

Frühaborte und Abruptiones

Operative und medikamentöse Therapie

Aborte im ersten Trimenon und unerwünschte (Früh-)Schwangerschaften können sowohl medikamentös als auch chirurgisch angegangen werden; in ausgewählten Fällen kann beim Abort ein exspektatives Prozedere gewählt werden. Die Managements unterscheiden sich bezüglich möglicher Komplikationen und Resultate. Alle gelten als sichere Methoden, sodass die geeignete Vorgehensweise individuell festgelegt werden muss.

GIAN-PIERO GHISU, DANIEL FINK

Frühaborte

Bis zu 15% der klinisch feststellbaren Frühschwangerschaften enden als Abort. Verschiedene randomisierte Studien bestätigen, dass gerade bei oligo- oder asymptomatischen Patientinnen mit verifiziertem Frühabort ein exspektatives, medikamentöses oder chirurgisches Vorgehen als effektiv und sicher gelten.

Exspektatives Management

Bei einer Grosszahl der Frühaborte folgt eine spontane, komplette Ausstossung des Schwangerschaftsproduktes (1). Im Vergleich zur Operation sind beim exspektativen Ansatz die Risiken einer inkompletten Entleerung, vermehrten Blutung und ungeplanten Kürettage erhöht (2). Randomisierte Studien, welche exspektatives und medikamentöses Vorgehen gegenüberstellen, berichten von vergleichbaren Expulsionsraten (3, 4). Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen hat das exspektative Vorgehen durchaus seine Berechtigung, wenn es von der aufgeklärten Patientin erwünscht ist.

Chirurgisches Management

Jahrelang wurde der Frühabort chirurgisch angegangen, wodurch man sich weniger Infekte und Blutverlust durch das retinierte Gewebe erhoffte. In der Tat ist die komplette Uterusentleerung am schnellsten operativ, dann medikamentös und schliesslich exspektativ zu erzielen (5).

Trotz der anästhesiologischen Risiken und der relativ seltenen Komplikationen wie uterine Perforation, Entstehung von intrauterinen Adhäsionen, Verletzungen des Gebärmutterhalses und Infektionen gilt die fachgerechte chirurgische Entleerung des Uterus als sicher und effektiv (5). Die Indikation wird auf Wunsch der Patientin gestellt oder aufgrund der Klinik, etwa bei starker vaginaler Blutung oder septischem Abort nach antibiotischer Vorbehandlung.

Medikamentöses Management

Durch den inzwischen breit praktizierten Einsatz von Prostaglandinanaloga können Hospitalisationskosten gesenkt und Operationskomplikationen vermieden werden (6).

Im Vergleich zur chirurgischen Therapie scheint das medikamentöse Vorgehen mit einer längeren Blutungsdauer und einem ausgeprägteren Hb-Abfall verbunden zu sein (7). Sicherheit und Effektivität des Prostaglandin-E1-Analogons Misoprostol, eine der am häufigsten eingesetzten Substanzen, sind zwar gut untersucht, der Wirkstoff ist für die Behandlung der Aborte jedoch nicht zugelassen (off label use). In einer repräsentativen, randomisierten Studie verglich Zhang bei 652 Frauen mit «missed abortion», Abortus incompletus oder incipiens im ersten Trimenon die chirurgische versus die Misoprostoltherapie (8): 30 Tage nach Therapiebeginn wurde eine komplette Entleerung des Uterus bei 84% der medikamentös und bei 97% der chirurgisch behandelten Patientinnen beschrieben (Abbildung 1).

Die Erfolgsrate der Misoprostoltherapie ist von der Dosierung und dem Applikationsort abhängig: Eine Einmaldosis von 400 µg Misoprostol führt in nur 13% der Fälle zur Uterusentleerung (5), während mit wiederholten Applikationen von 400 µg eine Rate vollständiger Expulsion von 50 bis 70% erzielt wird (5). Bei Dosen von 600 bis 800 µg, vaginal appliziert, wurde sogar über Erfolgsraten von 70 bis 90% berichtet (5). Durch die vaginale Applikation ist ein direkter Effekt auf die Zervix und eine hohe Bioverfügbarkeit im Zielorgan zu erzielen (5). Die perorale Applikation scheint gleich effektiv zu sein, ist aber mit mehr Nebenwirkungen verbunden (5).

