

Umetna prekinitev nosečnosti z zdravili do 10. tedna nosečnosti

Seminar za specializante ginekologije in porodništva

16. 10. 2024

Specializantka: Urša Benčina, dr. med.

Mentorica: prof. dr. Bojana Pinter, dr. med.

Somentorica: Tina Kunič Pirš, dr. med.

Izvleček

V Sloveniji je svobodno odločanje o rojstvu svojih otrok ustavna pravica, kar vključuje tudi pravico do umetne prekinitve nosečnosti (UPN). Do desetega tedna nosečnosti se opravi na zahtevo ženske. V Sloveniji med bolnišnicami obstajajo razlike v protokolih za UPN z zdravili, kar vpliva na dostopnost in kakovost oskrbe. Namen seminarja je predstaviti celovito oskrbo v primeru UPN z zdravili in predlagati poenotenje protokola.

Seznanjanje naj vsebuje metode UPN, potek, možne zaplete in pogovor o kontracepciji. Svetovanje je vedno neobvezno. Tako seznanjanje kot tudi svetovanje morata biti spoštljiva in brez obsojanja. Postopek UPN se začne s pregledom pri izbranem osebnem ginekologu. V Sloveniji je dostopnost do ultrazvočnega pregleda dobra in ne omejuje dostopnosti do UPN. Kljub temu ultrazvočni pregled v primeru zelo zgodnje UPN z zdravili (VEMA – angl. very early medical abortion) ni potreben.

Za UPN z zdravili peroralni aplikaciji 200 mg mifepristona, po 24 – 48 urah sledi aplikacija 800 µg mizoprostola. Dodaten odmerek 400 µg mizoprostola je možen, vendar ne nujen. UPN z zdravili lahko ženska varno opravi v bolnišničnem okolju, ali v domačem okolju z ustrezno podporo telemedicine. VEMA je UPN z zdravili predno je nosečnost vidna ultrazvočno. V tem primeru z meritvami hCG potrdimo uspešnost prekinitve in izključimo zunajmaternično nosečnost. Resni zapleti, kot je potreba po transfuziji, okužba in neuspela UPN so redki. Izbrani osebni ginekolog na kontrolnem pregledu potrdi uspešnost UPN.

V Sloveniji je področje UPN dobro zakonsko urejeno, na nas pa je, da je UPN učinkovita, dostopna, sprejemljiva, osredotočena na žensko, pravična in varna tudi v praksi.

Abstract

In Slovenia, the freedom to decide on the birth of one's children is a constitutional right, which includes the right to abortion. Until the tenth week of pregnancy, it is performed at the request of the woman. In Slovenia, there are differences in protocols for medical abortion, which affects accessibility and quality of care. The aim of the seminar is to present comprehensive care in the case of medical abortion and to propose a unified protocol.

Abortion-related information should include available options for abortion methods, description of the procedure, possible complications, and a discussion about contraception

methods. Counseling is always optional. Both education and counseling must be respectful and non-judgmental. The abortion procedure begins with an examination by the personal gynecologist. In Slovenia, access to ultrasound examination is good and does not limit the availability of abortion. Nevertheless, an ultrasound examination is not necessary in the case of very early medical abortion (VEMA).

For medical abortion, 200 mg of mifepristone is administered orally, followed by 800 µg of misoprostol after 24 – 48 hours. An additional dose of 400 µg of misoprostol is optional. Medical abortion can be safely performed in a hospital setting or at home with appropriate telemedicine support. VEMA is medical abortion before the pregnancy is visible on ultrasound. In this case, measurements of hCG confirm the success of the termination and exclude an ectopic pregnancy. Serious complications, such as the need for a transfusion, infection, and failed abortion, are rare. The personal gynecologist confirms the success of the abortion during the follow-up examination.

In Slovenia, the area of abortion is well regulated by law, and it is up to us to ensure that abortion is effective, accessible, acceptable, woman-centered, equitable, and safe in practice.

Ključne besede: mifepriston, mizoprostol, dostopnost, telemedicina, VEMA

Key words: mifepristone, misoprostol, accessibility, telemedicine, VEMA

1 Uvod

V Sloveniji je svobodno odločanje o rojstvu svojih otrok ustavna pravica(1). Opredeljuje jo Zakon o zdravstvenih ukrepih pri uresničevanju pravice do svobodnega odločanja o rojstvu otrok (ZZUUP). Med zdravstvene ukrepe, s katerimi se po tem zakonu uravnava rojstvo otrok, spada tudi umetna prekinitve nosečnosti (UPN). Če nosečnost ne traja več kot deset tednov, se opravi na zahtevo ženske(2).

Stopnja dovoljene splavnosti (razmerje med številom dovoljenih splavov in številom žensk v rodni dobi (15–49 let), pomnoženo s 1000) je v obdobju od 1997 do 2022 upadla z 18,8/1.000 leta 1997 na 7,1/1.000 leta 2022. Razmerje med številom dovoljenih splavov in številom živorojenih otrok je v Sloveniji ugodnejše od povprečja v EU. V letu 2022 je bilo dovoljenih splavov do 10. tedna nosečnosti (t.n.) 2.760, kar predstavlja 92,1 % vseh dovoljenih splavov. Dovoljeni splavi so vse umetne prekinitve nosečnosti (UPN) do 10. t.n. (na zahtevo ženske) oziroma kasneje z dovoljenjem Komisije za umetno prekinitve nosečnosti, pa tudi vse umetne prekinitve nosečnosti plodov (lažjih od 500 gramov) zaradi prenatalno ugotovljenih težjih nepravilnosti ploda ali zaradi ogroženosti zdravja in življenja nosečnice(3,4).

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) v svojih smernicah Abortion care guideline iz leta 2022 poudarja kakovost zagotavljanja celovite oskrbe v zvezi z UPN. Ta zajema učinkovitost metode, ekonomsko učinkovitost, dostopnost, sprejemljivost, osredotočenost na žensko, pravičnost in varnost(5).

Nedostopnost varne UPN in stigma povezana z UPN, ogrožata fizično in mentalno zdravje žensk. Umrljivost zaradi varne UPN je majhna ($<1/100\ 000$ v primerjavi z umrljivostjo pri nevarnih UPN, ki znaša $>200/100\ 000$). Dokazi kažejo, da omejevanje dostopa do UPN ne zmanjša števila UPN, vpliva pa na to, ali so UPN varne in dostojanstvene. Delež nevarnih UPN je bistveno večji v državah z visoko restriktivno zakonodajo(6). Zaradi omejevanja dostopa do varne UPN je globalno 45 % vseh UPN nevarnih. Nevarne UPN ostajajo katastrofalen javnozdravstveni problem, saj so v svetovnem merilu vzrok za 13 % maternalne umrljivost in sto tisoče preživelih, ki imajo dolgoročne posledice kot so neplodnost in kronična bolečina(6,7).

