

4. Spontan abort og Missed abortion i første trimester.

Gynækologiske guidelines.

Spontan abort: *Tovtrækker: Nina Palmgren Colov*

Missed abortion: *Tovtrækker: Lotte Clevin*

Referenter: *Ulla Breth Knudsen og Øjvind Lidegaard*

Indledning og definition:

Omkring 20% af konstaterede graviditeter ender i en spontan abort eller missed abortion. Risikoen stiger med stigende alder til omkring 50% efter 40-års alderen. Først indenfor de sidste 10 år er der ved at ske en ændring i retning af mindre traumatisk non-invasiv behandling af 1. trimester aborter. Indtil da var den eneste behandling evacuatio uteri oftest i universel anæstesi, og dette er stadig rutinebehandlingen flere steder.

Det foretrukne behandlingsregime ved spontan abort og missed abortion må være det, der er mest effektivt, sikkert, acceptabelt for kvinden og samtidig økonomisk rimeligt. For at kunne sammenligne forskellige behandlingsregimer må man definere sine succeskriterier.

Vi har valgt at lægge os tæt op ad Geyman's kriterier (18), og definerer behandlingssucces som følger:

1. Ingen komplikationer (infektion, transfusion, perforation, re-evac/evac)
2. Blødningsvarighed højst 3 uger
3. UL-midtlinie < 15mm efter 14 dage
4. S-hCG faldet til 0-værdi < 30 dage

Før vaginal ultralydskanning (UL) og følsomme urin-hCG kits blev indført, helbredte et stort antal spontane aborter sig selv, idet de aldrig nåede at blive diagnosticeret. Som diagnostikken blev bedre, fulgte de gamle behandlingsprincipper ukritisk med, og dette har været årsag til et stort antal unødvendige indgreb.

Udredningen af kvinder med komplikationer i tidlig graviditet foregår ved vaginal UL og seriemåling af s-hCG, hvor retningslinierne for de diagnostiske krav indenfor UL og s-hCG følges (se appendix vedr. hCG og UL).

I praksis vil det sige, at kvinden følges med vaginal UL og s-hCG over dage, såfremt den endelige diagnose ikke kan stilles umiddelbart.

Da behandlingstilbudet til spontan abort og missed abortion er forskelligt, er det afgørende, at man i den kliniske situation skelner mellem de to diagnoser, selvom den ene tilstand af og til kan glide over i den anden. Til at skelne anvendes de nedenfor anførte diagnostiske kriterier.

Spontan abort defineres som:

- Positiv urin-hCG og/eller s-hCG **og**
- Frisk vaginal blødning **og**
- Intrauterin, tilgrundedgået graviditet (kriterierne herfor er angivet nedenfor)

Spontan abort kan opdeles i:

- Komplet spontan abort: AP-diameteren $\leq 15\text{mm}$
- Inkomplet spontan abort: AP-diameteren $>15\text{mm}$



AP-diameteren udmålt ved ultralyd

Missed abortion defineres som:

- Positiv urin-hCG og/eller s-hCG **og**
- Ingen/svag blødning, ingen/svage smerter **og**
- Intrauterin, tilgrundedgået graviditet (kriterierne herfor er angivet nedenfor)

Blighed ovum: Som ovenstående, men specifikt med *tom* intrauterin gestationssæk. For praktiske formål omtales denne og missed abortion under ét som *missed abortion*.

For at kunne bortdømme en intrauterin graviditet kræves:

- ⇒ UL verificeret foster med CRL $\geq 6\text{mm}$ uden hjerteaktion **eller**
- ⇒ CRL $< 6\text{mm}$ og faldende s-hCG **eller**
- ⇒ UL verificeret gestationssæk og faldende s-hCG over mindst 3 dage **eller**
- ⇒ Tom gestationssæk (dvs. uden foster og uden blommesæk) på mindst 15mm **eller**
- ⇒ Tom gestationssæk på mindst 13mm, som ikke vokser over en uge, **eller**
- ⇒ At en tidligere UL-verificeret levende graviditet ved ny UL er konstateret gået til grunde.

Ved mindste diagnostiske tvivl skal altid afventes og foretages ny kontrol (med UL og/eller s-hCG)

Spontan abort og Missed abortion

Resumé af viden

- Risikoen for at abortere i første trimester stiger med stigende alder, specielt over 30 år. Ved 30-34 år 3,89%; 35-39 år 7,82%; 40-45 50% (II)
- Forekomsten af missed abortion kendes ikke med sikkerhed, da tilstanden ofte naturligt går over i en klinisk spontan abort og dermed indregnes under denne diagnose. Mest pålidelige prævalens angives til 2,8% (62,5% missed abortion – 37,5% blighed ovum) (II)
- Komplet spontan abort skal ikke behandles (I)
- Inkomplet spontan abort ved kredsløbsstabil pt. og UL- midtlinjeekko < 50 mm skal ikke behandles, da succesraten uden behandling er > 80% (I)
- Inkomplet spontan abort kan behandles medicinsk med misoprostol, men der er ingen signifikant forbedring af succesraten i forhold til afventende behandling (I)
- Missed abortion kan behandles medicinsk med misoprostol 0,4 til 0,8 mg appliceret vaginalt. Succesraten ved den her rekommanderede medicinske behandling af missed abortion er ca. 80% (I+II)
- Missed abortion kan behandles kirurgisk med evacuatio uteri. Succesraten ved kirurgisk behandling af missed abortion er 95% (I)
- Bivirkningerne ved vaginalt appliceret misoprostol er mindre end ved peroral administration. (II)
- Blødningsvarigheden ved medicinsk behandling af missed abortion og afventende behandling af spontan abort er signifikant længere end ved kirurgisk behandling (I).
- Infektionsrisikoen er ikke øget ved medicinsk og afventende behandling, formentlig større ved instrumentering af uterinkaviteten (I)
- Risikoen for rhesusimmunisering er betydelig ved kirurgisk behandling (se appendix)

