

Medicinsk abortus provocatus – 1. trimester

(Opdateret november 2005)

Forfattere: Øjvind Lidegaard og Christina Rørbye..

Referenter: Ulla Breth Knudsen og Gitte Eriksen

Med omkring 16.000 provokerede 1. trimester aborter i Danmark om året, udgør denne aktivitet en af de kvantitativt største i det gynækologiske speciale. Gennem de seneste årtier er der som alternativ til den traditionelle kirurgiske behandlingsmåde, åbnet mulighed for at inducere abort medicinsk.

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

En vellykket medicinsk behandling er kendetegnet ved, at kvinden ikke efterfølgende behøver gennemgå evacuatio uteri. 8. uge angiver en gestationsalder på 7+0 til 7+6, og så fremdeles. Denne guideline beskæftiger sig med medicinsk induceret 1. trimester abort.

Resumé af viden

- Mest effektive regime er en komb. af mifepriston og en prostaglandin E-1 analog (EG I).
- Mifepriston 200 mg indebærer samme effektivitet som 600 mg (EG I). Administreres som engangsdosis per oralt (IV).
- Tbl. misoprostol 0,4mg vaginalt og gemeprost vagitorie 1mg har samme effektivitet (III).
- Prostaglandin E-1 kan gives peroralt (misoprostol) eller vaginalt (gemeprost eller misoprostol). Vaginal administration indebærer større effektivitet (EG I) og færre bivirkninger end per oral administration (EG II).
- De subjektive bivirkninger ved kombinationsregime med mifepriston og misoprostol kan tilskrives misoprostol og er væsentligt smerte, kvalme, opkastning og diaré. Intensiteten af bivirkningerne er uafhængig af GA op til 9 ugers graviditet (EG IV).
- Kombinationen af mifepriston 200-600mg peroralt dag 1 og misoprostol 0,4mg vaginalt dag 2-3 indebærer 95% sandsynlighed for komplet abort ved gestationsalder under 9 uger (EG IV).
- Effektiviteten af et givet regime aftager med stigende gestationsalder (EG IV).
- Tilfredsheden med den medicinske behandling daler med stigende GA (EG IV).
- Det er for indeværende uvist, om 0,4mg misoprostol indebærer samme effektivitet som 0,8mg specielt ved stigende GA..
- I 10., 11. og 12. uge kan opnås effektivitet på 95% ved at gentage misoprostol administration efter 3-4 timer. (EG III).
- Fortsat graviditet efter gennemført behandling indebærer betydelig risiko for misdannelser af især kranie og ekstremiteter (EG IV).
- Ved vellykket behandling af singleton graviditet skal s-hCG være halveret fra dag 1 til dag 8 (EG III).
- Der er ikke for indeværende evidens for, at rhesusprofylakse ved tidlige medicinske aborter mindsker risikoen for senere rhesus-immunisering (IV).

Kliniske rekommandationer

- ⇒ Arbejdsgruppen anbefaler medicinsk induceret abort ved ab. Prov. før udgangen af 9. graviditetsuge.
- ⇒ Inden medicinsk abort kan effektueres, skal der foreligge vaginal ultralydsskanning, som dels sikrer, at der er tale om intrauterin graviditet, dels at den formodede gestationsalder er rigtig (a).
- ⇒ Standardbehandling ved medicinsk abortus provocatus i uge 5-8 (9) er medicinsk induktion med 200mg mifepriston peroralt dag 1 efterfulgt af 0,4mg misoprostol vaginalt dag 2 eller 3 (b).
- ⇒ Effektiviteten er fortsat høj om end lidt mindre ved medicinsk induktion af abort i 9. uge (8+0-8+6)(c).
- ⇒ Kvinden tilbydes ca. fire timers observation i afdeling fordi nogle få (<1/2%) kan opleve voldsom blødning eller svære bivirkninger til prostaglandin inden for få timer efter oplægning af misoprostol (d). Alternativt kan misoprostol medgives til hjemmeadministration. Kvinden anbefales i dette tilfælde at have en voksen person hos sig det første døgn, og telefonisk kontakt til sygeplejerske på afdelingen planlægges indenfor det første døgn (d).
- ⇒ Ved medicinsk induktion efter 9 uger bør kvinden være indlagt indtil aborten er gennemført. Regimet bør i disse tilfælde være mifepriston 200mg efterfulgt 1-2 døgn senere af først 0,8mg misoprostol vaginalt, suppleret efter 4 timer med yderligere 0,4mg misoprostol vaginalt, hvis kvinden ikke har aborteret (c)
- ⇒ **Alle**, som gennemgår medicinsk behandling, skal kontrolleres med enten hCG eller vaginal ultralydsskanning efter 1 uge med henblik på udelukkelse af ongoing graviditet (c).
- ⇒ Ved insufficient fald i s-hCG (<50%) skal kvinden kaldes ind til vaginal ultralydsskanning (b).
- ⇒ Ved persisterende gestationssæk eller on-going graviditet 1 uge efter gennemgået behandling tilbydes evacuatio uteri (d).
- ⇒ Anti-D profylakse synes ikke nødvendig ved GA under 9 uger, så længe kvinden ikke instrumenteres (d).