Pravica do svobodnega odločanja vključno z dostopno varno UPN je osnovna in nesporna človekova pravica. Varna UPN je ključni del spolnega in reproduktivnega zdravja ter pravic žensk in deklet, na kar opozarjajo tudi združenja SZO, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) in International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Varna UPN je nujna zdravstvena oskrba(6,8,9).

Kakovost oskrbe, predvsem dostopnost, mora biti zagotovljena tudi med izrednimi situacijami, kot je bila pandemija Covid-a. Tako SZO za povečanje kakovosti oskrbe, predvsem v smislu dostopnosti, zasebnosti, prikladnosti ter sprejemljivosti za žensko brez zmanjšanja varnosti in učinkovitosti, predlaga, da lahko vsaj del ali pa ves postopek prekinitve nosečnosti do 12. t.n. ženska opravi sama doma(5).

Medtem ko ima nekaj slovenskih bolnišnic že dolgoletno prakso z omogočanjem UPN z zdravili v domačem okolju, so se druge bolnišnice za to možnost odločile med epidemijo Covid-a zaradi zgoraj navedenih prednosti. Kljub prednostim pa UPN z zdravili v domačem okolju ni omogočen v vseh bolnišnicah, prav tako se med bolnišnicami razlikujejo protokoli odmerjanja zdravil (10). S tem je kakovost oskrbe v zvezi z UPN manjša, saj je odvisna od lokacije prebivališča žensk.

Namen seminarja je predstaviti celovito oskrbo v primeru UPN z zdravili in predlagati poenotenje protokola za UPN z zdravili.

2 Seznanjanje in svetovanje

ZZUUP v 30. členu nalaga zdravstvenim delavcem, zdravstvenim organizacijam in socialnim delavcem, da seznanjajo ženske s postopkom, potekom in posledicami umetne prekinitve nosečnosti ter z metodami in sredstvi za preprečevanje nosečnosti(2).

Kot bistveni del kakovostne oskrbe seznanjanje in svetovanje prepoznava tudi SZO v Abortion care guideline:

Zagotoviti je potrebno znanstveno točne in lahko razumljive informacije za vse ženske ter nedirektivno prostovoljno svetovanje za vse, ki ga zahtevajo. Poleg tega bi morale biti vsem zagotovljene vse potrebne informacije za sprejemanje odločitve glede uporabe kontracepcije.

Seznanjanje naj vključuje naslednje informacije:

- Razpoložljive možnosti metod UPN (kirurška UPN, UPN z zdravili, možnost UPN v domačem okolju), tveganja/ koristi in obvladovanja bolečine.
- Omogočiti je potrebno informirano soglasje, ki mora biti dano brez prisile.
- Razložimo, kaj se bo dogajalo med postopkom (katera zdravila, testi, protibolečinska sredstva...), kaj lahko pričakuje (bolečine, krvavitev, neželeni učinki zdravil...) in koliko časa naj bi trajal postopek.
- Kaj lahko pričakuje med okrevanjem in kdaj se lahko ponovno začnejo normalne aktivnosti, vključno s spolnimi odnosi.
- Prepoznavanje morebitnih zapletov, ki zahtevajo predčasno kontrolo: simptomi nadaljevanja nosečnosti, dolgotrajna močna krvavitev ali vročina.
- Kdaj in kam naj pride na kontrolni pregled, možnosti kontracepcije(5).

Nekatere posameznice si želijo svetovanja pred ali po UPN. Svetovanje ni zgolj zagotavljanje informacij. Oseba prostovoljno prejme podporo, informacije in nedirektivno usmerjanje od usposobljene osebe, v okolju, ki je primerno za odprto deljenje misli, občutkov in osebnih izkušenj. Svetovanje naj nudijo osebe s specializiranim usposabljanjem, npr. socialni delavci (5). Svetovanje je vedno neobvezno, tako je tudi po našem zakonu (ZZUUP)(2). To ni seznanjanje, ki je za strokovno izvedeno obravnavo nujno, kot je opisano v prejšnjem odstavku. Za svetovanje se ženska lahko sama odloči ali pa ne. Če bi bilo svetovanje obvezno, to ne bi bilo pravo svetovanje, ampak supervizija – nadzor nad žensko. Tega v našem zakonu ni in prav je tako (2).

Tako seznanjanje kot tudi svetovanje morata biti spoštljiva in brez obsojanja. Predstavimo vse ustrezne možnosti prilagojene potrebam posameznika, pri čemer se izogibamo vsiljevanju osebnih vrednot in prepričanj (5).

Na Ginekološki kliniki UKC Ljubljana ženske, ki želijo UPN do 10. t. n., pridejo v stik s socialno službo pred postopkom. Socialne delavke nudijo osnovne informacije o postopku, o možnostih kontracepcije, žensko naročijo na postopek in z njo izpolnijo del potrebne dokumentacije ter Zahtevo za UPN. V tem času je na voljo tudi svetovanje, ki pa ni obvezno (11).

3 Postopek

3.1 Pregled

ZZUUP v 24. členu predvidi, da ženska, pri kateri nosečnost ne traja več kot deset tednov, vloži zahtevo za umetno prekinitev nosečnosti skupaj z izvidom o trajanju nosečnosti in z drugimi medicinskimi izvidi zdravstveni organizaciji, ki opravlja umetno prekinitev nosečnosti (2). V ta namen v Sloveniji ženska z željo po UPN obišče izbranega osebnega ginekologa, ki na podlagi zadnje menstruacije in ultrazvočnih meritev določi trajanje nosečnosti. Za opravljanje UPN na zahtevo ženske ob tem pregledu amenoreja ne sme trajati več kot 10 tednov in 0/7, oziroma mora biti razdalja teme trtica taka, da ustreza višini nosečnosti največ 10 t. 0/7. V primeru, da

ženska zahteva UPN ob trajanju amenoreje npr. 11 tednov in razdalja teme trtica ustreza višini nosečnosti 9 t. 4/7, lahko opravi UPN brez odobritve Komisije za UPN. V primeru, da ženska zahteva UPN ob trajanju amenoreje npr. 9 t. 4/7 in razdalja teme trtica ustreza višini nosečnosti 10 t. 2/7, mora UPN odobriti Komisija. V primeru, da je ob izdaji napotnice za UPN določena višina nosečnosti npr. 9 t. 3/7 in ženska pride v sekundarno ustanovo pri višini nosečnosti 10 tednov dva dni za UPN ni potrebna odobritev Komisije.

SZO odsvetuje nepotrebne ultrazvočne preglede pred UPN predvsem zato, da se ne zmanjša dostopnost oz. UZ preiskava ni nujno potrebna. Datiranje nosečnosti naj bi se opravilo na podlagi zadnje menstruacije. V primeru, da je le-ta nezanesljiva, predlaga abdominalni ali bimanualni ginekološki pregled ali ultrazvočno oceno. Ultrazvočni pregled za izključitev zunajmaternične nosečnosti pred UPN z zdravili ni potreben (5).