SPONTAN ABORT

Kliniske rekommandationer:

- ⇒ Komplet spontan abort skal ikke behandles (a)
- ⇒ Ved inkomplet spontan abort med tilladelig blødning og midtlinjeekko på under 50mm anbefales primært ekspekterende behandling med ny UL efter en uge (a)
- ⇒ Hvis ikke der er tale om komplet abort ved UL efter en uge, tilbydes kvinden evacuatio uteri. Komplet abort defineres som midtlinjeekko under 15mm (a)
- ⇒ Medicinsk behandling forbeholdes de kvinder, som efter en uge ikke har kvitteret komplet, og som nødt vil have gennemført evacuatio uteri (d)
- ⇒ Evacuatio uteri som primær behandling af spontan abort er relevant, hvis AP-diameteren ved ultralydskanning er > 50mm (arbitrær grænse), eller hvis kvinden har kraftig vaginalblødning, eller kvinden efter information ikke ønsker ekspekterende behandling (d)

⇒ Der skal ikke gives anti-D til rhesus-negative kvinder med komplet spontan abort og inkomplet spontan abort < 8 uger ved afventende behandling. Ved evacuatio uteri skal altid gives anti-D til rhesus-negative kvinder (se appendix)

Information ved spontan abort:

Grundig information til kvinden er helt afgørende for behandlingssucces ved afventende behandling. Kvinden bør informeres mundtligt samt medgives skriftlig information om

- Forventeligt forløb af den ekspekterende behandling
- At der ved denne behandling formentlig er mindre risiko for infektion og dermed senere fertilitetsproblemer, idet der ikke føres instrumenter op i livmoderen.
- At man undgår en generel anæstesi, som er forbundet med en vis om end beskeden risiko
- At kvinden undgår medicinbivirkninger samt indlæggelse og ventetid på operation.
- At kvinden må påregne kraftig vaginalblødning med klumper og blødningsvarighed op til en uge, herefter mindre kraftig blødning.
- At over 80 % aborterer komplet inden 1 uge ved den afventende behandling
- At de resterende vil få tilbudt en udskrabning efter 1 uge
- At der ikke er øget risiko for infektion, anæmi eller andre komplikationer, ved at afvente spontanforløbet en uge.
- At der kan forventes smertefulde sammentrækninger af livmoderen og derfor medgives smertestillende medicin (NSAID eller paracetamol/codein)
- At kvinden bør henvende sig, hvis hun er utryg ved blødningsmængden eller smerterne.
- At ny graviditet kan forsøges, så snart kvinden er psykisk klar hertil
- At evt. p-pille behandling kan påbegyndes på dag 1 af første efterfølgende menstruation, og at anden prævention bør anvendes indtil da, hvis graviditet er uønsket

Litteraturgennemgang spontan abort:

En egentlig metaanalyse, som kan belyse evidensforholdene omkring kirurgisk, medicinsk og afventende behandling af spontane 1. trimester aborter, findes ikke. Der er kun foretaget få randomiserede studier, og for de medicinske behandlingsregimers vedkommende har det været forskellige administrationsmåder, doseringer og inklusions- og succeskriterier, som har været anvendt (tabel 1).

Succesrate:

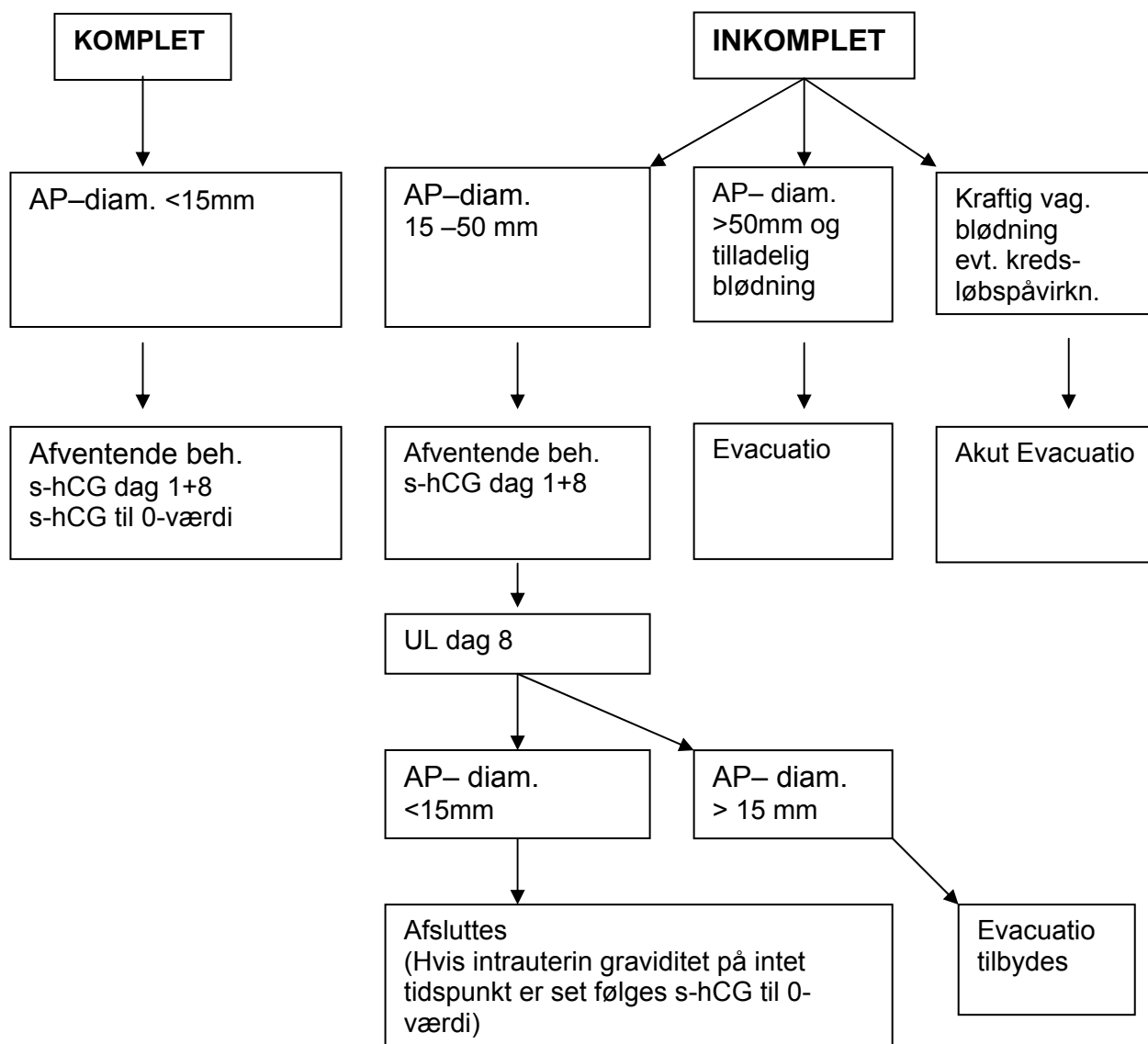
Geyman (18) lavede dog i 1999 en poollet kvantitativ litteraturevaluering

Behandlingssucces blev defineret som følger:

- Ingen komplikationer (infektion, transfusion, perforation, re-evac/evac)
- Blødningsvarighed højst 3 uger
- UL midtlinieekko < 15mm efter 14 dage
- HCG faldet til 0-værdi efter 30 dage

I alt fandt han 31 studier, der omhandlede problematikken. Heraf kunne de 18 indgå i analysen, og kun de 3 var RCT.

Spontan abort Flow chart



Resultatet af analysen blev for kirurgisk behandling (n=1408) en succesrate på 93,6% og for afventende behandling (n=545) en succesrate på 92,5%. Resultatet af medicinsk behandling kunne ikke vurderes på lige fod, da der på dette tidspunkt kun var lavet få og små undersøgelser over medicinsk behandling (tabel 1).

Det vurderes, at der i litteraturen er evidens (grad 1) for at afventende behandling af spontan abort i 1 trimester ved AP-diameter < 50mm og tilladelig vaginalblødning er en både effektiv, sikker og økonomisk behandling. Det anbefales, at dette er det foretrukne primære behandlingstilbud (7,11,19,).

Sven Nielsen fandt i sin RCT i 1995 (7) en succesrate på 79% ved 3 døgn afventende behandling, og kunne i en efterfølgende RCT i 1999 (19) ikke påvise signifikant højere succesrate ved medicinsk behandling (82%). Tilsvarende resultater fik Grønlund i 2002 (25). I de sidste 2 arbejder afventede man spontanforløbet i 1 uge, hvilket anbefales.

Generelt ligger succesraten ved medicinsk i forhold til afventende behandling nogle få % (men ikke signifikant) højere i de fleste studier, og dette vurderes ikke tilstrækkeligt til at retfærdiggøre den indlæggelse og risiko for bivirkninger den medicinske behandling medfører (2,4,11,12,17,19,22,23,25). I en del studier har man dog vurderet effekten af den medicinske behandling allerede efter 24 timer, hvilket skønnes for tidligt (4,17,22).

Det er muligt, at fremtidige studier bl.a. ved at ændre på disse forhold kan påvise signifikant større succesrate ved den medicinske behandling end ved den afventende. Det bedste medicinske behandlingsregime er i analogi med behandling ved provokeret 1. trimester abort (se denne) en vaginalt appliceret prostaglandin E1-analog. Af økonomiske grunde er misoprostol at foretrække i en dosering af 0,4 mg. Et enkelt studie finder dog ingen forskel i behandlingssucces ved vaginalt og peroralt doseret misoprostol ved spontan abort, men er enig i at bivirkningerne er færre efter vaginal applikation (24). Kun et enkelt af de randomiserede studier har anvendt forbehandling med mifepriston 400mg, og påviser ikke højere succesrate, end de øvrige studier (19).

