

# Mifepriston ved provosert abort i annet trimester

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Formålet med studien var å sammenlikne tre behandlingsregimer for provosert abort i annet trimester: Gemeprost alene eller forbehandling med mifepriston fulgt av gemeprost eller misoprostol.

**Materiale og metode.** Studien var prospektiv, og 179 kvinner var inkludert. Alle abortene ble utført etter påvisning av misdannelser hos fosteret.

I 1994–96 ble gemeprost brukt alene (77 pasienter). Fra 1998 ble det gitt forbehandling med mifepriston før gemeprost (40 pasienter), og fra 1999 til 2001 anvendte vi misoprostol i stedet for gemeprost (62 pasienter).

**Resultater.** Svangerskapslengden var i gjennomsnitt 19 uker. Tiden fra induksjon til abort ble signifikant kortere etter forbehandling med mifepriston, i gjennomsnitt gikk tiden ned fra 22,7 timer til 9,7 timer respektive 9,5 timer ( $p < 0,001$ ). Alle som hadde fått forbehandling, aborterte innen 24 timer etter prostaglandin var gitt. En av fem kvinner som fikk gemeprost alene, hadde ikke abortert første behandlingsdøgn. Det var ingen forskjell i bivirkninger. Revisio ble utført hos 18 %.

**Fortolkning.** Våre resultater viser at kombinasjonen mifepriston og misoprostol er effektiv med henblikk på å indusere abort i annet trimester. Forbehandling med mifepriston gir vesentlig bedre resultater. Sammenliknet med gemeprost har misoprostol lavere pris, er enklere å oppbevare og kan administreres peroralt så vel som vaginalt.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Interessekonflikter:** Ingen

> Se også side 2411

**Runa Heimstad**

[runa.heimstad@medisin.ntnu.no](mailto:runa.heimstad@medisin.ntnu.no)

**Bjørn Backe**

Fødeavdelingen  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

I Norge er standardmetoden for abortinduksjon i annet trimester vaginal applikasjon av prostaglandin i form av gemeprost vagitorier (1). Vår avdeling har forholdsvis mange svangerskapsavbrudd på grunn av funksjonene lagt til Nasjonalt senter for fosterdiagnostikk (2). Vi har tidligere beskrevet våre behandlingsresultater med gemeprost alene (3). Resultatene var i overensstemmelse med resultatene fra andre studier med samme behandlingsregime. Flere studier har vist at forbehandling med progesteronantagonisten mifepriston forkorter tiden fra første prostaglandindose til abort (4–7).

Hensikten med studien var å evaluere de metodene som avdelingen har benyttet de siste årene for induksjon av abort i annet trimester.

## Materiale og metode

Materialet består av alle som fikk indusert provosert abort i annet trimester i årene 1994–96 og 1998–2001, i alt 179 kvinner. Alle abortene ble innvilget på grunn av sykdom og utviklingsavvik hos fosteret (abortloven § 2c). Et registreringsskjema ble fylt ut prospektivt for hver pasient. I tillegg er det samlet opplysninger fra journalen. Avdelingen har endret rutiner for slike induksjoner i den aktuelle tidsperiode, og tre behandlingsregimer er representert i materialet. I årene 1994–96 var avdelingens rutine gemeprost vagitorier (77 kvinner). Fra 1998 innførte vi forbehandling med mifepriston, deretter gemeprost som tidligere (40 kvinner). Fra 1999 har avdelingens rutine vært forbehandling med mifepriston og deretter prostaglandinanalogen misoprostol (62 kvinner).

Forbehandling med mifepriston (Mifegyne 200 mg per os) gis ambulant, og kvinnen kommer tilbake til innleggelse ca. 48 timer senere for induksjon. For å indusere abort gis først tre tabletter misoprostol (200 mg) vaginalt, deretter to tabletter per os hver tredje time inntil fem ganger i døgnet.

Data ble registrert i statistikkprogrammet SPSS-PC+. Normalfordelte kontinuerlige variabler er analysert med tosidig t-test og lineær regresjonsanalyse. Kategorivariabler

er analysert med ikke-parametriske tester. P-verdier  $< 0,05$  ble betraktet som statistisk signifikante.

## Resultater

Gjennomsnittsalderen var 29 år, og 45 % var førstegangsfødende. Det var ingen forskjell mellom gruppene, men svangerskapsvarigheten var signifikant lengre i gruppen som bare fikk gemeprost ( $p < 0,01$ ) (tab 1).

Behandlingsresultatene med de forskjellige regimene er vist i tabell 1. Tid fra induksjon til abort for gruppe 2 (9,7 timer) og gruppe 3 (9,6 timer) var signifikant kortere enn i gruppe 1 (22,8 timer), som ikke fikk forbehandling med mifepriston. Ved hjelp av regresjonsanalyse ble det undersøkt hvilke faktorer som påvirket tiden fra induksjon til abort. Den eneste uavhengige variabelen som hadde avgjørende betydning, var bruk av mifepriston ( $\beta = 0,46$ ,  $p < 0,001$ ). Verken kvinnens alder, paritet eller svangerskapslengde hadde signifikant betydning.