Glede na Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) in American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) so rutinski ultrazvoki pred UPN nepotrebni. Ultrazvočni pregled naj bi se opravilo, če je datiranje glede na zadnjo menstruacijo nezanesljivo ali če je postavljen sum na zunajmaternično nosečnost (12,13). Po Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) priporočilih lahko trajanje nosečnosti v primeru nedostopnosti ultrazvoka ugotovimo na podlagi zadnje menstruacije in ginekološkega pregleda. Ultrazvok je potreben, če ostaja višina nosečnosti nezanesljiva ali če obstaja sum na zunajmaternično nosečnost ali če ima ženska dejavnike tveganja za zunajmaternično nosečnost (14). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) dopušča možnost prekinitve nosečnosti predno je ultrazvočno vidna (15).

V Sloveniji je dostopnost do ultrazvočnega pregleda dobra in ne omejuje dostopnosti do UPN. Kljub temu ultrazvočni pregled v primeru zelo zgodnje UPN z zdravili (VEMA – angl. very early medical abortion) ni potreben. Gre za UPN z zdravili, če je višina nosečnosti manj kot 32 dni, hCG manj kot 1500 mIE/mL in ultrazvočno ni vidne znotrajmaternične nosečnosti (16). Takšna situacija bi lahko pri nas nastopila v primeru, da bi ženska zaradi drugih razlogov težje opravila UPN čez en teden ali dva, ko bi šele bila z ultrazvokom nosečnost potrjena. Tako pa lahko opravi UPN takoj ob biokemični nosečnosti. Priporočila glede UZ so pomembna za nas tudi glede morebitnega razvoja telemedicine, ko se zdravila predpišejo na daljavo in dvignejo v lekarni, UPN pa opravi doma.

3.2 Kontraindikacije

Kontraindikacije za umetno prekinitev nosečnosti z zdravili so:

- zunajmaternična nosečnost ali sum nanjo,
- prejšnje alergijske reakcije na mifepriston ali mizoprostol,
- huda astma, neobvladljiva z zdravili. Mifepristona se ne sme uporabljati, saj obstaja teoretično tveganje za poslabšanje osnovnega stanja. Lahko bi po presoji uporabili le mizoprostol, ki je šibek bronhodilatator.

- kronična odpoved nadledvične žleze. Mifepristona se ne sme uporabljati, saj obstaja teoretično tveganje za poslabšanje osnovnega stanja. Po presoji se lahko uporabi mizoprostol v monoterapiji.
- dedna porfirija. Mifepristona se ne sme uporabljati, saj obstaja teoretično tveganje za poslabšanje osnovnega stanja. Po presoji se lahko uporabi mizoprostol v monoterapiji (5).

Previdnost in načrtovanje oskrbe se svetuje za tiste:

- na dolgotrajni steroidni terapiji. Mifepriston je antagonist receptorjev za glukokortikoide in lahko zavira delovanje steroidne terapije ter poslabša osnovno stanje. Morda so potrebne prilagoditve odmerkov kortikosteroidov.
- na antikoagulantni terapiji
- z motnjami strjevanja krvi. Smiselna je hospitalizacija med postopkom (12).
- s simptomatsko anemijo. Pred postopkom je potrebno preveriti vrednost hemoglobina pri ženskah z znano anemijo in presoditi, ali je potreba hospitalizacija med postopkom. Raziskav o varnosti UPN z zdravili pri anemiji z vrednostmi hemoglobina pod 95 g/ L ni. Čeprav je stopnja transfuzij pri UPN z zdravili nizka (manj kot 0,1 %), je večja kot pri kirurški UPN (0,01 %) (13).
- maternični vložek je potrebno odstraniti pred UPN z zdravili. Če to ni mogoče, je potrebno potrditi, da je med postopkom izpadel, npr. z rentgenskim slikanjem trebuha (12).
- Potrebna je individualna obravnava v primeru resnih sistemskih bolezni, kot so bolezni jeter, srca, odpoved ledvic, epilepsija (17).

Posebne okoliščine:

- Večplodna nosečnost ni kontraindikacija za UPN z zdravili. Uporablja se enak protokol kot pri enoplodni nosečnosti (12).
- Pri molarni nosečnosti je metoda izbora kirurška prekinitev nosečnosti. Opravi se histopatološka preiskava pridobljenega tkiva (18).
- Stanje po carskem rezu je povezano z večjo verjetnostjo rupture maternice ob UPN z zdravili v drugem tromesečju. Kljub temu ženske, ki so imele v preteklosti carski rez pri RCOG, ACOG in SOGC niso omenjene v skupini, pri kateri bi bila potrebna večja previdnost. V preglednem članku Goyala iz leta 2009, ki ga citirata SZO in RCOG je pogostost rupture maternice ob UPN z zdravili v drugem tromesečju po predhodnem carskem rezu 0,26 %, brez predhodnega carskega reza pa 0,04 % (19). Podatkov za prvo tromesečje ni.
- Dojenje med UPN z zdravili ob uporabi mifepristona in mizoprostola je varno. Nivo mifepristona in mizoprostola v materinem mleku je tako nizek, da ni klinično pomemben. Ni podatkov o vplivu teh dveh zdravil na dojenje ali dojenega otroka,

zato naj se dojenje med postopkom nadaljuje brez prekinitev (20–22). National Health Service Velike Britanije (NHS) kljub temu predlaga spremljanje otroka, saj bi teoretično lahko razvil slabost, bruhanje ali bi imel slabši apetit (23). V povzetku značilnosti izdelka (SMPC, *Summary of product characteristics*) zdravila Topogyne (mizoprostol) je navedeno, da se mifepriston in mizoprostol lahko teoretično izločata v materino mleko, vendar podatkov o tem ni na voljo. V SMPC je zato zapisano, da se morajo ženske med uporabo mifepristona in mizoprostola ter mizoprostola samega izogibati dojenju (24).

- Starost, sladkorna bolezen, boleznj ščitnice, debelost, kajenje, malformacija maternice in prejšnje operacije materničnega vratu niso kontraindikacije za UPN z zdravili (20).

3.3 Protokol

Združenja SZO, NICE, ACOG, RCOG in SOGC za UPN z zdravili do 10. t.n. svetujejo uporabo mifepristona v kombinaciji z mizoprostolom (5,13,15,17). SZO svetuje enak protokol za UPN z zdravili do 12. tedna nosečnosti. SZO svetuje tudi protokol samo z mizoprostolom, to je uporabno predvsem za države, kjer mifepriston ni dosegljiv (5). Odmerki, razmak med njimi in načini aplikacije so povzeti v *Tabeli 1*.