Komplikationer:

Infektionsrisiko efter afventende behandling i forhold til kirurgisk behandling fandtes i Sven Nielsens undersøgelse (7) mindre efter afventende behandling (3 % / 11%), men i de øvrige studier findes ingen sikker forskel på infektionsrisiko ved kirurgisk, medicinsk eller afventende behandling (evidens I).

Blødningsvarigheden findes i de fleste studier signifikant længere (i gennem-snit ca 2 dage længere) efter afventende og medicinsk behandling i forhold til kirurgisk, Hgb-faldet er dog ikke større.

Der findes ikke signifikant forskel på blodtab, smerter og patienttilfredshed efter henholdsvis kirurgisk, medicinsk og afventende behandling (7,25)(evidens 1).

Nielsen viste i 1996 i en RCT (9), at der ikke var signifikant forskel på den psykologiske morbiditet hos kvinder efter kirurgisk eller afventende behandling af spontan abort (evidens 1). Dette bekræftes i flere andre undersøgelser.

Tabel 1. Spontan abort

Studie	År	Antal ptt.	Ekspect. behandling	Mifepriston	Misoprostol	Adm. måde	Kontrol	Succes	Evidens
Henshaw	1993	44	Nej	Nej	0,4 mg	Per os	UL dag 2,10,14	95%	III
Nielsen	1995	155	Ja	Nej	Nej	-	UL dag 3,14	79%	I
Chung	1995	141	Nej	Nej	0,4 mg hver 4. time max 3 gange	Per os	UL efter 24 timer	62%	II
Chipchase	1997	35	Ja	Nej	Nej	-	UL dag 3,14	100%	(I)
Chung	1999	354	Nej	Nej	0,4 mg 3 gange i optil 2 døgn	Per os	UL dag 1,2,3,14	79%	II
Nielsen	1999	122	Ja	400 mg	0,4 mg	Per os	UL dag 8,14	Eksp.76% Med. 82%	I
Chung	1999	604	Nej	Nej	0,4 mg hver 4. time max 1,2 mg	Per os	UL efter 24 timer	50%	I
Demetroulis	2001	80	Nej	Nej	0,8 mg	Vaginalt	UL efter 10 timer og dag10	83%	I
Pang	2001	201	Nej	Nej	0,8 mg evt gentaget efter 4 timer	Vaginalt/ per os	UL efter 24 timer	61%/ 64%	I
Pandian	2001	112	Nej	Nej	0,6 mg + 0,4 mg + 0,4 mg	Per os	UL dag 14	85%	II
Grønlund	2002	79	Ja	Nej	0,4 mg + 0,2 mg	Vaginalt	UL dag 8,14	Eksp.82% Med. 90%	II

MISSED ABORTION

Kliniske rekommandationer

- ⇒ Medicinsk behandling er relevant ved missed abortion og kan tilbydes som alternativ til evacuatio ved CRL op til 20mm. Alle andre tilfælde behandles kirurgisk med evacuatio uteri (a)
- ⇒ *Valget* mellem medicinsk behandling eller evacuatio uteri tages af kvinden efter grundig information om fordele og ulemper (b)
- ⇒ Missed abortion i 2.trimester behandles i henhold til guideline vedr. dette

Medicinsk behandling

- ⇒ Ved medicinsk behandling gives i ambulant regi/alternativt under få timers indlæggelse minimum 0,4-0,6mg misoprostol vaginalt i fornix posterior. Ved udebleven blødning efter 1 time gives yderligere 0,2-0,4 mg misoprostol vaginalt (dog maksimalt 0,8 mg i alt). Herefter udskrives patienten (også selv om der endnu ikke har været blødning) til ambulant kontrol af s-hCG og UL efter 1 uge (a+b)
- ⇒ Smertebehandlingen: Der kan gives NSAID-præparater, da de er uden indvirkning på den givne misoprostol (b).
- ⇒ Rhesusprofylakse til rhesus-negative kvinder (se appendix vedr. rhesusprofylakse)
- ⇒ Alle patienter kontrolleres med blodtype, vaginal UL og evt. s-hCG ved behandlingsstart (dag 1) samt 8 dage efter. Ved behov kontrolleres s-hCG og vaginal UL atter på 14. dagen (b)
- ⇒ Behandlingssucces defineres som:
 - fraværende gestationssæk og
 - midtlinieekko med AP-diameter <15mm
- ⇒ Såfremt disse succeskriterier ikke er opfyldt tilbydes patienten evacuatio uteri eller ny kontrol på 14. dagen efter patientens ønske. Hvis kriterierne fortsat ikke er opfyldt dag 14 foretages evacuatio uteri (b).

Missed abortion, primær kirurgisk behandling

- ⇒ Evacuatio uteri foretages efter samme principper som ved kirurgisk ab.prov. (se denne guideline).