Information til kvinden

- Det skal sikres, at alle, som henvises inden udgangen af 9. graviditetsuge (8+6) er informeret om muligheden for medicinsk abort.
- Fordelene ved medicinsk induktion er
 - at 95% undgår instrumentering af livmoderen, og dermed dels eliminerer risikoen for kirurgiske komplikationer dels halverer risikoen for infektion.
 - At man undgår bedøvelse
 - At man selv er med i "processen".
 - At behandlingen kan påbegyndes med det samme
- Fordelene ved kirurgisk tømning er

- At man bløder i færre dage end ved medicinsk abort
- At man har en risiko for re-evacuatio på omkring 2-3%, mens risikoen for evacuatio efter medicinsk induktion er omkring 5%.
- At man undgår at føle den ve-agtige smerte, som den medicinske induktion kan indebære, men som man får smertestillende medicin for.

Litteraturgennemgang

Regimer

En række studier har dokumenteret, at mifepriston alene ikke er tilstrækkeligt effektivt til at inducere komplet abort i første trimester^{1, 3, 4, 8}. Flere prostaglandinanaloger har været forsøgt som eneste behandling, men de doser, der kræves for at opnå en rimelig effektivitet, medfører uacceptable bivirkninger, og effektiviteten er mindre end ved kombinationsregimer^{5, 14, 15, 20}.

Ved kombination af mifepriston og prostaglandin E-1 analoger er der mindst seks forhold, som har indflydelse på effektiviteten. Disse seks "akser" er:

- **Gestationsaldergrænsen.** Medicinsk abort kan nu udføres i alle gestationsaldre.
- **Type af prostaglandin E-1.** Studierne har overvejende anvendt gemeprost frem til starten af 1990'erne. Herefter har de fleste anvendt misoprostol.
- **Dosis af prostaglandin.** Gemeprost anvendes i dosis på 0,5-1mg. Misoprostol anvendes i doser fra 0,4 til 0,8mg.
- **Administrationsvej af prostaglandin.** Gemeprost gives altid vaginalt. Misoprostol kan gives oralt, vaginalt, sublingvalt eller en kombination heraf.
- **Opfølgningstiden.** Jo længere follow up, desto større andel vil have gennemgået en efterfølgende evacuatio uteri, og dermed daler effektiviteten med stigende follow-up tid. Mange studier opgiver ikke længden af follow-up perioden.
- **Anvendte succeskriterier.** De fleste har anvendt manglende behov for kirurgisk intervention som kriterium for succes. Det varierer en del mellem studierne, hvilke kriterier der er lagt til grund for at gennemføre evacuatio uteri. Mange studier angiver ikke hvilke kriterier de lægger til grund for beslutningen om evacuatio uteri.

I Tabel 1 er opført en række studier, som har testet forskellige kombinationsregimer.

Gestationsalder

Flere observationsstudier viser, at succesraten daler med stigende gestationsalder fra ≤ 7 uger til $7 < GA \leq 8$ uger og $8 < GA \leq 9$ uger. Det gælder for mifepriston/gemeprost regimer^{39, 49}, for mifepriston/vag. misoprostol regimer³³ og med stærkest association for mifepriston/oral misoprostol regimer^{18, 22} [evidens IV]. Andre studier finder ingen sammenhæng mellem succesrater og samme gestationsaldre for mifepriston/gemeprost regimer^{23, 30} og mifepriston/vag. misoprostol regimer⁴⁰.