Sintetični steroid mifepriston deluje kot kompetitivni antagonist progesterona na receptorjih v endometriju. Povzroči strukturne spremembe decidualnih kapilar, vaskularna poškodba pa vodi v nekrozo in degeneracijo endometrija. Tako prepreči ugneždenje oplojenega jajčeca oziroma nadaljnji razvoj zarodka. Vodi v povečano krčljivost maternice 24 do 36 ur po odmerjanju. Poveča tudi občutljivost miometrija na eksogene prostaglandine. Zdravilo se zaužije peroralno (20,25,26).

Sintetični analog prostaglandina E1 mizoprostol povzroči krčenje maternice in izločitev nosečnosti. Poleg tega povzroči tudi mehčanje in dilatacijo materničnega vratu. Mizoprostol, ki so ga razvili leta 1973, je bil dolgo registriran le za zdravljenje peptičnih razjed želodca (25,26).

Namesto mifepristona, npr. če ni na voljo, SZO dopušča tudi uporabo letrozola, ki je inhibitor aromataze. Njegov mehanizem delovanja vključuje nižanje ravni estrogena, kar vpliva na koncentracijo progesteronskih receptorjev in posledično vodi do splava. Uporaba letrozola v kombinaciji z mizoprostolom je bolj učinkovita kot uporaba mizoprostola samega. V študiji Lee iz leta 2011, kjer so uporabili enak protokol kot ga svetuje SZO, je bila uspešnost letrozola v kombinaciji z 800 mcg mizoprostola 86,9 %, mizoprostol sam pa je bil uspešen v 72,6 % (27). Ker se letrozol uporablja pri zdravljenju neplodnosti in zdravljenju raka, je v nekaterih delih sveta bolj dostopen kot mifepriston. Poleg tega nizka cena letrozola prispeva k temu, da je ta metoda primerna alternativa za UPN z zdravili. Zdravilo se zaužije peroralno (5).

Protokol UPN z zdravili, ki ga uporabljamo na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana, je v skladu s smernicami WHO in zgoraj naštetih združenj, ki sledijo tem smernicam. Peroralni aplikaciji 200 mg mifepristona, po 36 – 48 urah sledi aplikacija 800 µg mizoprostola vaginalno in po treh urah še 400 µg mizoprostola bukalno.

Tabela 1: Protokoli različnih zdravstvenih organizacij (5,12,13,17,22)

		Interval med zdravili	Mizoprostol	
SZO	Mifepriston	24 – 48 ur	800 µg	Vaginalno bukalno sublingvalno
	/		800 µg	
Alternativni protokol	Letrozol 10 mg/ dan 3 dni	24 ur	800 µg	
BPAS	Mifepriston	24 – 48 ur	800 µg + 400 µg p.p.	Vaginalno
RCOG	Mifepriston	24 – 48 ur	800 µg + 400 µg p.p.	Vaginalno
Alternativni protokol	/		800 µg + 400 µg	bukalno sublingvalno
ACOG	Mifepriston	24 – 48 ur	800 µg	Vaginalno
Alternativni protokol	/		800 µg + 400 µg na 3 ure, največ 3 odmerki	bukalno sublingvalno
SOGC	Mifepriston	24 – 48 ur	800 µg + 400 µg p.p. čez 24 ur (< 9 t.n.)	Vaginalno
	Mifepriston	24 – 48 ur	800 µg + 400 µg p.p. čez 4 ure (> 9 t.n.)	bukalno
KOR UKC LJ	Mifepriston	36 – 48 ur	800 µg + 400 µg	Vaginalno +

Legenda: SZO, Svetovna zdravstvena organizacija; BPAS, British Pregnancy Advisory Service; RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; KOR UKC LJ, Klinični oddelek za reprodukcijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana; p.p., po potrebi; t.n., tedni nosečnosti

Učinkovitost postopka je razvidna iz *Tabele 2*. Če se mifepriston in mizoprostol vzameta istočasno, se učinkovitost zmanjša (21). Način aplikacije mizoprostola nima večjega vpliva na učinkovitost, le pri peroralni aplikaciji je učinkovitost manjša (13). Razlika med načini aplikacije je predvsem v pogostosti neželenih učinkov (glej 3.8 Zapleti in neželeni učinki). Če si mizoprostol aplicirajo bukalno ali sublingvalno, je potrebno tablete zadržati v ustih 20 – 30 minut in jih potem pogoltniti. V ustih lahko pustijo neprijeten priokus (28).

Uspešnost se zmanjšuje z višino nosečnosti, zato RCOG in SOGC v svojih priporočilih svetujeta dodatno aplikacijo 400 µg mizoprostola nad 9. t.n. (12,17) Ob dodatnem odmerku uspešnost naraste do 99 % (29).

Postopek, ki vsebuje le aplikacijo mizoprostola, RCOG in ACOG ponujata kot alternativno metodo, če ni možen dostop do mifepristona, saj je tudi pri vsaj treh odmerkih mizoprostola 11 % neuspešnih prekinitev (12,13,30).

Tabela 2: Uspešnost UPN z zdravili; 200 mg mifepriston in mizoprostol glede na tedne nosečnosti (13)

Administracija mizoprostola	Interval med zdravili	Višina nosečnosti			
		≤ 49 dni	50 - 56 dni	57 - 63 dni	64 - 70 dni
400 µg sublingvalno	24 - 48 ur	95,4 %	ni podatka	94,8 %	91,9 %
800 µg bukalno	24 - 48 ur	98,1 %	96,8 %	94,7 %	92,7 %
800 µg vaginalno	24 - 72 ur	98,3 - 99,7 %	95,3 - 98,6 %	95,1 - 98,3 %	94,9 %
800 µg vaginalno	6 - 8 ur	97,1 %	94,2 %	95,2 %	ni podatka
800 µg vaginalno	0 - 0,25 ur	95,5 - 95,7 %	93,7 - 94,3 %	91,6 - 95,3 %	ni podatka

3.4 Protibolečinska terapija

Večina žensk, ki opravi UPN z zdravili, med postopkom občuti bolečine. Večinoma jih opisujejo kot močnejše menstruacijske bolečine, nekatere kot začetne popadke. Bolečina pri večini žensk v postopku UPN z zdravili traja še 24 ur po aplikaciji mizoprostola, bolečina je vsak dan milejša in lahko traja do enega tedna po UPN. Najhujša bolečina se pojavi približno 2,5 – 4 ure po uporabi mizoprostola in traja približno 1 uro (13,22,31). Občutenje bolečine je zelo individualno. Običajno je bolečina hujša in traja dlje pri višji nosečnosti. Hujše bolečine običajno občutijo mlajše ženske, ki še niso rodile in imajo boleče menstruacije. Več bolečin imajo anksiozne in prestrašene ženske (13,28,32).