Da weder die optimale Dosis noch der Applikationsweg und die -frequenz definiert sind, wurde durch Experten der WHO 2007 ein Konsensusblatt erarbeitet, in dem zwei verschiedene Misoprostolregime vorgeschlagen werden (9) (Tabelle 1).

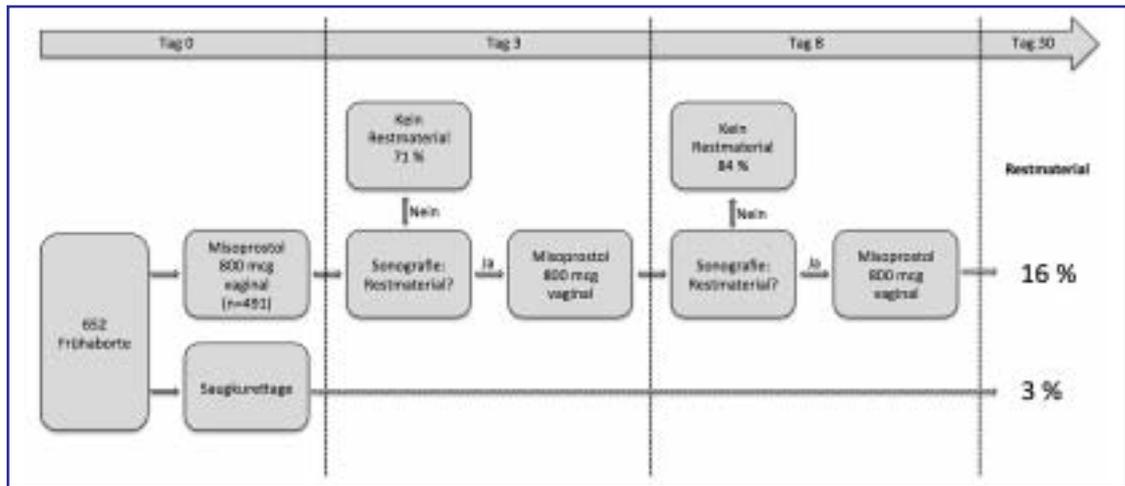


Abbildung 1: Vergleich medikamentöses versus chirurgisches Management bei Frühabort

Tabelle 1:

Misoprostolanwendung beim Frühabort/zum Schwangerschaftsabbruch und Antibiotikaphylaxe

Indikation	Dosierung/Applikationsort/Dauer
Misoprostol:	
«missed abortion» (0-12 SSW) (9)	■ 800 µg vaginal, Einmaldosis oder ■ 600 µg sublingual, Einmaldosis
Abortus incompletus (0-12 SSW) (9)	600 µg oral, Einmaldosis
Induzierter Abort (0-12 SSW)	800 µg vaginal (Schweiz: 400 µg p.o.) Bemerkung: Vorbehandlung mit Mifepriston 200 mg, 48 h zuvor
Zervixpriming vor instrumenteller Ausräumung (15)	400 µg vaginal, 3 Stunden vor Intervention
Antibiotikaphylaxe:	
Chirurgische Abruptio (14)	■ Doxycyclin 100 mg p.o., 24 h und 12 h präoperativ ■ Ofloxacin 400 mg p.o., 24 h und 12 h präoperativ ■ Ceftriaxon, 1 g i.v., 30 Minuten präoperativ
	Weiterführen der Prophylaxe während mind. 3 Tagen postoperativ.
	Für medikamentöse Abruptio keine Evidenz.