Tre studier har tilbudt medicinsk abort til kvinder med gestationsalder 9 til 12-13 uger, og finder ingen sammenhæng mellem succesrater og gestationsalder^{37, 44, 45} [evidens IV]. Kendetegnende for disse studier er, at de alle anvender mifepriston 200 mg efterfulgt af vaginal misoprostol 0,8 mg, og i to af studierne suppleres med yderligere 0,4 mg

misoprostol, hvis kvinden ikke har aborteret indenfor få timer. Der opnås succesrater på 95-96%.

Kun et enkelt studium måler blødningsmængden i relation til gestationsalderen og finder, at blødningen stiger fra 31 ml ved GA ≤5 uger til 154 ml ved 7 < GA ≤8 uger, $p < 0,01$ ⁶.

Hvor man sætter grænsen for gestationsalder ved medicinsk abort er således arbitrært. Dog bør man ved medicinsk abort efter 8 uger anbefale kvinden observation på afdelingen.

Dosis af mifepriston

Som det fremgår af Tabel 1 er 200mg mifepriston ligeså effektiv som behandling med 400 eller 600mg (EG I), hvis dette kombineres med vaginal prostaglandin (Gemeprostat 1mg eller 0,6mg misoprostol)^{12, 14, 16, 18, 23}. Alle studier ved GA 9-12 uger bruger 200 mg mifepriston.

Der er farmako-kinetiske studier, som har dokumenteret, at plasmakoncentrationen af mifepriston og dens metabolitter ikke øges yderligere ved doser over 100mg².

Prostaglandintype

De to prostaglandin E-1-analoger gemeprostat og misoprostol er lige effektive, om end ikke i ekvipotente doser. Således modsvarer 1mg gemeprostat en misoprostoldosis på 0,4mg, hvis begge gives vaginalt. Begrundelsen for at anbefale misoprostol frem for gemeprostat er prisen, idet gemeprostat er 100 gange dyrere end misoprostol; 400 kr. hhv 4 kr.

Andre prostaglandintyper har være testet, men er alle fundet mindre effektive og forbundet med flere bivirkninger end prostaglandin E-1 analogerne⁷.

Prostaglandin dosis

Misoprostol bruges i doser fra 0,4 til 0,8 mg. I Københavns Amt er kørt en serie på over tusind kvinder, som har fået 0,2mg initialt, med supplement på yderligere 0,2mg ved manglende blødning en time efter første applikation. Effektiviteten har været 95% med en gestationsaldergrænse på 8+6. Resultaterne er ikke publiceret. Regimet blev indført fordi biomedicinske studier dokumenterer, at 0,2mg giver ligeså god uterin kontraktion som 0,4mg³⁶. Der er ikke publiceret andre kliniske studier, hvor der er anvendt 0,2mg misoprostol. Omkring 85% aborterer inden for fire timer efter prostaglandin applikation⁹. Den optimale dosis af misoprostol ved forskellige GA kendes endnu ikke.

Prostaglandin administrationsvej

Det er dokumenteret, at vaginalt appliceret misoprostol er mere effektivt og giver færre bivirkninger end oral administration^{23, 32, 36}. Derfor bør misoprostol gives vaginalt.

Tilfredshed blandt kvinderne

Generelt har man dokumenteret at kvinder, som har gennemgået medicinsk abort er godt tilfredse med denne^{9, 52}. Der er dokumenteret en let faldende tilfredshed med stigende GA blandt danske kvinder⁵², hvilket selvfølgelig kan hænge sammen med den lavere succesrate med stigende GA⁴⁶.

Risikoen for infektion efter abort

Det er veldokumenteret, at risikoen for infektion efter abort er ca. dobbelt så stor ved kirurgisk som ved medicinsk abort⁴⁹. Dette fund som også bekræftes i landsdækkende

danske kvalitetstal (www.dsog.dk/kvalitet) udgør hovedårsagen til, at vi til tidlige provokerede aborter anbefaler medicinsk induktion.

Identifikation af risikokvinder

Det er ikke muligt ud fra ultralydfund eller initiale hCG niveau at identificere de kvinder, som ender med evacuatio uteri⁴⁸.

Konklusion på kombinationsregime af mifepriston og misoprostol

Mest optimale regime synes således at være:

Ved gestationsalder på højst 8 uger +6 dage.

- Mifepriston 200mg per os dag 1.
- Misoprostol dag 3 med 0,4mg vaginalt.

Efter 8 uger + 6 dage

- bør der indtil videre anvendes 0,8mg misoprostol vaginalt.