Information ved Missed abortion

Grundig information til kvinden er helt afgørende for behandlingssucces ved medicinsk behandling. Kvinden bør informeres mundtligt samt medgives skriftlig information om den aktuelle behandling:

Før kvinden vælger mellem medicinsk og kirurgisk behandling, informeres hun om fordele og ulemper ved de to behandlingsformer:

- At man ved medicinsk behandling i modsætning til ved kirurgisk behandling undgår fuld bedøvelse, instrumentering af livmoderhulen, infektionsrisiko, faste og ventetid på kirurgi

- At blødningsvarigheden er ca. ti mod ca. syv dage ved udskrabning, og at der er ca. 80% chance for at undgå en udskrabning
- At ny graviditet kan forsøges, så snart kvinden er psykisk klar hertil
- At evt. p-pille behandling kan påbegyndes ved medicinsk behandling dagen efter stikpillerne er lagt op, ved kirurgisk behandling samme dag udskrabningen er udført
- At risiko for rhesusimmunisering hos rhesus-negative kvinder er nedsat i forhold til ved kirurgisk behandling
- At der ved kirurgisk behandling er 4-5% risiko for at livmoderen ikke er tømt, og indgrebet således skal gentages

Litteraturgennemgang for Missed abortion.

Hvilke patienter?

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser som angiver, hvilke kriterier patienterne skal vælges ud fra. De fleste undersøgelser vælger ud fra menostasi og angiver 13 ugers gestationsalder som øvre grænse, således uanset hvor stort det tilgrudede foster er (evidens 4). Andre går ud fra UL-mæssige fund: midtlinieekko ≤ 50 mm eller CRL < 20 mm (2,6,9,10,13,24,32,35,39)(evidens 1)

UL

Vedr. UL fund og diagnostik henvises til appendix om UL

S-hCG

Grønlund et al. finder at succesraten er størst (90%) ved s-hCG mellem 3000 og 20.000. (evidens 2a) Leladier finder ligeledes at manglende effekt af medicinsk behandling er korreleret til høj s-hCG.(evidens 1b). Der henvises til appendix vedr. hCG.

S-progesteron

Sven Nielsen og Grønlund finder ingen prædiktiv værdi af s-progesteron i forbindelse med medicinsk behandling eller diagnosen missed abortion, ud fra disse undersøgelser anbefales således ej heller anvendelse af s-progesteron som markør (evidens 1b +2a)

CA 125

Kan ikke anvendes som prediktor for outcome ved graviditet (37)(evidens 3)

Misoprostol

Da der ikke foreligger flere studier med *samme* dosis er den rekommanderede dosis på 0,4-0,6 mg fremkommet ved et gennemsnit, hvor succesraterne er taget i betragtning. (se Tabel 2, Missed abortion)