Andere Experten bevorzugen die Gabe von 400 µg Misoprostol vaginal alle 4 Stunden, mit einer Totaldosis von 1600 µg. Dieses Regime verbindet die Vorteile der gesteigerten Effektivität durch die vaginale Applikation mit der Minimierung der dosis- und applikationsortabhängigen Nebenwirkungen (5). Zwei Arbeiten, die den Einsatz von Mifepriston (ein Progesteronantagonist) bei Frühaborten (mit oder ohne Misoprostol) untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen bezüglich Expulsionsrate zum relativen Risiko (RR): RR 9,50 (Mifepriston vs. Placebo, Expulsion nach 5 Tagen) versus RR 1,08 (Mifepriston + Misoprostol vs. abwartendes Management, Expulsion nach 5 Tagen) (10). Langzeitraten in Bezug auf Eintreten und Ausgang von Folgeschwan-

gerschaften sind bei Frauen nach medikamentöser oder chirurgischer Behandlung eines Frühabortes vergleichbar (5). Bei gegebener Compliance und oligo- bis asymptomatischer Patientin ist die medikamentöse Abortbehandlung daher als durchaus geeignete Therapieoption anzusehen.

Sonografie zur Restmaterialdiagnostik

Die Transvaginalsonografie zur Restmaterialdiagnostik stellt sich nicht selten als Herausforderung dar. Zur Frage, ab welcher Endometriumdicke Restmaterial vermutet werden soll, werden in der Literatur betreffend Cut-off verschiedene Empfehlungen abgegeben: eine Endometriumdicke von > 13 mm nach einem Frühabortgeschehen dürfte die beste Sensitivität und Spezifität (85 bzw. 64%) aufweisen (11). Geringere Endometriumdicken als Cut-off zeigen zwar eine höhere Sensitivität, aber auch eine merkliche Abnahme der Spezifität. Es gibt keine Endometriumdicke, unter der Restmaterial als sicher ausgeschlossen gilt. Die Echogenität der intrakavitären Befunde und dopplersonografische Zusatzinformationen könnten die Detektion von Restmaterial verbessern. Es sind allerdings weitere prospektive Studien mit dieser Fragestellung notwendig.

Kostenanalyse

In der MIST-Studie (12) wurden 1200 Patientinnen mit «missed abortion» oder Abortus incompletus < 13 SSW randomisiert exspektativ, medikamentös oder chirurgisch angegangen. Die entstandenen Kosten wurden auf 1086, 1410 respektive 1585 englische Pfund geschätzt.

In einer Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2009 wurden 24 Studien analysiert, die unter anderem Misoprostol gegenüber Placebo und Operation sowie Misoprostolanwendungen bezüglich Dosierungen und Applikationsort verglichen. Die wichtigsten Erkenntnisse sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. In den meisten analysierten Studien wurde der Einsatz von

Misoprostol (v.a. vaginal appliziert) untersucht. Misoprostolanwendungen erwiesen sich in der Abortbehandlung als geeignete und günstige Methode. Zudem ist der Wirkstoff bei Raumtemperatur stabil, was gerade für den Einsatz in Ländern mit verminderter Infrastruktur von fundamentaler Bedeutung ist.

Schwangerschaftsabbrüche

Allgemeines

Gemäss Zahlen der WHO aus dem Jahr 1997 werden weltweit jährlich rund 53 Millionen Schwangerschaftsabbrüche durchgeführt. Diese sind gerade in Entwicklungsländern für einen beachtlichen Teil der mütterlichen Sterblichkeit verantwortlich. In der Schweiz erfolgten 2011 11 079 Schwangerschaftsabbrüche. 95% davon wurden in den ersten 12 Schwangerschaftswochen durchgeführt (Fristenregelung). In 64% der Fälle erfolgte der Abbruch medikamentös (13).

Nach einer chirurgischen Abruption ist mit einer postoperativen Endometritisrate von 5% bis 20% zu rechnen; diese kann durch den prophylaktischen Einsatz von Antibiotika um 50% gesenkt werden (14). Die gängigen Empfehlungen sind in *Tabelle 2* zusammengefasst. Für die Antibiotikaprophylaxe beim medikamentösen Abbruch besteht keine Evidenz. Die wichtigsten Punkte zu Inhalt und Prozedere hinsichtlich des Managements der Patientin mit erklärter Notlage sind in *Abbildung 2* zusammengefasst.