Analgesi

Kraftige smerter reducerer patienttilfredsheden⁵², hvorfor smerteprofylakse bør prioriteres højt. Man har fra starten været tilbageholdende med NSAID analgesi, fordi disse hæmmer prostaglandinsyntesen. Da prostaglandin i forbindelse med medicinsk induceret abort imidlertid tilføres udefra, spiller en eventuelt mindsket produktion næppe nogen praktisk rolle, hvilket er dokumenteret ved et methotrexat/vaginal misoprostol regime (Creinin 1997). Der er ingen grund til at tro at morfika er at foretrække frem for NSAID.

Vi anbefaler på den baggrund, at anvende NSAID, som bør gives rutinemæssigt, samtidig med at der oplægges prostaglandin vaginalt.

Teratogenicitet

Der foreligger ingen dokumentation for teratogenicitet efter mifepriston alene. Der er rapporteret væsentlig teratogen effekt ved fortsat graviditet efter misoprostol behandling^{13, 17, 19}. Det drejer sig primært om kranie- og ekstremitetsmisdannelser. Det skal derfor slås fast, at en kombinationsbehandling med mifepriston og misoprostol er en uigenkaldelig behandling, som altid skal ende med en afbrudt graviditet. Derfor er det helt afgørende, at det sikres, at gennemførte behandling har resulteret i en tilgrundegået graviditet.

Opfølgning

Hovedformålet med en kontrol efter medicinsk abort er at udelukke ongoing graviditet. ALLE kvinder skal derfor kontrolleres. Ongoing graviditet kan udelukkes enten ved ultalydsskanning eller ved at konstatere en halvering hCG niveauet i forhold til udgangsværdien dag 1. Hovedparten af publicerede studier har anvendt ultralydskontrol, jf. Tabel 1. Denne er oftest effektueret 1-2 uger efter primærbehandlingen, de fleste 2 uger.

Alle med insufficient hCG fald (ca. 0,5%) kaldes ind til ultralyd. Ved ongoing graviditet eller intakt gestationssæk tilbydes evacuatio uteri. Ved insufficient hCG fald og UL uden intrauterin gestationssæk, er klinikken afgørende for, om man vil anbefale evacuatio uteri. Derudover har en del måttet evacueres trods sufficient hCG fald. Man kan derfor ikke benytte denne metode til at afgøre, om der foreligger komplet abort. Her er klinikken vejledende.

Fordelen ved hCG kontrollen er, at den kan gennemføres, uden at kvinden behøver blive set af gynækolog. Blot skal man sikre en procedure, hvor alle hCG svar bliver kontrolleret. Regimet er altså væsentligt mindre ressourcekrævende end UL kontrol.

Begge kontrolregimer er fuldt acceptable. Men på grund af det lave ressourcetræk ved hCG regimet, anbefaler vi det som standard.

Det er væsentligt, at **alle** bliver fulgt op på den ene eller den anden måde.

Andre regimer

Methotrexat

Der er gennemført flere studier, hvor man har givet methotrexat i stedet for mifepriston^{20, 25, 26, 28, 31, 38}. Effektiviteten har ligget på omkring 90% ved 50mg/m², men kun godt halvdelen aborterede tidligt (samme dag som misoprostol blev givet), resten spredt over følgende fire uger. Der var 6% ongoing graviditeter, 4% med inkomplet abort²⁰. Ved at gentage misoprostol kunne et andet studie med samme mtx dosis øge succesraten til 96%²⁵. Generelt var acceptabiliteten høj²⁶. Misoprostol skal i givet fald gives på dag 3²⁸.

I lyset af methotrexat's cytostatiske egenskaber og det langtrukne forløb sml. med en kombination af mifepriston og misoprostol, kan behandling med methotrexat ikke anbefales som rutinebehandling i lande, hvor mifepriston er tilgængelig.

Tamoxifen

Tamoxifen har været testet som alternativ til mifepriston³⁴. På et regime med 20mg tamoxifen dagligt i fire dage efterfulgt på dag 4 af 0,2mg misoprostol og ved manglende effekt dag 5 af yderligere 0,8mg misoprostol, aborterede 92% komplet, men der var 6% ongoing graviditeter. Derfor kan metoden ikke anbefales.