Ibuprofen je bolj učinkovit pri zmanjševanju bolečin, povezanih z UPN z zdravili, kot paracetamol (13). V primeru alergije na nesteroidna protivnetna zdravila je paracetamol primeren za lajšanje bolečin (5). Ibuprofen, ki se daje profilaktično ob administraciji mizoprostola, ni bistveno bolj zmanjšal bolečin v primerjavi z ibuprofenom, ki se jemlje po potrebi, vendar se priporoča preventivno jemanje (33,34). Nesteroidna protivnetna zdravila ne nasprotujejo delovanju mizoprostola in ne vplivajo na uspešnost UPN z zdravili. Opioidi ne zmanjšajo moči in trajanja bolečine pri UPN z zdravili do 10. t.n (13). Tramadol se lahko uporabi le kot druga linija protibolečinskih zdravil (33).

Zdravstvene organizacije za lajšanje bolečine svetujejo uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil, npr. ibuprofen 400 – 800 mg. RCOG in SZO poleg tega svetujeta, da žensko pomirimo, ji povemo, da lahko pričakuje bolečine, ki so podobne menstruacijskim, vendar hujše, in da prejme navodila, kdaj in koliko protibolečinskih zdravil naj vzame. Navodila naj bodo tudi pisna

(5,21). RCOG svetuje podporo bližnje osebe, če jo ženska želi, in gretje bolečega področja (12). SZO kot primerno dodatno zdravljenje ocenjuje tudi terapijo s sedativi oziroma anksiolitiki, npr. diazepam 5 – 10 mg (28).

3.5 Antibiotiki in imunoglobulin anti-D

Nobeno od združenj (SZO, NICE, ACOG, RCOG, SOGC) ne priporoča preventivne antibiotične zaščite v času UPN z zdravili do 10. t.n (5,12,13,15,17).

Po Pravilniku o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni bi morala vsaka Rh D-negativna ženska po umetni ali spontani prekinitvi ali zunajmaternični nosečnosti prejeti zaščito z imunoglobulinom anti-D (Ig anti-D) (35).

SZO odsvetuje uporabo Ig anti-D pri D-negativnih nosečnicah do 12. t.n. Zanašajo se na dve študiji iz leta 1972, ki sicer potrjujeta, da je bilo v skupini žensk, ki so prejele Ig anti-D, manj senzibilizacij in da niso ugotavljali neželenih učinkov, vendar je po upoštevanju potrebnih virov, stroškovne učinkovitosti in izvedljivost dajanja Ig anti-D, kot tudi zelo nizke stopnje trdnosti dokazov o učinkovitosti, strokovni odbor zaključil, da dokazi ne podpirajo tega ukrepa (5).

Prav tako uporabo Ig anti-D ob UPN do 10. t.n. odsvetuje NICE (15). SOGC svetuje uporabo Ig anti-D pri 8 t.n. ali več, pri nižjih nosečnostih se lahko uporabi (14). ACOG svetuje administracijo Ig anti-D pri RhD negativnih ženskah. Če bi testiranje in aplikacija povzročila odlog začetka UPN z zdravili, se svetuje skupno odločanje z žensko (13).

Leta 2022 je izšel članek z naslovom Perinatalna zaščita z imunoglobulinom anti-D in vpliv senzibilizacije na antigen RhD med nosečnicami v Sloveniji. Od 1. 1. 2010 do 31. 12. 2020 so odkrili 69 novih senzibilizacij na antigen D, kar pomeni, da se je senzibiliziralo 0,26 % D-negativnih (D-neg) nosečnic z D pozitivnim plodom. Od tega 2 ženski v preteklosti po prekinitvi nosečnosti nista prejeli ustrezne zaščite z Ig anti-D. Višina nosečnosti in način prekinitve nista navedeni. Pri eni nosečnici so odkrili aloprotitelesa anti-D na prvem pregledu v drugi nosečnosti; v prvi nosečnosti je rodila D-neg otroka, torej je imunizacija najverjetneje nastala v zgodnjem obdobju druge nosečnosti. Ena je krvavela v zgodnji nosečnosti in ni obiskala ginekologa, ena ni prejela zaščite po krvavitvi. Imunizacijo lahko povzroči že 0,01–0,03 ml fetomaterialne krvavitve. Do senzibilizacij torej prihaja tudi v zgodnjih nosečnostih (36).

3.6 Zelo zgodnja umetna prekinitve nosečnosti z zdravili (VEMA – *angl. very early medical abortion*)

Gre za UPN z zdravili, če je višina nosečnosti manj kot 32 dni, hCG manj kot 1500 mIU/mL in ultrazvočno ni vidne znotrajmaternične nosečnosti (16). Kljub temu, da pred postopkom nismo izključili zunajmaternične nosečnosti, je ob pravilnem postopanju taka UPN z zdravili varna in uspešna. Verjetnost zunajmaternične nosečnosti je pri ženskah, ki opravljajo UPN manjša kot v splošni populaciji (17). Študija iz ZDA je pokazala, da je stopnja zunajmaterničnih nosečnosti

5,9/ 1000 nosečnosti. Največja objavljena študija o ženskah, ki so opravile UPN z zdravili v prvem tromesečju, je vključevala 16.369 žensk, zunajmaterničnih nosečnosti je bilo 1,3/ 1000 nosečnosti (13,37).

SZO, RCOG in ACOG ne določajo spodnje meje višine nosečnosti, ki je primerna za UPN z zdravili, niti ne svetujejo rutinskih ultrazvočnih pregledov. Ultrazvok naj bi opravili le v primeru suma na zunajmaternično nosečnost, torej v primeru bolečine v trebuhu, krvavitev ali v primeru večjega tveganja zanjo – zanositev ob materničnem vložku, anamneza zunajmaternične nosečnosti, operacije na jajcevodih, pelvične vnetne bolezni(5,12,13).

Če se bojimo neodkrite zunajmaternične nosečnosti, so ženske podvržene serijskim meritvam hCG ali ultrazvokom in odlogu UPN. Lahko pa nam UPN pri izključevanju zunajmaternične nosečnosti tudi pomaga. Na dan administracije 200 mg mifepristona določimo vrednost hCG. Po 24 do 48 urah ženska prejme 800 µg mizoprostola in sedem dni po mifepristonu ponovno določimo vrednost hCG. Padec hCG, ki je večji od 80 % pomeni uspešno prekinitev nosečnosti, če vrednost vztraja, gre lahko za zunajmaternično nosečnost ali neuspešno prekinitev. Pred postopkom moramo žensko seznaniti z majhno možnostjo neodkrite zunajmaternične nosečnosti in ji dati navodila, da poišče takojšnjo medicinsko pomoč ob enostranski bolečini v trebuhu, bolečini pod rebri ali če se širi v rame in ob simptomih notranje krvavitve – omotica, izguba zavesti, nenadna utrujenost, tahikardija (16).

Mifepriston in mizoprostol ne razrešita zunajmaternične nosečnosti, poleg tega pa nista škodljiva za žensko, ki zunajmaternično nosečnost ima. Odsotnost krvavitve po mizoprostolu lahko kaže na neuspelo prekinitev, lahko pa gre za zunajmaternično nosečnost. Tudi če je nosečnost zunajmaternična, lahko pride do krvavitve zaradi odziva decidue na zdravila (16,28).