Chirurgisches Verfahren (Saugkürettage)

Die Morbidität des «sicheren» Schwangerschaftsabbruches durch eine erfahrene Fachperson hängt von Schwangerschaftsalter, Abbruchmethode, Patientinnenalter und Parität ab. Die tiefste Komplikationsrate besteht zwischen 49. und 56. Gestationstag. In 0,9% der Eingriffe kommt es zu Komplikationen wie Uterusperforationen und anästhesiologischen Problemen. Bei Frühstschwangerschaften ist mit einer erhöhten Therapieversagerrate (1–2%) zu rechnen. Im Gegensatz dazu ist der medikamentöse Abbruch gerade bei Frühstgraviditäten sehr effektiv, dagegen weniger bei fortgeschrittenerem Schwangerschaftsalter.

Die der instrumentellen Kavumentleerung vorausgehende Zervixdilatation (meist mit Hegarstiften) kann durch den Einsatz von 400 µg Misoprostol vaginal drei Stunden präoperativ (15) erleichtert werden, dadurch reduzieren sich die Morbidität und Mortalität des Eingriffes. Mifepriston kann für das Priming ebenfalls verwendet werden, ist aber deutlich kostenintensiver.

Die Implikationen bezüglich Folgeschwangerschaften: Nach einer Metaanalyse aus dem Jahr 2009 zeigt sich, dass ein vorausgegangener chirurgischer Schwangerschaftsabbruch mit signifikant erhöhten Risiken von niedrigerem Geburtsgewicht und Früh-

geburtlichkeit in der Folgeschwangerschaft assoziiert ist, jedoch nicht vermehrt mit «small for gestational age». Die Risiken nehmen mit der Anzahl vorausgegangener Abbrüche zu (16). Ältere Untersuchungen konnten diese Zusammenhänge allerdings nicht bestätigen. Eine dänische Studie zeigte zudem, dass keine Risikoerhöhung für Placenta praevia nach einer Abruption besteht, allerdings wurde eine leichte Risikoerhöhung für Plazentaretentionen beschrieben (16).

Medikamentöse Verfahren

Im letzten Jahrzehnt wurden verschiedene Methoden zum medikamentösen Schwangerschaftsabbruch eingeführt. Neben der bekannten Mifepriston-Misoprostol-Methode werden auch Mifepriston oder

Tabelle 2:

Misoprostol: verschiedene Anwendungen im Vergleich

Misoprostol vaginal versus Plazebo	RR (95%-KI)
Ausstossung innert 24 h	4,73 (2,70-8,28)
Ausstossung innert 48 h	5,74 (2,70-12,19)
Komplette Ausstossung ohne Notwendigkeit einer Kürettage innert 7 Tagen	2,99 (1,80-4,99)
Notwendigkeit einer Kürettage	0,40 (0,26-0,60)
Nebenwirkungen	
- Nausea	1,38 (0,43-4,40)*
- Diarrhö	2,21 (0,35-14,06)*
	*nicht signifikant
Kostensenkung bei Therapiebeginn mit Misoprostol vs. dir. Kürettage	192 Euro (33-351)
Darauf folgende Fertilität Unterschiede	Keine nennenswerte
Misoprostol vaginal versus sofortige Kürettage	RR (95%-KI)
Senkung der Kürettagerate	0,42 (0,34-52)
Nebenwirkungen	
- Nausea	21,85 (1,31-364,37)
- Diarrhö	40,85 (2,52-662,57)
Vaginales Misoprostol versus vaginales Prostaglandin E	RR (95%-KI)
Vermeidung einer Nachkürettage	0,39 (0,21-0,72)
Misoprostol: oral versus vaginal	RR (95%-KI)
bzgl. kompletter Ausstossung	
- 400 µg Misoprostol p.o.	0,29 (0,10-0,79)
- 800 µg Misoprostol p.o.	0,96 (0,88-1,05)
bzgl. Nebenwirkungen	
- Nausea	0,29 (0,10-0,84)
- Diarrhö	1,05 (0,67-1,66)
bzgl. Patientinnenzufriedenheit	0,96 (0,86-1,06)
Misoprostol: sublingual versus vaginal	RR (95%-KI)
bzgl. kompletter Ausstossung	1,0 (0,85-1,18)
bzgl. Diarrhö	2,65 (1,48-4,38)
Patientinnenzufriedenheit	%
Würde gleiche Therapie bei gleichem Ereignis wählen	58
- komplette Ausstossung nach Misoprostol	76
- Abortus incompletus nach Misoprostol und Notwendigkeit einer OP	38