Studies combining mifepristone and prostaglandin E-1 induction of first trimester abortion listed according to year of publication

Studie	Year	GA	No	Mifepriston	Prostaglandin	Adm.	Control	Efficacy	Evidence	Comments
Ulmann ⁷	89	≤7 weeks	157	600mg	G 1mg	Vag	?	99%		
Shu-rong ⁸	89	≤7 weeks	325	600mg	G 1mg	Vag	?	92%		
Hill ⁹	90	≤9 weeks	97	600mg	G 1mg	Vag	US dg. 5	95%		
Norman ¹⁴	91	≤8 weeks	150	200-600mg	G 1mg	Vag	US dg. 15	98%		
Silvestre ¹⁰	90	≤7 weeks	187	600mg	G 1mg	Vag	US Day 8-12	96%	2b	
Templeton ¹¹	90	≤9 weeks	588	600mg	G 1mg	Vag	US 7,14,28	94%	2b	
Aubeny ¹²	91	≤7 weeks	10,250	600mg	G 1mg	Vag/im	US 8-12	95%	2b	
Ulmann ¹⁶	92	≤7 weeks	15,709	600mg	G 1mg	Vag	US Day 7	95%	2b	
McKinley ¹⁸	93	≤9 weeks	110	200mg	M 0,6mg	Oral	US day 14	94%		
do		≤9 weeks	110	600mg	M 0,6mg	Oral	US day 14	94%		
El-Refaey ²¹	94	≤8 weeks	150	200mg	M 0,8mg	Oral	US day 14	93%		
Aubény ²²	95	≤9 weeks	1,029	600mg	M 0,4-0,6mg	Oral	US day 14	93%	2b	
Baird ²³	95	≤9 weeks	391	200mg	G 0,5mg	Vag	US day 14	97%	1b	
do		≤9 weeks	386	200mg	M 0,6mg	Oral	US day 14	95%	1b	
El-Refaey ²⁴	95	≤9 weeks	130	600mg	M 0,8mg	Oral	US day 14	87%		
do		≤9 weeks	133	600mg	M 0,8mg	Vag	US day 14	95%		
Prasad ²⁷	96	≤7 weeks	23	200mg	G 1mg	Vag	US day 14	96%		
Schaff ²⁹	97	≤8 weeks	166	600mg	M 0,8mg	Vag	US day 15	97%		
Urquhart ³⁰	97	≤9 weeks	975	600mg	G 1mg	Vag	d 7,14,21,28	95%	2b	Korr GA
Ashok ³³	98	≤9 weeks	2,000	200mg	M 0,8mg	Vag	US day 14	98%	3	
Spitz ³⁵	98	≤7 weeks	762	600mg	M 0,4mg	Oral	US day 14	92%	2b	
do		8 weeks	563	600mg	M 0,4mg	Oral	US day 14	83%	2b	
do		9 weeks	395	600mg	M 0,4mg	Oral	US day 14	77%	2b	
Gouk ³⁷	99	10-12 w	253	200mg	M 0,8mg	Vag	US	95%		
Rørbye ⁴⁹	04	≤9 weeks	1,033	600mg	G 1 mg	Vag	hCG	88-97%		Dansk

Referencer

1987

1. Birgerson L, Odlin V. *Early pregnancy termination with antiprogestins: a comparative clinical study of RU486 given in two dose regimens and Epostane*. Fertil Steril 1987; 48: 565-70.
2. Lähteenmäki P, Heikinheimo O, Croxatto H, Spitz I, Shoupe D, Birgerson L, Luukkainen T. *Pharmacokinetics and metabolism of RU 486*. J Steroid Biochem 1987; 27: 859-63.
3. Mishell DR, Shoupe D, Brenner PF, Lacarra M, Horenstein J, Lähteenmaki P, et al. *Termination of early gestation with the anti-progestin steroid RU 486: medium versus low dose*. Contraception 1987; 35: 307-21.

1988

4. Grimes DA, Mishell DR, Shoupe D, Lacarra M. *Early abortion with single dose of antiprogestin RU486*. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1307-12.

1989

5. Bygdeman M, Swahn ML. *Prostaglandins and antiprogestins*. Acta Obstet Gynecol Scand 1989; Suppl 149: 13-8.
6. Rodger MW, Baird DT. *Blood loss following induction of early abortion using mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue (gemeprost)*. Contraception 1989; 40: 439-47.
7. Ulmann A, Dubois C. *Clinical trials with RU 486 (mifepristone): An update*. Acta Obstet Gynecol Scand 1989; suppl 149: 9-11.
8. Zheng Shu-rong. *RU 486 (mifepristone): Clinical trials in China*. Acta Obstet Gynecol Scand 1989; suppl 149: 19-23.

