fordi mange lande ofte vælger primær kirurgisk abort frem for medicinsk. I USA er andelen af kirurgiske aborter i GA 14-20 97-99%, ifølge Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2) og American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) anbefaler faktisk kirurgisk abort i 2. trimester (3). I England og Wales var andelen af kirurgiske aborter i GA 13-19 i 2015 på 76% (4). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har ingen klar anbefaling vedrørende abort metode (5).

Ved litteratursøgningen (se søgestreng til sidst), har vi identificeret et studie, Zeng (2017) (1), der direkte undersøger effekten af evacuatio (curretage) frem for afventende holdning ved abort i 2. trimester. De inkluderede 270 kvinder blev delt op i to grupper på baggrund af ultralyds undersøgelsen og kvindens præference. Man ser længere blødningstid efter abort ved afventende holdning (17 dage vs. 14 dage (median)), men markant flere komplikationer ved curretage, herunder interventionskrævende blødning, smerter og endometrit (samlet OR 18,26 efter justering for demografiske forhold). Ved follow-up to år efter behandling, ser man ingen forskel i fertilitet og graviditet.

Cochrane har publiceret to reviews, der omhandler 2. trimesters provokeret abort. Vi har gennemgået begge reviews og inkluderet de studier, der bliver behandlet med et medicinsk regime, der ligner det aktuelle danske (200 mg mifepreston efterfulgt af 0,8 mg/0,4 mg vaginal misoprostol i gentagne doser). I Cochrane reviewet fra 2008 af Lohr (6) sammenlignes kirurgisk og medicinsk abort i 2. trimester. Reviewet inkluderer et studie af Grimes (2004) med blot 18 deltagere (9 i hver arm). Studiet blev afbrudt allerede efter et år, da størstedelen af potentielle deltagere ikke ønskede randomisering, primært på grund af en præference for kirurgisk abort. 4 ud af 9 (44%) af de medicinsk behandlede kvinder gennemgik evacuatio.

Wildshut's review (2011) (7) sammenlignede forskellige medicinske regimer. I to af studierne genfindes et medicinsk regime, der ligner det aktuelle danske. I det ene studie af Hamoda (2005), findes en evacuatio rate på 2,7% (1/37 kvinder) og i det andet studie, Bartley (2002), findes en rate på 10% (5/50 kvinder).

I Schmidt-Hansens review fra 2020 (8), undersøges effektiviteten, sikkerheden og tilfredsheden ved medicinsk vs. kirurgisk abort i 2. trimester. Reviewet danner til dels grundlag for NICE guideline vedrørende Abortion Care fra 2019. Reviewet indeholder to, små RCT's.: Grimes fra 2004 (beskrevet

ovenfor), samt Kelly fra 2010. Sidstnævnte studie inkluderer 122 kvinder, randomiseret til enten medicinsk eller kirurgisk abort. Ud af 60 kvinder med medicinsk abort, gennemgik 8% evacuatio.

Meaidi (2020) (9), analysede alle 2. trimesters provokerede aborter i DK, behandlet med mifepreston/misoprostol, fra 2006-2017. Her finder man, at der samlet, bliver lavet primær eller sekundær evacuatio ved 2934 ud af 5702 aborter, svarende til 52%. Man ser en faldende tendens over tid, fra 64% i 2006 til 26% i 2017. Studiet viser en reduceret risiko for evacuatio hos unge kvinder (15-19 år), samt hos kvinder med tidligere vaginale fødsler og spontan kvittering af placenta. Der ses en faldende risiko for evacuatio med stigende GA. Meaidi et al. finder OR variationer mellem hospitaler på op til faktor 44 efter der er kontrolleret for kvinders demografi.