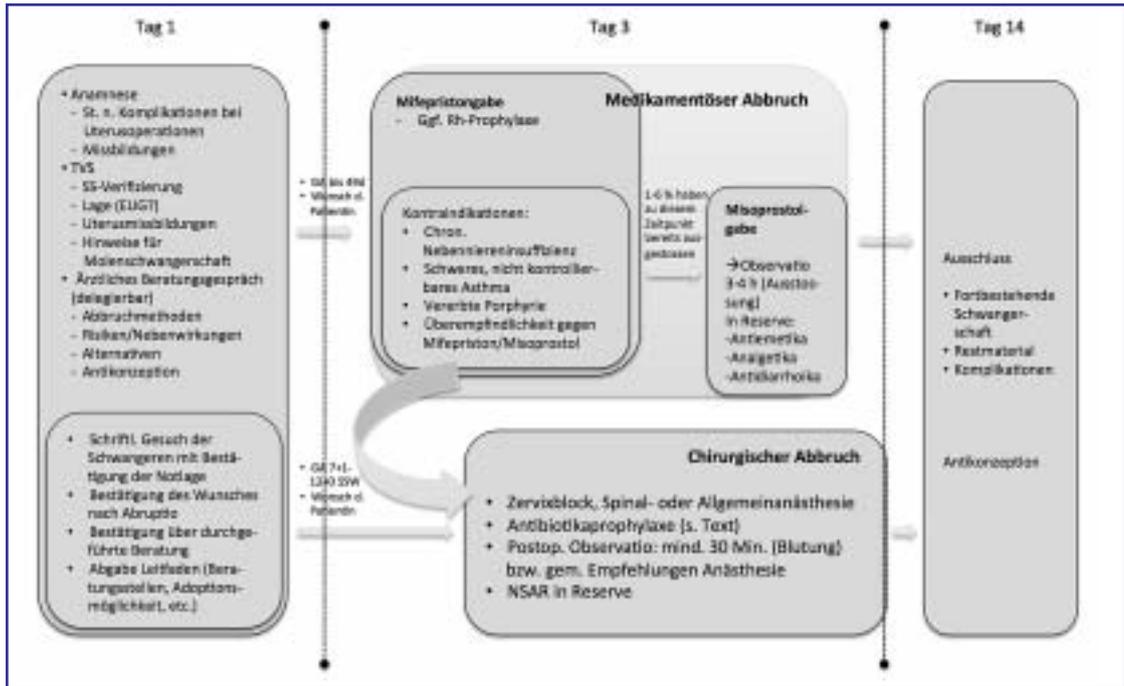


Abbildung 2: Schema des Vorgehens bei Schwangerschaftsabbruch. Überblick über Inhalt und Eckpunkte im Management der Patientin mit erklärter Notlage.

Prostaglandine als Monosubstanzen und Methotrexat mit Prostaglandinen als Abortiva eingesetzt. Der verhaltene Abort ist eine seltenere, aber nicht zu unterschätzende Komplikation des medikamentösen Vorgehens. Das teratogene Potenzial von Misoprostol oder Methotrexat muss beim Fortbestehen einer Schwangerschaft nach Anwendung dieser Substanzen bedacht werden.

Das Antiprogestin Mifepriston ist zum medikamentösen Abbruch von Schwangerschaften bis zum 49. Gestationstag zugelassen. Der Einsatz zwischen dem 50. und 63. Gestationstag (off-label-use) ist mit einer geringeren, aber noch akzeptablen klinischen Wirksamkeit vergesellschaftet. Die alleinige Mifepristongabe führt zu einer unzureichenden Kavumsentleerungsrate von 64 bis 85%. Deshalb wird es in sequenzieller Anwendung mit einem Prostaglandinanalogen verabreicht, was zu einem kompletten Abort in 92 bis 98% der Fälle führt. Die übrigen Patientinnen benötigen eine Operation. Zudem muss jederzeit die Möglichkeit der chirurgischen Intervention im Fall einer stärkeren Blutung oder bei Abortus incompletus gegeben sein.