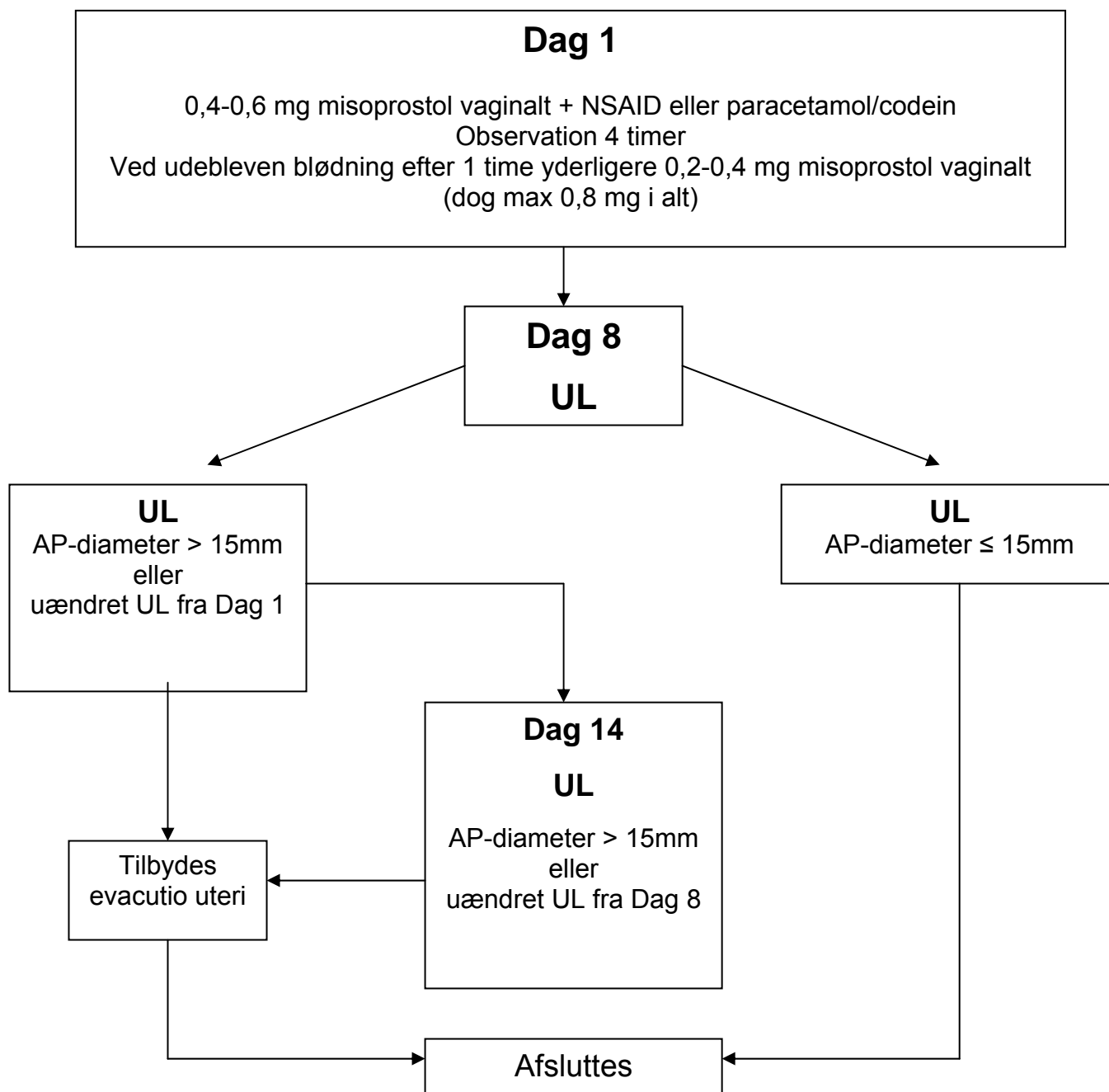
Mifepriston

Zalanyi vurderer at der ved missed abortion ikke findes indikation eller effekt af mifegyne, fordi progesteron er lav.(evidens 4)

Grønlund et al. finder, at der ikke er øget effekt, men derimod signifikant større risiko for behandlingskrævende blødning, når der gives mifegyne initialt efterfulgt af misoprostol (evidens 2a).

Missed abortion

Flow chart



Metotrexat

Autry finder ingen gevinst ved at bruge metotrexat som supplement til 0,8 mg misoprostol – dette formentlig betinget af den høje misoprostoldosis (evidens 3)

Smertebehandling

Creinin og Grønlund et al. viser at NSAID kan gives som analgetika (se appendix vedr. prostaglandin)

Evacuatio uteri

Grønlund et al. finder en succesrate efter primær evacuatio uteri hos kvinder med missed abortion på ca. 95%. Den gennemsnitlige blødningstid er en uge (evidens 2a)

Afventen

Der er enighed i litteraturen om, at kvinder med missed abortion ikke bør afvente spontan forløb. Således finder Jurkovic at kun 25% aborterer spontant efter op til 48 dages observation (evidens 3).

Opfølgning

Alle kvinder bør følges op med UL efter 1 uge (12,13, 35, 39) (evidens 2) Undersøgelser viser at kvinder generelt er mere tilfredse, hvis behandlingen opfølges med klinisk kontrol (23)

Succesrater

Forskelle i inklusionskriterier og succeskriterier samt den forskellige observationstid vanskeliggør sammenligning af den foreliggende litteratur (se Tabel 2)

Fremtidig fertilitet

Der foreligger ingen undersøgelser vedr. dette. Hvorvidt risikoen for gentaget missed abortion øges efter første gang er ikke meddelt i litteraturen.

Tabel 2 Missed Abortion

Studie	År	Antal ptt.	Mifepriston	Misoprostol	Adm. måde	Kontrol efter behandl.	Succes	RCT	Evidens
El-Refaey H	1992	60	600 mg	0,4 + evt 0,2 mg	p.o.	4 timer/14 dage	92%	nej	4
Lelaidier C	1993	46	600 mg.	-	p.o.	UL efter 5 dage	82%	ja	1b (dog lille n)
Nielsen S	1997	31	400 mg	0,4 mg	p.o.	UL efter 6 dage	52%	nej	4
Herabutya Y	1997	84	-	0,2 mg	vag	24 timer	83%	ja	1b
Creinin MD	1997	20	-	0,4 mg / 0,8 mg	p.o./ vag	24 timer / 14 dage	25% / 87,5%	ja	2 (lille n)
Zalanyi S	1998	25	-	0,2 mg	vag	10 timer	88%	nej	4
Jurkovic DJ	1998	221	-	-	-	48 dage	42%	nej	3
Ayres-de Campos D	2000	74	-	0,6 mg	vag	10-12 timer	56,8%	nej	4
McCreath WA	2001	44/51	-	0,6 mg / afventen	vag	48 timer	83%	nej	2
Demetroulis C	2001	80	-	0,8 mg	vag	10 timer / 10 dage	82,5%	ja	1a
Grønlund A	2002	44/73	600 mg/ -	0,4 mg / 0,4 mg	p.o-vag / vag	8 +14 dage	74% / 71%	nej	2
Wood SL	2002	25/25	-	0,8 mg x 1-2/ placebo	Vag.	1+2+7 dage	80%/ 16%	ja	1

Litteraturliste Spontan abort

1986:

1) John J. Laferla. Spontaneous Abortion. Clinics in Obstetrics and Gynecology 1986; 13; 1: 105-114

1993

2) Henshaw R C, Cooper K, El-Rafaey H, Smith N C, Templeton A A. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion BMJ 1993; 306: 894-5

3) Rulin M C, Bornstein S G, Campbell J D The reliability of ultrasonography in the management of spontaneous abortion, clinically thought to be complete: A prospective study. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 12-15

1995:

4) Chung T K H, Cheung L P, Leung T Y, Haines C J, Chang A M Z Misoprostol in the management of spontaneous abortion British Journal of Obstetrics and Gynecology 1995;102: 832-835

5) De Jonge E T M, Makin J D, Manefeldt E, De Wet G H, Pattinson R C. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage BMJ 1995; 311: 662

6) Kevin Forbes Management of first trimester spontaneous abortions BMJ 1995; 310: 1426

7) Nielsen S, Hahlin M Expectant management of first-trimester spontaneous abortion Lancet 1995; 345: 84-86

1996:

8) Kaplan B, Pardo J, Rabinerson D, Fish B, Neri A Future fertility following conservative management of complete abortion Human Reproduction 1996; 11; 1: 92-94

9) Nielsen S, Hahlin M, Møller A, Grandberg S Bereavement, grieving and psychological morbidity after first trimester spontaneous abortion: comparing expectant management with surgical evacuation Human Reproduction 1996;11(8): 1767-1770

10 (Nielsen S, Hahlin M, Odén A Using a logistic model to identify women with first-trimester spontaneous abortion suitable for expectant management British Journal of Obstetrics and Gynecology 1996; 103: 1230-1235

1997:

11) Chipchase J, James D Randomised trial of expectant versus surgical management of spontaneous miscarriage British Journal of Obstetrics and Gynecology 1997; 104: 840-841

12) Chung T, Leung P, Cheung LP, Heines C, Chang AM. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. Extending misoprostol treatment to a maximum of 48 hours can further improve evacuation of retained products of conception in spontaneous abortion Acta Obstet Gynaecol Scand 1997 Mar;76(3):248-51

13) Johnson N, Priestnall M, Marsay T, Ballard P, Watters J A randomized trial evaluating pain and bleeding after first trimester miscarriage treated surgically or medically European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 1997; 72: 213-215

1998:

14) Ballagh S A , Harris H A, Demasio K Is curettage needed for uncomplicated incomplete spontaneous abortion? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1279-82

15) Cetin A, Cetin M Diagnostic and Therapeutic Decision-Making With Transvaginal Sonography for First Trimester Spontaneous Abortion, Clinically Thought To Be Incomplete or Complete Contraception 1998; 57: 393-397

16) Wiebe E, Janssen P Management of Spontaneous Abortion in Family Practice and Hospitals *Fam Med* 1998; 30(4): 293-6

1999:

17) Chung TK, Lee dt, Cheung LP, Heines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril* 1999 Jun;71(6):1054-59

18) Geyman J P, Oliver L M, Sullivan S D Expectant, medical or Surgical Treatment of Spontaneous Abortion in First Trimester of Pregnancy? A Pooled Quantitative Literature Evaluation *J Am Board Fam Pract* 1999; 12: 55-64.

19) Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J Randomised trial comparing expectant with medical management for first trimester miscarriages *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999;106: 804-7

20) Schwarzler P, Holden D, Nielsen S, Hahlin M, Sladkevicius P, Bourne T H The conservative management of first trimester miscarriages and the use of colour Doppler sonography for patient selection *Human Reproduction* 1999; 14(5): 1341-45

2001:

21) Clevin L, Munk T, Rask Hansen T Spontan abort medicinsk versus kirurgisk behandling *Ugeskr Læger* 2001; 163: 2136-39

22) Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin A A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure *Human Reproduction* 2001; 16(2): 365-369

23) Pandian Z, Ashok P, Templeton A The treatment of incomplete miscarriage with oral misoprostol *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;108: 213-214

24) Pang MW, Lee TS, Chung TKH Incomplete miscarriage: a randomized controlled trial comparing oral with vaginal misoprostol for medical evacuation. *Human Reproduction* 2001; 16 (11):2283-2287

2002

25) Grønlund L, Grønlund AL, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidgaard Ø Spontaneous abortion. Expectant management, medical treatment with misoprostol or surgical evacuation. *Acta Obstet Gynecol* 2002;81,8:781-2

Litteraturliste Missed abortion

1980

1. Ekman G, Forman A, Ulmsten U, Wingerup L. Termination of pregnancy in patients with missed abortion and intrauterine dead fetuses by a single intracervical application of prostaglandin E2 in viscous gel. *Zentralbl Gynakol* 1980;102:219-20

1983

2. Christensen NJ, Bygdeman M. The use of prostaglandins for termination of abnormal pregnancy. *Acta Obstet Gynaecol Scand Suppl* 1983;113:153-7

1986

3. Stubblefield PG. Surgical techniques of uterine evacuation in first- and second trimester abortion. *Clin Obstet Gynaecol* 1986 Mar;13:53-70

1988

4. Ferrazzi E, Brambati B, Lanzani A, Oldrini A, Stripparo L, Gueneri S, Makowski EL. The yolk sac in early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:137-42

1991

5. Grall F, Sylvestre L. Use of mifepristone (RU 486) in pregnancy (excluding abortion on demand). The first clinical trials. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991 20:987-94

1992

6. El-Rafaey H, Hiinshaw K. Medical management of missed abortion and anembryonic pregnancy. *BMJ* 1992;305:1399

1993

7. Leladier C, Baton.Saint.Mleux C, Fernandez H. Mifepristone (RU 486) induces embryo expulsion in first trimester non-developing pregnancies: a prospective randomised trial. *Hum Reproduction*, 1993; 8: 492-95