Alle som fikk forbehandling med mifepriston, aborterte første døgn (gruppe 2 og gruppe 3). I gruppen som bare fikk prostaglandin, måtte behandlingen gjentas neste dag hos 20 %, og flere fikk tilleggsbehandling med oksytocin, amniotomi, foleykateter eller Løvsets dilatator (3).

Antall doser av gemeprost/misoprostol (tab 1) var signifikant høyere i gruppe 1 (5,2 doser i gjennomsnitt) enn i gruppe 2 (2,9 doser i gjennomsnitt) og i gruppe 3 (3,4 doser i gjennomsnitt) ( $p < 0,001$ ).

De hyppigste bivirkningene som ble rapportert, var kvalme og oppkast. Noen få hadde feber, diaré og oppkast. I alt 24 % fikk epidural som smertelindring, og det var ingen forskjell mellom gruppene (tab 1). Det ble brukt signifikant mindre morfin og petidin-klorid i gruppen som fikk mifepriston/misoprostol (gruppe 3) enn hos dem som bare fikk gemeprost (gruppe 1) (tab 1) ( $p < 0,01$ ).

## Fakta

- Tiden fra induksjon til abort forkortes ved forbehandling med mifepriston
- Alle pasientene aborterte innen ett døgn
- Behandlingen gir få bivirkninger
- Kombinasjonen av mifepriston og misoprostol kan gis peroralt og er billig

## Diskusjon

I denne studien er det bare tatt med abort av levende fostre, da vi tidligere har vist at gemeprostat alene gir tilfredsstillende resultater ved fosterdød og fostervannsavgang i annet trimester (3).

Det er først og fremst innføringen av mifepriston som forbehandling som har bidratt til at behandlingsresultatene for annettrimesteraborter er bedret. Den aller viktigste forskjellen er at alle kvinnene aborterte innen 24 timer i studieperioden. Med gemeprostat alene måtte behandlingen gjentas neste dag hos 20%. Hos disse kvinnene var gjennomsnittlig tid fra induksjon til abort 50 timer, og to av tre trengte tilleggsbehandling (3). Den største fordelene med mifepristonforbehandlingen er at man unngår disse langvarige og traumatiske forløpene.

Anbefalt dosering fra produsenten er 600 mg (8), men en studie viste at doseringen kunne reduseres til 200 mg uten at tiden fra induksjon til abort ble forlenget (9). Vi har aldri brukt andre doser enn 200 mg, og ser ikke grunn til å endre dosering.

Prostglandin E1-analogen misoprostol, som brukes i behandlingen av duodenal- og ventrikkelsår, kan også brukes til å indusere abort (10–14). Det er gjort mange studier med ulike doseringer og administrasjonsformer, og optimal dosering er fortsatt et tema for diskusjon (15–19). Farmakokinetikken avhenger av administrasjonsformen (20). Vaginal administrasjon er mer effektivt enn peroral, men kvinnene foretrekker peroral administrasjon (15, 18). Kombinasjonen av vaginal og oral administrasjon av misoprostol er beskrevet å være tilnærmet like effektivt som vaginal administrasjon alene (17, 21). Det er en klar fordel å unngå gjentatte vaginalundersøkelser (15, 18). Ved vår avdeling er rutinen at legen initierer abortinduksjonen ved å gi den første dosen vaginalt, og at jordmor har ansvar for den videre perorale administrasjonen av misoprostol.

Fordelene med misoprostol er først og fremst av praktisk og økonomisk art. Gemeprostat må oppbevares kaldt og bør ligge i romtemperatur minst en halv time før anvendelse. Misoprostol oppbevares i romtemperatur. Medikamentutgiftene per abort ble i vårt materiale redusert med mer enn 80% ved å skifte fra gemeprostat til mifepriston/misoprostol. Gjennomsnittsutgifter per abort var kr 1 577 med gemeprostat, kr 1 132 med mifepriston/gemeprostat og kr 263 med mifepriston/misoprostol.

I de fleste studier har man sammenliknet vaginal og peroral administrasjonsform. En studie med misoprostol gitt sublingvalt (22) viser at også dette er en lovende administrasjonsform, men randomiserte studier er nødvendig.

Svangerskapsvarigheten var lengre i pasientgruppen som bare fikk gemeprostat (tab 1). En mulig årsak er at kvinnene i de senere årene er kommet tidligere til rutinemessig ultralydscreening. Tiden fra induksjon til abort øker med økende svangerskapslengde

**Tabell 1** Gjennomsnittsalder, andel førstegangs fødende, gjennomsnittlig svangerskapslengde og behandlingsresultater (tid til abort, operative inngrep), bivirkninger og analgetikaforbruk for kvinner i de ulike behandlingsgrupper: gruppe 1 (gemeprostat), gruppe 2 (mifepriston/gemeprostat), gruppe 3 (mifepriston/misoprostol)