I Finland, har Mentula (2012) set på risikofaktorer for evacuatio i perioden 2008-2010 (10). Inkluderede kvinder bliver randomiseret til enten 1 eller 2 dages interval mellem Mifegyn og Misoprostol. I alt får 70 ud af 277 (30,8%) inkluderede kvinder evacuatio, med en signifikant højere risiko i 2-dage gruppen (OR 1.79). Et registerstudie fra samme land, fra 2003-2006 (11), undersøgte bivirkninger til 2. trimesters medicinsk abort, hvor man finder en lignende evacuatio rate på 38,5 % (26,4% i primære kontakt, 12,1% i sekundær).

Danske tal fra TiGrABs årsrapport fra 2021 (12) viser en evacuatio rate ved 2. trimesters medicinsk provokeret abort og missed abortion på 15% i primære kontakt og 27% i sekundære kontakt. Danske tal fra både årsrapporten og Meaidi (9) viser en stor variation af raten mellem de danske regioner og hospitaler. I årsrapporten svinger raten af primære evacuatio fra 11% i Region Hovedstaden, til 29% i Region Nord. Sekundær evacuatio rate svinger ligeledes fra 15% i Region Syddanmark, til 39% i Region Hovedstaden. Særligt bemærkes, at der kun er en svag korrelation mellem andelen af primært evakuerede og andelen af sekundært evakuerede på de forskellige afdelinger.

Til sammenligning, ligger den samlede evacuatio rate for spontan abort i 2. trimester på 30,5% (12).

Indikationen for evacuatio efter medicinsk induceret 2. trimesters abort er retineret væv og/eller kraftig vaginal blødning. I sekundær kontakt kan mistanke om infektion være en medvirkende faktor. Fund af retineret væv er dog ikke altid ensbetydende med behov for et kirurgisk indgreb, da vævet ofte kvitteres spontant over tid. Det beror derfor på et individuelt skøn, hvornår der er indikation for evacuatio. Både forekomsten af retineret væv og graden af blødning er genstand for subjektive vurderinger og er derfor både afhængige af personalet der stiller indikationen, samt de lokale traditioner.

I de nævnte studier, varierer incidensraten for evacuatio uteri fra 2,7-44%. Studierne, særligt de randomiserede, har få deltagere. Den svingende rate, stemmer overens med det vi ser i Danmark, hvor tallene varierer mellem sygehuse og regioner.

I den danske opgørelse fra 2020 af Meaidi, ses, at vi i løbet af en periode på 11 år, har mere end halveret andelen af kvinder, der samlet får lavet evacuatio efter 2. trimesters medicinsk abort. De nyeste tal i undersøgelsen er fra 2017, hvor raten ligger på 26%. Ud fra eksisterende data og tal fra andre lande, vurderer vi i guideline gruppen, at vi nu på landsplan, bør kunne stræbe efter en samlet rate på <25%. For hver enkelt afdeling, bør vi stræbe efter en rate på <15% i primære kontakt og <10% i sekundære kontakt, fordi sidsenævnte indebærer højere risiko for synekier end førstnævnte. Fokus bør ligge på at få ensrettet undersøgelse og opfølgning af kvinder efter 2. trimesters abort, samt at få skabt en fælles praksis, så vi både opnår mindre variation mellem afdelingerne og en samlet reduceret evacuatio rate.

Resume af evidens

Evidensgrad*

Incidensraten for evacuatio efter 2. trimesters medicinsk abort varierer fra 2,7-44%.	Ib
I Danmark, ses en faldende tendens for evacuatio efter 2. trimesters medicinsk abort: fra 64% i 2006 til 26% i 2017.	IIb

*) Oxford evidensgradering

Kliniske rekommandationer

Styrke

Vi bør stille mod en samlet evacuatio rate på <25%, ved 2. trimester medicinsk abort og på de enkelte afdelinger en primær rate <15% og en sekundær rate <10%.	C
--	---

Referencer:

1. Zeng W, An S, Huang H, Huan Q, Li F, Wang H, Cai D, Gao Y Expectant therapy versus curettage for retained products of conception after second trimester termination of pregnancy: analysis of outcomes and complications J South Med Univ 2017; 37(5):569-574
2. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/ss/ss7009a1.htm#T10_down (Tabel 13)
3. Practice Bulletin No. 135, Obstetrics & Gynecology: June 2013 - Volume 121 - Issue 6 - p 1394-1406 doi: 10.1097/01.AOG.0000431056.79334.cc
4. Abortion Statistics, England and Wales: 2015 (Tabel 5)
5. NICE guideline 2019, Abortion care
6. Lohr, P. A., Hayes, J. L., & Gemzell-Danielsson, K. (2008). Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Issue 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006714.pub2>
7. Wildschut, H., Both, M. I., Medema, S., Thomee, E., Wildhagen, M. F., & Kapp, N. (2011). Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2011, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005216.pub2>
8. Schmidt-Hansen, M., Lohr, P. A., Cameron, S., & Hasler, E. (2021). Surgical or medical abortion of pregnancies between 13 +0 and 23 +6 weeks' gestation? A systematic review and new NICE national guidelines. In *BMJ Sexual and Reproductive Health* (Vol. 47, Issue 3, p. E10). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.srh-2019-200460>
9. Meaidi, A., Jasmin Friedrich, S., & Lidegaard, Ø. (2020). Risk of surgical evacuation and risk of major surgery following second-trimester medical abortion in Denmark: A nationwide cohort study. *Contraception*, 102(3), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.04.017>
10. Mentula, M., & Heikinheimo, O. (2012). Risk factors of surgical evacuation following second-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception*, 86(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.11.070>
11. Mentula, M. J., Niinimki, M., Suhonen, S., Hemminki, E., Gissler, M., & Heikinheimo, O. (2011). Immediate adverse events after second trimester medical termination of pregnancy: Results of a nationwide registry study. *Human Reproduction*, 26(4), 927–932. <https://doi.org/10.1093/humrep/der016>
12. Tidlig Graviditet og Abort – TiGrAb Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase.Tentativ årsrapport 2019 og 2020 - 1. januar 2019- 31. december 2020

SØGESTRENG:

Vi har søgt i PubMed og Cochrane databasen.

Søgningen i PubMed er udført af flere omgange og har inkluderet søgeord som 'Pregnancy trimester, second', 'Abortion, induced' og 'Drug therapy'. Vi har kun inkluderet engelske artikler og artikler fra år 2000 og frem.

Eksempel på søgestreng:

```
("abortion, induced"[MeSH Terms] OR "abortion*"[Text Word]) AND ("medical*"[Text Word] OR "drug induce*"[Text Word] OR "Drug Therapy"[MeSH Terms] OR "Drug Therapy"[MeSH Subheading]) AND "misoprostol"[MeSH Terms] AND ("pregnancy trimester, second"[MeSH Terms] OR ("second trimester*"[Text Word] OR "2nd trimester*"[Text Word] OR "2 trimester*"[Text Word] OR "midtrimester*"[Text Word] OR "mid trimester*"[Text Word])) AND (2000:2021[pdat])
```

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 evacueres). 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, 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).

Konklusion: Ingen konsistent forskel i succesrate i relation til GA, hvilket er i overensstemmelse med Tigrab data fra 2018.

Paritet

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

Enkelte studier tyder på at multigravidaer kvitterer hurtigere end primigravidaer (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).

Levende/døde fostre

Flere studier tyder på, at man aborterer hurtigere ved missed abortion end ved et levende foster (Jannet, 1996; Srisamboon 1998; Jain 1999; Bartley 2002; evidensgrad 1b-3). Dette er modsat situationen ved 1. trimester abort, hvor det er omvendt.

Konklusion: Vi anbefaler samme regime ved provokeret og missed abort i 2. trimester. At de med missed abortion forløber lidt hurtigere end de med levende foster nødvendiggør ikke en differentieret dosering.

Problemstilling:

Har tidligere sectio betydning for abortinduktionsmetoden?

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 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: Misoprostol dosis 0,4mg med tilfredsstillende effektivitet bør anvendes af hensyn til risiko for uterusruptur, om end det er sjældent. Man kan forlænge intervallerne til 4 frem for normalt 3 timer.