1995

8. Lea RG, Underwood J, Flanders KC, Hirte H, Banwatt D, Finotto S, Ohno I, Daya S, Harley C, Michel M, et al. A subset of patients with recurrent spontaneous abortion is deficient in transforming growth factor beta-2-producing "suppressor cells" in uterine tissue near the placental attachment site. *Am J Reprod Immunol* 1995; 34: 52-64

1996

9. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L, Nicolaidis KH. The prevalence of non-viable pregnancy at 10-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7:170-3
10. Alcazar JL, Laparte C, Lopez-Garcia G. Corpus luteum blood flow in abnormal early pregnancy. *J Ultrasound Med* 1996;15: 645-9
11. Haberal A, Celikkanat H, Batioglu S. Oral misoprostol use in early complicated pregnancy. *Adv Contracept* 1996; 12: 139-43

1997

12. Herabutya Y, O-Prasertsawat P. Misoprostol in the management of missed abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 ;56: 263-6

13. Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen JJ. Unsuccessful treatment of missed abortion with a combination of an antiprogesterone and a prostaglandin E1 analogue. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104: 1094-6
14. Creinin MD, Moyer R, Guido R. Misoprostol for medical evacuation of early pregnancy failure. *Obstet Gynaecol*;1997;89:768-72
15. Eng NS, Guan AC. Comparative study of intravaginal misoprostol with gemeprost as an abortifacient in second trimester missed abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 331-4.

1998

16. El-Refaey H, Tempelton A. Unsuccessful treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 567-8
17. Nikcevic AV, Kuczmierczyk AR, Nicolaidis KH. Personal coping resources, responsibility, anxiety and depression after early pregnancy loss. *Psychosom Obstet Gynaecol* 1998; 19: 145-54.
18. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1026-8.
19. Wakabayashi M, Tretiak M, Kosasa T, Sharma S, Aeby T, Kamemoto L, Diniega L. Intravaginal misoprostol for medical evacuation of first trimester missed abortion. *Prim Care Update Ob/Gyns* 1998 Jul;1;5(4):176-
20. Jurkovic D, Ross JA, Nicolaidis KH. Expectant management of missed miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 670-1
21. Hemminki E. Treatment of miscarriage: current practice and rationale. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 247-53.
22. Jurkovic D. Modern management of miscarriage: is there a place for non-surgical treatment? *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1998; 11: 161-3
23. Nikcevic AV, Tunkel SA, Nicolaidis KH. Psychological outcomes following missed abortions and provision of follow-up care. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1998; 11: 123-8
24. Kurjak A, Kupesic S. Parallel Doppler assessment of yolk sac and intervillous circulation in normal pregnancy and missed abortion. *Placenta* 1998; 19: 619-23
25. Yin CS, Chen WH, Wei RY, Chan CC. Transcervical embryoscopic diagnosis of conjoined twins in a ten-week missed abortion. *Prenat Diagn* 1998; 18: 626-8.
26. Kurjak A, Kupesic S, Hafner T, Latin V, Kos M, Harris RD. Intervillous blood flow in patients with missed abortion. *Croat Med J* 1998; 39: 41-4.

1999

27. Jauniaux E. Parallel Doppler assessment yolk sac and intervillous circulation in normal pregnancy and missed abortion. *Placenta* 1999; 20: 609-11.
28. Sam C, Hamid MA, Swan N. Pyometra associated with retained products of conception. *Obstet Gynaecol* 1999; 93: 840.
29. Autry A, Jacobson G, Sandhu R, Isbill K. Medical management of non-viable early first trimester pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 13-13
30. Yamamoto T, Takahashi Y, Kase N, Mori H. Role of decidual natural killer (NK) cells in patients with missed abortion: differences between cases with normal and abnormal chromosome. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 449-52

2000

31. Halperin R, Hadas E, Bukovsky I, Schneider D. Placental levels of human decidua-associated protein 200 in normal pregnancy and missed abortion. *Gynaecol Obstet Invest* 2000; 49: 77-9
32. Ayres-de-Campos D, Teixeira-da-Silva J, Campos I, Patricio B. Vaginal misoprostol in the management of first-trimester missed abortions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 71: 53-7

2001

33. Hoesli IM, Walter-Göbel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 2001; 100: 106-9.
34. Mitchell D, Creinin MD, Schwartz JL, Guido RS, Pymar HC. Early pregnancy failure--current management concepts. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 105-13
35. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2001; 16: 365-9
36. McCreath WA, Kang J, Martin JR, Diro M, Gilles JM. The efficacy of a 600 microgram misoprostol regimen for the evacuation of missed abortions. *Obstet Gynecol* 2001; (4 Suppl 1): S67-S68
37. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach H, Kurbacher CM, Mallmann P, Romer T. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001; 97: 168-73

2002

38. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomised clinical trial. *Obstet Gynecol* 2002 Apr;99(4):563-6
39. Grønlund A, Grønlund L, Clevin L, Andersen B, Palmgren N, Lidgaard Ø. Management of missed abortion: Comparison of medical treatment with either mifepristone + misoprostol or misoprostol alone with surgical evacuation. *Acta Obst et Gyn* 2002; in press.