Zum medikamentösen Abbruch mit Mifepriston/Misoprostol sind zwei Protokolle in Gebrauch:

- Das durch die FDA genehmigte, durch die Medikamentenhersteller empfohlene und in der Schweiz gängige Schema umfasst den Einsatz von 600 mg Mifepriston p.o., danach 400 µg Misoprostol p.o., 36 bis 48 Stunden später unter dreistündiger medizinischer Beobachtung.
- Eine alternative Empfehlung (evidence-based regime) sieht die Gabe von 200 mg Mifepriston p.o.

(Evidenzgrad IA), danach 800 µg Misoprostol vaginal nach 48 Stunden, vor.

Vaginale Anwendungen des Misoprostols scheinen zwar wirksamer und nebenwirkungsärmer, werden aber mit einer erhöhten Infektgefahr in Verbindung gebracht. Berichtet wurde über einzelne Todesfälle nach medikamentöser Schwangerschaftsbeendigung durch Clostridieninfektionen nach vaginaler Misoprostolanwendung. Fehlende Meldungen solch dramatischer Fälle aus Europa werden mit der hier gängigen Praxis der oralen Applikation der Medikamente und dem verbreiteteren Antibiotikaeinsatz erklärt (17, 18). Insgesamt ist die Endometritisinzidenz nach medikamentöser Abruption mit 1% deutlich geringer als nach einer chirurgischen, das Risiko einer tödlich endenden Sepsis wird auf 1:100 000 Abbrüche geschätzt (19). Obschon die Antibiotikaprophylaxe beim medikamentösen Vorgehen nicht auf Evidenz basiert, empfiehlt die amerikanische Gesellschaft Planned Parenthood (= bedeutendste Anlaufstelle bei Fragen um Abruption in den USA) den Einsatz von Doxycyclin 100 mg p.o. zweimal täglich für 7 Tage (Beginn mit Mifepriston) zur Senkung der Endometritisrate.

In Bezug auf das Intervall zwischen Mifepriston- und Misoprostolgabe scheint nach 24, 48 oder 72 Stunden Äquieffektivität zu bestehen. Für Gaben nach 72 Stunden finden sich keine Daten. Die häufigsten von Protokoll und Gestationsalter abhängigen Nebenwirkungen bei der sequenziellen Anwendung von Mifepriston und Misoprostol umfassen Bauchschmerzen und -krämpfe (häufig), verstärkte Blutungen (84–101 ml gegenüber 53 ml bei chirurgischer

Methode; Hb-Abfall > 2 g/dl in knapp 8%), verlängerte Blutungsdauer (8–17 Tage). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Nausea (34–72%), Erbrechen (12–41%) und Diarrhö (3–22%) müssen ebenfalls erwähnt werden (20). Längere Dauer der Prozedur und höherer Gesamtblutverlust, Wunsch nach Vermeidung des bewussten Wahrnehmens des Abbruchprozesses, Angst vor Schmerzen und emotionaler Belastung zählen zu den Gründen, weshalb Patientinnen den chirurgischen Abbruch vorziehen können, sofern beide Möglichkeiten, chirurgisch und medikamentös, aus medizinischer Sicht vertretbar sind. Allerdings würden nur 9% der Patientinnen, die einen medikamentösen Abbruch erlebten, im Falle einer erneuten unerwünschten Gravidität ein chirurgisches Vorgehen bevorzugen (20).

Eine teratogene Wirkung des Misoprostols wird vermutet (20), beim Mifepriston kann sie nicht ausgeschlossen werden. Da bis zu 5% der Frauen die Nachkontrolltermine nicht wahrnehmen, muss auf das teratogene Potenzial obiger Medikamente bereits bei der Aufklärung hingewiesen werden. Bei fortbestehender Schwangerschaft (bei 1%), starker Blutung (bei 3%) und Abortus incompletus (bei 5%) muss in der Regel die Indikation zur instrumentellen Kavumentleerung gestellt werden. Eine operative Intervention ist insgesamt in 2 bis 10% der medikamentösen Abbrüche nötig. Eine zweite Misoprostolgabe kann bei vertretbarer Klinik versucht werden, womit in der Hälfte der Fälle noch eine Ausstossung bewirkt werden kann. Die Rate ist jedoch tiefer, wenn nach der ersten Misoprostolgabe noch eine positive fetale Herzaktion nachweisbar ist (20).