1990

9. Hill NCW, Ferguson J, MacKenzie IZ. *The efficacy of oral Mifepristone (RU 486) with a prostaglandin E1 analog vaginal pessary for the termination of early pregnancy: Complications and patient acceptability*. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 414-7.
10. Silvestre L, Dubois C, Renault M, Rezvani Y, Baulieu EE, Ulmann A. *Voluntary interruption of pregnancy with mifepristone (RU 486) and a prostaglandin analogue*. N Engl J Med 1990; 322: 645-8.
11. Templeton A. *UK multicentre trial. The efficacy and tolerance of mifepristone and prostaglandin in first trimester termination of pregnancy*. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 480-6.

1991

12. Aubeny E. *RU 486 combined with PG analogues in voluntary termination of pregnancy*. Adv Contraception 1991; 7: 339-43.
13. Fonseca W, Alencar AJC, Mota FSB, Coelho HLL. *Misoprostol and congenital malformations*. Lancet 1991; 338: 56.
14. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. *Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone*. Lancet 1991; 338: 1233-6.

1992

15. Norman JE, Thong KJ, Rodger MW, Baird DT. *Medical abortion in women of ≤56 days amenorrhea: A comparison between Gemeprost (a PGE₁ analogue) alone and mifepristone and Gemeprost*. Br J Obstet Gynecol 1992; 99: 601-6.
16. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguilauame CJ, et al. *Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue. Study in 16,369 women*. Acta Obstet Gynecol Scand 1992; 71: 278-83.

1993

17. Gonzales CH, Vargas FR, Perez ABA, Kim CA, Brunoni D, Marques-Dias MJ, et al. *Limb deficiency with or without möbius sequence in seven Brazilian children associated with misoprostol use in the first trimester of pregnancy*. Am J Med Genet 1993; 47: 59-64.

18. McKinley C, Thong KJ, Baird DT. *The effect of dose of mifepristone and gestation on the efficacy of medical abortion with mifepristone and misoprostol*. Hum Reprod 1993; 8: 1502-5.
- 1994**
19. Coêlho HS, Teizeira AC, Cruz MF, Gonzaga SL, Arrais PS, Luchini L, Vecchia CL, Tognoni G. *Misotrostol: The experience of women in Fortaleza, Brazil*. Contraception 1994; 49: 101-10.
20. Creinin MD, Vittinghoff E. *Methotrexate and misoprostol vs misoprostol alone for early abortion*. JAMA 1994; 272: 1190-5.
21. El-Rafaey H, Templeton A. *Early abortion induction by a combination of Mifepristone and oral misoprostol: A comparison between two dose regimens of Misoprostol and their effect on blood pressure*. Br J Obstet Gynecol 1994; 101: 792-6.
- 1995**
22. Aubény E, Peyron R, Turoin CL, Targosz MRV, Sivestre L, Ulmann A, Baulieu E-E. *Termination of early pregnancy (up to and after 63 days of amenorrhea) with mifepristone (RU 486) and increasing doses of misoprostol*. Int J Fertil 1995; 40 suppl 2: 85-91.
23. Baird D, Sukcharoen N, Thong KJ. *Randomized trial of misoprostol and cervagem in combination with a reduced dose of mifepristone for induction of abortion*. Hum Reprod 1995; 10: 1521-7.
24. El-Rafaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. *Induction of abortion with mifepristone (RU486) and oral or vaginal misoprostol*. N Engl J Med 1995; 332: 983-7.
25. Hausknecht RU. *Methotrexate and misoprostol to terminate early pregnancy*. N Engl J Med 1995; 333: 537-40.
- 1996**
26. Creinin MD, Burke AE. *Methotrexate and Misoprostol for early abortion: A multicenter trial. Acceptability*. Contraception 1996; 54: 19-22.
27. Prasad RNV, Choolani M. *Termination of early human pregnancy with either 50mg or 200mg single oral dose of mifepristone (RU486) in combination with either 0.5mg or 1.0mg vaginal gemeprost*. Aust Nes Zealand J Obstet Gynaecol 1996; 36: 20-3.
- 1997**
28. Esteve JLC, Valazco A, Varela L, Cabezas E, Fernández C, Sánchez C. *Misoprostol 3, 4 or 5 days after methotrexate for early abortion*. Contraception 1997; 56: 169-74.
29. Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, Franks P. *Vaginal Misoprostol administered at home after Mifepristone (RU 486) for abortion*. J Fam Pract 1997; 44: 353-60.
30. Urquhart DR, Templeton AA, Shinewi F, Chapman M, Hawkins K, McGarry J, et al. *The efficacy and tolerance of Mifepristone and prostaglandin in termination of pregnancy of less than 63 days gestation; UK multicentre study - Final results*. Contraception 1997; 55: 1-5.
31. Wiebe ER. *Abortion induced with methotrexate and misoprostol: a comparison of various protocols*. Contraception 1997; 55: 159-63.
32. Ziemann M, Fing SK, Benowitz NL, Banskter D, Darney PD. *Absorption kinetics of Misoprostol with oral or vaginal administration*. Obstet Gynecol 1997; 90: 88-92.
- 1998**
33. Ashok PW, Penney GC, Flett GMM, Templeton A. *An effective regimen for early medical abortion: A report of 2000 consecutive cases*. Hum Reprod 1998; 13: 2962-5.
34. Mishell DR Jr., Jain JK, Byrne JD, Lacarra MD. *A medical method of early termination using tamoxifen and misoprostol*. Contraception 1998; 58: 1-6.*
35. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, Robbins A. *Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States*. N Engl J Med 1998; 338: 1241-7.
- 1999**
36. Danielsson KG, Rodrgyex A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. *Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility*. Obstet Gynecol 1999; 93: 275-80.