Problemstilling

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

Smertelindring

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 opdateret med 2022 version:

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.

1988

Swahn ML, Bygdeman M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1988;95:126-34.

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.

Srisamboon J, Pongpisuttinun 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 JJ, 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.

2003

Heikinheimo O, Suhonen S, Haukkamaa M. One- and 2-day mifepristone–misoprostol intervals are both effective in medical termination of second-trimester pregnancy. *Reprod Biomed Online.* 2003;8(2):236-239. doi:10.1016/S1472-6483(10)60522-6

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.

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

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

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

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.

Chai J, Tang OS, Hong QQ, et al. A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. *Hum Reprod.* 2009;24(2):320-324. doi:10.1093/humrep/den425

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.

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

2011

Mentula M, Suhonen S, Heikinheimo O. One-and two-day dosing intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy-a randomized trial. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2690-2697. doi:10.1093/humrep/der218

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., Both, M. I., Medema, S., Thomee, E., Wildhagen, M. F., & Kapp, N. (2011). Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2011, Issue 2). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005216.pub2>

2012

Mentula, M., & Heikinheimo, O. (2012). Risk factors of surgical evacuation following second-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception*, 86(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.11.070>

2013

Practice Bulletin No. 135, Obstetrics & Gynecology: June 2013 - Volume 121 - Issue 6 - p 1394-1406 doi: 10.1097/01.AOG.0000431056.79334.cc

2014

Chaudhuri P, Mandal A, Das C, Mazumdar A. Dosing interval of 24 hours versus 48 hours between mifepristone and misoprostol administration for mid-trimester termination of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2014;124(2):134-138. doi:10.1016/J.IJGO.2013.08.009

2015

Abortion Statistics, England and Wales: 2015 (Tabel 5)

2016

Abbas DF, Blum J, Ngoc NTN, et al. Simultaneous Administration Compared with a 24-Hour Mifepristone-Misoprostol Interval in Second-Trimester Abortion. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):1077-1083. doi:10.1097/AOG.0000000000001688

2019

Zeng W, An S, Huang H, Huan Q, Li F, Wang H, Cai D, Gao Y Expectant therapy versus curettage for retained products of conception after second trimester termination of pregnancy: analysis of outcomes and complications *J South Med Univ* 2017; 37(5):569-574 Prodan N, Breisch J, Hoopmann M, Abele H, Wagner P, Kagan KO. Dosing interval between mifepristone and misoprostol in second and third trimester termination. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(3):675-679. doi:10.1007/s00404-018-5017-9

2020

Henkel A, Lerma K, Blumenthal PD, Shaw KA. Evaluation of shorter mifepristone to misoprostol intervals for second trimester medical abortion: a retrospective cohort study. *Contraception*. 2020;102(5):327-331. doi:10.1016/j.contraception.2020.06.009

Meaidi, A., Jasmin Friedrich, S., & Lidegaard, Ø. (2020). Risk of surgical evacuation and risk of major surgery following second-trimester medical abortion in Denmark: A nationwide cohort study. *Contraception*, 102(3), 201–206. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2020.04.017>

Tidlig Graviditet og Abort – TiGrAb Landsdækkende klinisk kvalitetsdatabase. Tentativ årsrapport 2019 og 2020 - 1. januar 2019- 31. december 2020

Whitehouse K, Brant A, Fonhus MS, Lavelanet A, Ganatra B. Medical regimens for abortion at 12 weeks and above: a systematic review and meta-analysis. *Contracept X*. 2020; 20;2:100037.

2021

Schmidt-Hansen, M., Lohr, P. A., Cameron, S., & Hasler, E. Surgical or medical abortion of pregnancies between 13 +0 and 23 +6 weeks' gestation? A systematic review and new NICE national guidelines. In *BMJ Sexual and Reproductive Health* 2021; 47, Issue 3, p. E10). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.srh-2019-200460>