Abschliessende Bemerkungen

Die Antikonzeptionsberatung sollte präinterventiv erfolgen, da eine Ovulation bereits zwei Wochen nach der Abruption und somit vor der nächsten Menstruation möglich ist. Nach einer Abruption lassen die Schwangerschaftssymptome spätestens nach einer Woche nach, die Menstruation tritt innert sechs Wochen ein. Im gegenteiligen Fall sollten spätestens zu diesem Zeitpunkt eine weiterhin bestehende Schwangerschaft, eine (gleichzeitige) Extrateringravidität oder Restmaterial ausgeschlossen werden. ■



Dr. med. Gian-Piero Ghisu
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: gian-piero.ghisu@usz.ch



Prof. Dr. Daniel Fink
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: daniel.fink@usz.ch

merkmale

- **Medikamentöse Aborttherapien** dauern länger, führen zu ausgeprägterem Hb-Abfall und erfordern mehrere Kontrollen im Vergleich zum chirurgischen Vorgehen; jedoch erlauben sie, Hospitalisationskosten zu senken und Operationskomplikationen zu vermeiden.
- **Zu optimaler Dosis**, Applikationsort und -frequenz des Misoprostols gibt es zahlreiche Empfehlungen.
- **Der Vorteil einer Antibiotikaphylaxe** bei Durchführung einer chirurgischen Abruption ist gut belegt; hingegen fehlt die Evidenz für eine entsprechende Prophylaxe beim medikamentösen Abbruch.
- **Der medikamentöse Schwangerschaftsabbruch** hat eine hohe Akzeptanz: Nur 9% der involvierten Patientinnen würden im Falle einer erneuten unerwünschten Schwangerschaft ein chirurgisches Vorgehen wählen.

Quellen:

1. Anjum WM et al.: Management of spontaneous miscarriage in the first trimester: an example of putting informed shared decision making into practice. *BMJ*. 2001; 322(7298): 1343–46.
2. Nanda K et al.: Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
3. Nielsen S et al.: Randomized trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106: 804.
4. Shelley JM et al.: A randomized trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45: 122.
5. Tulandi T et al.: Spontaneous abortion: Management. www.uptodate.com; 1–15.
6. Sotiriadis A et al.: Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(5 Pt 1): 1104–13.
7. Davis AR et al.: Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: result from a randomized trial. *Am J Obstet Gynaecol*. 2007; 196: 31.e1.
8. Zhang J et al.: A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med*. 2005; 353: 761.
9. Weeks A et al.: Misoprostol in obstetrics and gynaecology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99 Suppl 2: S156.
10. Neilson JP et al.: Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks) (Review). *The Cochrane Collaboration*, 2009, issue 1.
11. Utunyurt E et al.: Role of transvaginal sonography in the diagnosis of retained products of conception. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Feb; 277(2): 151–4. *Epub* 2007 Aug 21.
12. Petrou S et al.: Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG*. 2006; 113: 879.
13. Bundesamt für Statistik, Schwangerschaftsabbrüche in der Schweiz. 2011. www.bfs.admin.ch
14. Sawaya GF et al.: Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1996; 87(5 Pt 2): 884.
15. Singh K et al.: Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(5): 795.
16. Shulman LP et al.: Overview of pregnancy termination. www.uptodate.com; 1–16.
17. Fjerstad M et al.: Rates of serious infection after changes in regimens for medical abortion. *N Engl J Med*. 2009; 361(2): 145–51.
18. Darney P: Deaths associated with medication abortion. *Contraception*. 2005 Oct; 72(4): 319.
19. Spitz I et al.: Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med*. 1998; 338(18): 1241–47.
20. Spitz I et al.: Mifepristone for the medical termination of pregnancy. www.uptodate.com; 1–18.