37. Gouk EV, Lincoln K, Khair A, Haslock J, Knight J, Cruickshank DJ. *Medical termination of pregnancy at 63 to 83 days gestation*. Br J Obstet Gynecol 1999; 106: 535-9.
38. Wiebe ER. *Tamoxifen compared to methotrexate when used with misoprostol for abortion*. Contraception 1999; 59: 265-70.*

2000

39. Bartley J, Tong S, Everington D, Baird DT. Parity is a major determinant of success rate in medical abortion: a retrospective analysis of 3161 consecutive cases of early medical abortion treated with reduced doses of mifepristone and vaginal gemeprost. Contraception 2000; 62: 297-303.
40. Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, Ellertson C, Eisinger SH, Stadalius LS, Fuller L. *Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion. A randomized trial*. JAMA 2000; 284: 1948-53.
41. WHO. *Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial*. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 524-30.

2001

42. Creinin MD, Pymar HC, Schwartz JL. *Mifepristone 100mg in abortion regimens*. Obstet Gynecol 2001; 98: 434-9.
43. Knudsen UB. *First trimester abortion with mifepristone and vaginal misoprostol*. Contraception 2001; 63: 247-50.

2002

44. Ashok PW, Kidd A, Flett GMM, Fitzmaurice A, Graham W, Templeton A. *A randomised comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10-13 weeks gestation*. Human Reprod 2002; 17: 92-98.
45. Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, Templeton A. Medical abortion at 64 to 91 days of gestation: a review of 483 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1315-9.

2003

46. Rørbye C, Nørgaard M, Vestermark V, Nilas L. Medical abortion: defining success and categorizing failures. Contraception 2003; 68: 247-51.

2004

47. Creinin MD, Fox MC, Teal S, Chen A, Schaff EA, Meyn LA. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. Obstet Gynecol 2004; 103: 850-9.
48. Rørbye C, Nørgaard M, Nilas L. Prediction of late failure after medical abortion from serial B-hCG measurements and ultrasonography. Hum Reprod 2004; 19: 85-9.
49. Rørbye C, Nørgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion efficacy, complications and leave of absence compared in a partly randomized study. Contraception 2004; 70: 393-9.

2005

50. Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. Medical abortion at 9-13 weeks' gestation: A review of 1,076 consecutive cases. Contraception 2005; 71: 327-32.
51. Murthy AS, Creinin MD, Harwood B, Schreiber C. A pilot study of mifepristone and misoprostol administered at the same time for abortion up to 49 days gestation. Contraception 2005; 71: 333-6.
52. Rørbye C, Mørgaard M, Nilas L. Medical versus surgical abortion: comparing satisfaction and potential confounders in a partly randomized study. Hum Reprod 2005;