Retrospektivna kohortna študija iz leta 2022 je ugotovila, da so pri ženskah z nosečnostjo neznane lokacije in željo po UPN, hitreje izključili zunajmaternično nosečnost, prej so prekinile nosečnost, ni bilo več zapletov, manjša pa je bila uspešnost prekinitve, kot pri tistih pri katerih so pred UPN potrdili znotrajmaternično nosečnost. UPN je bila uspešna v 84,4 % v primerjavi z 96,7 % (38).

V študijah Goldstone iz leta 2013 in Schaff iz leta 2001 so z meritvijo hCG ob začetku protokola in na kontroli zaznali vse zunajmaternične nosečnosti. Učinkovitost prekinitve je bila med 91 – 93 % (39,40).

3.7 UPN z zdravili doma in telemedicina

Številne študije so dokazale varnost, sprejemljivost in zadovoljstvo žensk z UPN z zdravili doma, kar odražajo smernice združenj SZO, NICE, RCOG, ACOG in SOGC. Ob tem je možna podpora s telemedicino, torej prek telefona ali digitalnih tehnologij (5,12,13,15,17).

SZO priporoča uporabo telemedicine kot alternativo komunikacije v živo. Prek telefona in digitalnih tehnologij lahko poteka ocena primernosti za UPN z zdravili, svetovanje in navodila o postopku. Na enak način se opravi kontrola po UPN. Telefonska številka za nujne primere in

vprašanja mora biti na voljo 24 ur na dan (28). Zdravila za prekinitev, protibolečinsko terapijo in morebiten test nosečnosti za samooceno uspešnosti UPN ženske dobijo v lekarni ali pa po pošti na dom. RCOG na primer priporoča, da paket vsebuje mifepriston, mizoprostol, antiemetik, nesterodina protivnetna zdravila, urinski test nosečnosti in kontracepcijsko sredstvo po želji ženske (41).

Na Kliničnem oddelku za reprodukcijo Ginekološke klinike UKC Ljubljana ženske, ki želijo UPN z zdravili doma informacije o postopku, pisna in ustna navodila ter zdravila (200 mg mifepristol, 800 µg + 400 µg mizoprostol, 2 tableti 600 mg ibuprofen) prejmejo v živo. Na voljo jim je telefonska številka dnevne klinike in ginekološke urgence.

3.8 Zapleti in neželeni učinki

Krvavitev je normalno močnejša kot menstruacija, prisotni so koaguli in delci tkiva med samim izločanjem nosečnosti. Krvavitev traja v povprečju 12 dni, vsak dan je šibkejša. Krvavitev je prisotna pri vsaki UPN z zdravili (42). V manj kot 1/ 1000 primerov je zaradi krvavitve potrebna transfuzija (31).

Bolečina po postopku je prisotna pri 80 – 90 % žensk (33). V primeru, da huda bolečina vztraja je potrebno izključiti zunajmaternično nosečnost (1,3/1000) in rupturo maternice (1/1000) (28,31,43).

Neželeni učinki se lahko pojavijo po zaužitju mifepristona, vendar so bolj pogosti po mizoprostolu. Slabost občuti 43 – 66 % žensk, bruha 23 – 40 %, diarejo ima 23 – 35 %, glavobol 13 – 40 %, omotico 28 – 39 %. Pri 32 – 69 % žensk pride do povišane telesne temperature in mrzlice (13). Pri sublingvalni aplikaciji je največja verjetnost za mrzlico in povišano telesno temperaturo. Pri sublingvalni in bukalni aplikaciji je več slabosti, bruhanja in diareje. Vaginalna aplikacija je povezana z najmanj neželenimi učinki. Pri povišani temperaturi in mrzlici pomagajo antipiretiki. Slabost, bruhanje in diareja so samoomejujoči (28).

Do okužbe pride pri manj kot 1/ 100 prekinitvah. Pri 70/ 1000 prekinitvah je potrebna dodatna intervencija za dokončanje UPN. Kljub UPN z zdravili se nosečnost nadaljuje v 1 – 2/ 100 primerih. Ponovna prekinitev je lahko z zdravili ali kirurška (28,31).

Izpostavljenost ploda mizoprostolu poveča nevarnost za razvoj malformacij pri plodu. Značilen je Moebiusov sindromom (prirojena ohromelost obraza, kar vodi v hipomimijo, težave s sesanjem in požiranjem ter gibi oči, z ali brez okvare udov), sindrom amnijskih ovojníc (deformacije udov/amputacije, še posebno kepasta noga, ahirija, oligodaktilija, zlasti pa volčje žrelo) in anomalije centralnega živčnega sistema (cerebralne in kranialne anomalije, kot so anencefalija, hidrocefalija, cerebralna hipoplazija, okvare nevralne cevi). Teratogeni učinek mizoprostola je pomemben samo v primeru, da pride do neuspele UPN in nadaljevanja vitalne nosečnosti (24). SZO v tem primeru svetuje, da ženski povemo za povečano tveganje za malformacije, ni pa potrebno vztrajati pri UPN, saj je tveganje kljub vsemu nizko – manj kot 1 %. Svetuje se spremljanje nosečnosti (28). Nosečnico napotimo na genetski posvet.

Ženske je potrebno opozoriti, da je ob naslednjih simptomih in znakih potreben takojšen pregled, saj so lahko posledica zapleta:

- premočena sta dva ali več velika vložka na uro, vsaj 2 uri zapored,
- vaginalni izcedek neprijetnega vonja,
- povišana telesna temperatura po 24 urah od zadnje aplikacije mizoprostola,
- bolečine se poslabšujejo, vključno s tistimi, ki bi lahko nakazovale na nediagnosticirano zunajmaternično nosečnost (bolečina v spodnjem delu trebuha je enostranska, pod rebri ali se širi v rame),
- ni krvavitve ali le mazanje v 24 urah po aplikaciji mizoprostola,
- se še vedno počutijo noseče en teden po UPN (31).

Obstaja več mitov o posledicah UPN. Ženske lahko pomirimo, da ni povezave med opravljanjem UPN in poznejšo zunajmaternično nosečnostjo, predležecho posteljico, rakom dojke ali težavami z duševnim zdravjem (12). UPN prav tako ne vpliva na plodnost in na izid prihodnjih nosečnosti (13).

3.9 Kontrolni pregled

Namen kontrolnega pregleda je potrditev uspešne prekinitve nosečnosti. V Sloveniji je kontrolni pregled zakonsko predpisan 2 – 3 tedne po UPN (44).

SZO, RCOG in NICE ne priporočajo rutinske kontrole z ultrazvokom ali meritvami hCG. Kontrola se v odsotnosti simptomov in znakov zapletov opravi na željo ženske (5,12,15). SOGC svetuje oceno uspešnosti pri vsaki UPN z zdravili in sicer s serijskimi meritvami hCG ali z ultrazvokom (17). ACOG svetuje kontrolo z anamnezo 1 teden po prekinitvi in meritev hCG 4 tedne po UPN (13).