	Gruppe 1 (n = 77)	Gruppe 2 (n = 40)	Gruppe 3 (n = 62)
Alder (år), gjennomsnitt (spredning)	28 (17–43)	30 (20–42)	30 (17–44)
Para 0 (%)	55	33	4
Svangerskapslengde uker, gjennomsnitt (spredning)	20 (13–29)	19 (13–24)	19 (14–25)
Tid induksjon til abort (timer), gjennomsnitt (spredning)	22,8 (4–82)	9,7 (3–21)	9,6 (0–24)
Antall doser, gjennomsnitt (spredning)	5,2 (1–15)	2,9 (1–5)	3,4 (0–6)
Kvalme (%)	44	28	45
Oppkast (%)	30	18	44
Spontan avgang av placenta (%)	86	75	84
Revisio (%)	16	30	13
Epidural (%)	19	32	24
Petidin (mg), gjennomsnitt (spredning)	168 (32–575)	114 (50–225)	82 (25–150)
Morfin (mg), gjennomsnitt (spredning)	25 (2–105)	20 (2–75)	16 (2–60)

(5, 6, 21), men i vårt materiale var svangerskapslengden ikke av signifikant betydning.

Avdelingen har i mange år hatt som rutine å gjøre revisio bare på indikasjon. Det er fortsatt klinikker som gjør rutinemessig revisio post abortem (23). I vårt materiale ble revisio gjort hos 18% på indikasjon retinet placenta eller blødning.

Hyperstimulering og uterusruptur er rapportert både ved bruk av gemeprostat (6) og misoprostol (24). Hos kvinner hvor det tidligere er gjort sectio eller hvor det av annen årsak er arr i uterus, må man være oppmerksom på muligheten for ruptur. Vi har ikke opplevd rupturer.

## Konklusjon

På bakgrunn av våre erfaringer med mifepriston som forbehandling konkluderer vi med at dette gjør at abortprosessen blir kortere og mindre traumatisk for kvinnene. Kombinasjonen av mifepriston og misoprostol er effektivt til induksjon av abort i annet trimester, det er lite bivirkninger og lave medikamentkostnader.

## Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

- Skjeldestad F, Bjørge P, Jerve F. Provosert abort. I: Dalaker K, red. Veileder i generell gynekologi. Oslo: Den norske lægeförening, 1996: 15–8.
- Eskild A, Nesheim B-I, Berglund T, Totlandsdal JK, Andresen JF. Svangerskapsavbrudd på grunn av fosterskade i Norge, 1996–97. Tidsskr Nor Lægeförening 2000; 120: 1000–3.
- Heimstad R, Backe B, Skjeldestad FE. Abortinduksjon med prostaglandinavagitorier i annet trimester. Tidsskr Nor Lægeförening 1999; 119: 4019–21.
- Rodger MW, Baird D. Pretreatment with mifepristone (RU 486) reduces interval between prostaglandin administration and expulsion in second trimester abortion. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 41–5.
- Tang OS, Thong KJ, Baird D. Second trimester medical abortion with mifepristone and gemeprostat: a review of 956 cases. Contraception 2001; 64: 29–32.
- UK Multicenter Study Group. Oral mifepristone 600 mg and vaginal gemeprostat for mid-trimester induction of abortion. An open multicenter study. Contraception 1997; 56: 361–6.
- le Roux PA, Pahal GS, Hoffmann L, Nooh R, El-Refaeay H, Rodeck CH. Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprostat. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95: 52–4.
- Mifegyne «Exelgyn». Felleskatalogen. Oslo: Felleskatalogen AS, 2002: 813–4.
- 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: 706–9.
- Hinshaw K, El-Refaeay H, Rispin R, Templeton A. Mid-trimester termination for fetal abnormality: advantages of a new regimen using mifepristone and misoprostol. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 559–60.
- Ho PC, Chan YF, Lau W. Misoprostol is as effective as gemeprostat in termination of second trimester pregnancy when combined with mifepristone: a randomised comparative trial. Contraception 1996; 53: 281–3.
- Jain JK, Mishell DR. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. N Engl J Med 1994; 331: 90–3.
- Wong KS, Ngai CSW, Wong AYK, Tang LCH, Ho PC. Vaginal misoprostol compared with vaginal gemeprostat in termination of second trimester pregnancy. A randomized trial. Contraception 1998; 58: 207–10.
- El-Refaeay H, Hindshaw K, Templeton A. The abortifacient effect of misoprostol in the second trimester. A randomized comparison with gemeprostat in patients pre-treated with mifepristone (RU486). Hum Reprod 1993; 8: 1744–6.
- 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: 2205–8.
- Nuutila M, Toivonen J, Ylikorkala O, Halmesmaki E. A comparison between two doses of intravaginal misoprostol and gemeprostat for induction of second-trimester abortion. Obstet Gynecol 1997; 90: 896–900.
- El-Refaeay H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepristone: a randomized comparison between two misoprostol regimens. Hum Reprod 1995; 10: 475–8.
- Ho PC, Ngai SW, Liu KL, Wong GCY, Lee SWH. Vaginal misoprostol compared with oral misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. Obstet Gynecol 1997; 90: 735–8.
- Ashok PW, Templeton A. Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 706–10.