Uspešnost UPN lahko oceni ženska sama, ko vidi izločeno nosečnost, lahko jo določi na podlagi količine in trajanja krvavitve ter prenehanja simptomov nosečnosti. Uspešnost lahko potrdimo z negativnim izvidom nizko občutljivega urinskega testa nosečnosti (mejna vrednost je 1000 mIE/mL hCG) 2 tedna po UPN ali z visoko občutljivim testom (mejna vrednost 50 mIE/mL hCG ali manj) 4 tedne po UPN (12,15). V primeru pozitivnega hCG testa je smiselna ponovitev hCG ali ultrazvočna ocena. Visoko občutljiv hCG test je lahko pozitiven še 5 tednov po uspešni UPN (28). V primeru, da poznamo izhodiščno vrednost hCG, vrednost, ki je manjša od 80 % po 7 – 14 dneh označuje uspešen UPN (45). Pri nizki višini nosečnosti je kontrola hCG bolj zanesljiva kot ultrazvok (46). Ob ultrazvočni oceni določamo prisotnost (odsotnost) gestacijske vrečke. Kliničnih odločitev naj ne bi sprejemali le na podlagi debeline endometrija, ampak glede na simptome (bolečina, močna krvavitev) (13,17,28). Dr. Christian Fiala poudarja: "Pogosta napaka je, da krvne strdke v maternični votlini zamenjamo za zadržane delce nosečnosti, zato naj bo indikacija za kirurški poseg osnovana na kliničnih znakih in ne na ultrazvočni sliki, razen v primeru vztrajanja nosečnosti (20)." Pri sicer asimptomatskih ženskah je napotitev na

sekundarni nivo potrebna v primeru vztrajanja ultrazvočne slike po dveh menstruacijskih cikli, ne pa že pred prvo menstruacijo. Obravnava pacientk z zadržanimi delci nosečnosti je že bila opisana v seminarjih za specializante (47). Algoritem obravnave je predstavljen na sliki 1 v Dodatku.

Svetovanje o kontracepciji opravimo ob napotitvi na UPN, ob postopku in na kontrolnem pregledu (17,28). Ustrezno svetovanje o izbiri in uporabi učinkovite kontracepcijske metode po UPN zniža število neželenih nosečnosti (48,49). Ovulacija in zanositev lahko nastopi že 8 – 10 dni po UPN z zdravili, običajno pa v enem mesecu. Zaradi hitrega pojava ovulacije ženskam svetujemo začetek rabe kontracepcije takoj po UPN – to pomeni na dan, ko vzame prvo tableto po protokolu za UPN z zdravili. Takoj po UPN lahko začnejo s kombinirano ali progestogensko hormonsko kontracepcijo. Maternični vložek se ustavi po potrjeni uspešnosti prekinitve (5,50).

4 Predlog poenotenja

Izbrani osebni ginekolog:

- Obravnava čimprej, oziroma znotraj enega tedna.
- Anamneza s poudarkom na določanju trajanja nosečnosti glede na zadnjo menstruacijo in na simptomih ter znakih zunajmaternične nosečnosti.
- Pregled in vaginalni ultrazvok v primeru trajanja nosečnosti več kot 32 dni ali v primeru suma na zunajmaternično nosečnost.
- Seznanjanje s postopkom in možnimi načini kontracepcije po UPN.
- Odvzem krvi in določitev krvne skupine, Rh D in ICT.
- Napotitev v ustanovo, ki opravlja UPN.

Bolnišnična obravnava:

- Dostopno je svetovanje, ki ni obvezno, s strani socialnih delavk.
- Seznanjanje s postopkom in možnimi načini kontracepcije po UPN.
- Svetovanje in seznanjanje sta spoštljiva in brez obsojanja.
- Ponoven pregled in ultrazvok samo ob sumu na zunajmaternično nosečnost.
- Ponudi se vse primerne možnosti za UPN (VEMA, UPN z zdravili doma in v bolnišničnem okolju, kirurška UPN) – glej kontraindikacije.
- Antibiotična zaščita ni potrebna.
- Aplikacija imunoglobulina anti-D pri Rh D-negativnih ženskah, ki niso senzibilizirane.
- Protibolečinska terapija – nesteroidna protivnetna zdravila

- Protokol za VEMA in UPN z zdravili:
 - 200 mg mifepriston p. o.
 - čez 24 – 48 ur 800 µg mizoprostola vaginalno
 - čez 4 ure 400 µg mizoprostola bukalno
- V bolnišnici: odpust po izločitvi nosečnosti, ko preneha huda bolečina in krvavitev. Kontrolni ultrazvok pred odpustom po potrebi za potrditev, da se je gestacijska vrečka izločila.
- Ob načrtovanem UPN v domačem okolju ženska prejme:
 - pisna in ustna navodila – glej seznanjane,
 - telefonsko številko, na kateri je ves čas dostopna usposobljena oseba,
 - recepte za protibolečinsko terapijo (ali naproksen 550 mg ali ibuprofen 600 mg in paracetamol 500 mg) Prvo tableto naproksen 550 vzame ob administraciji 800 µg mizoprostola, drugo ob začetku bolečin in tretjo po potrebi po 6 urah. Ibuprofen 600 mg ob administraciji 800 µg mizoprostola, nato na 4 – 6 ur po potrebi, največ 4 tablete.
- VEMA
 - Kontrola hCG na dan aplikacije mifepristona in 7 dni po njem. Padec za 80 % kaže na uspešno UPN. Manjši padec – izključi zunajmaternično nosečnost.

Izbrani osebni ginekolog:

- Kontrolni pregled čez 2 – 3 tedne.
- Anamneza s poudarkom na poteku UPN, količini in trajanju krvavitve ter bolečini.
- Pregled in vaginalni ultrazvok.
- Napotitev na sekundarni nivo v primeru simptomov in znakov za zadržane delce nosečnosti.
- Zadržani delci nosečnosti vidni le ultrazvočno – kontrola pri izbranem osebnem ginekologu po dveh menstruacijskih cikli. Ob vztrajanju ultrazvočne slike – napotitev na sekundarni nivo.
- Seznanjanje z možnimi načini kontracepcije in uvedba kontracepcije.

5 Zaključek

Dostopna varna UPN je človekovo pravica in ključni del spolnega in reproduktivnega zdravja. V Sloveniji je področje dobro zakonsko urejeno, na nas pa je, da je tako tudi v praksi. UPN z zdravili v kombinaciji z mifepristonom in mizoprostolom je varna in učinkovita tako v bolnišničnem okolju kot tudi v domačem okolju in v primeru VEMA, kar odražajo smernice združenj NICE, RCOG, ACOG, SOGC in SZO. Z omogočanjem UPN z zdravili v domačem okolju in VEMA izboljšamo dostopnost, sprejemljivost in prikladnost za ženske, ki UPN zahtevajo. Med obravnavo pa ne smemo pozabiti na spoštljivo in neobsojujočo komunikacijo, da se čimbolj približamo viziji SZO po učinkoviti, dostopnosti, sprejemljivi, osredotočeni na žensko, pravični in varni UPN.

Dodatek:

Seznam zdravil, ki so pri nas na voljo za UPN z zdravili:

Mifepriston:

Mifegyne 200 mg tablete, za peroralno uporabo, za prekinitev nosečnosti do 63. dne amenoreje z zaporedno uporabo prostaglandina (51)

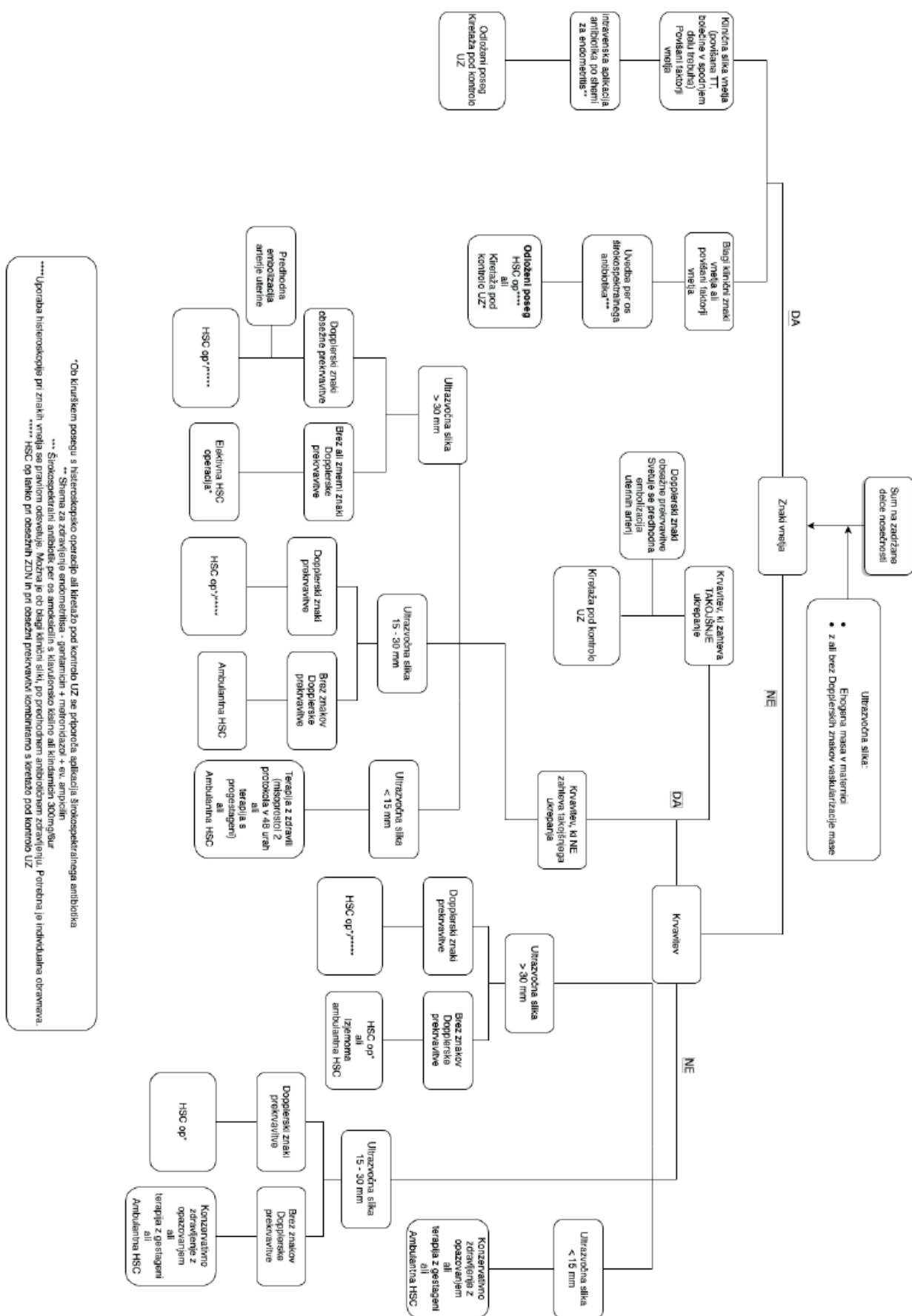
Mizoprostol:

Topogyne 400 mikrogramov tablete, za peroralno uporabo, za prekinitev nosečnosti z zdravili po uporabi mifepristona do 49. dne amenoreje (24)

Misofar 200 mikrogramov vaginalne tablete, SMPC ni na voljo (52)

Mifegyne in Topogyne sta registrirana za protokol, ki ni enak temu, predlaganemu v predlogu poenotenja. Kljub temu se lahko držimo predlaganega protokola, saj je odobren s strani SZO in je podkrepjen z dokazi.

...



Literatura:

1. Ustava Republike Slovenije [Internet]. 1991 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=USTA1>
2. Zakon o zdravstvenih ukrepih pri uresničevanju pravice do svobodnega odločanja o rojstvu otrok [Internet]. 1977 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=ZAKO408>
3. Zdravstveni statistični letopis Slovenije [Internet]. NIJZ; 2022 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/03/2.3_Fetalne-smrti_2022_Z.pdf
4. NIJZ podatkovni portal [Internet]. [citirano 13. oktober 2024]. NIJZ Podatkovni portal. Dostopno na: https://podatki.nijz.si/pxweb/sl/NIJZ%20podatkovni%20portal/NIJZ%20podatkovni%20portal__1%20Zdravstveno%20stanje%20prebivalstva__04%20Fetalne%20smrti/FS_TB_K1.px/?rxid=7fe41752-8545-4d36-9490-d2bb100d3002
5. Abortion care guideline [Internet]. World Health Organization; 2022 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://iris.who.int/handle/10665/349316>
6. Abortion [Internet]. 2024 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/abortion>
7. Safe Abortion [Internet]. FIGO; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.figo.org/figo-resources/safe-abortion>
8. Addressing Barriers to Safe Abortion [Internet]. FIGO; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.figo.org/resources/figo-statements/addressing-barriers-safe-abortion>
9. Facts Are Important: Abortion Is Healthcare [Internet]. ACOG; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.acog.org/advocacy/facts-are-important/abortion-is-healthcare>
10. Burnik Papler T, Reljič M, uredniki. Covid-19 in reproduktivno zdravje: XIV. spominski sestanek akad. prof. dr. Lidije Andolšek-Jeras : Ljubljana, 25. november 2022 : zbornik. Ljubljana: Slovensko združenje za reproduktivno medicino SZD; 2022.
11. Svetovalno socialna služba [Internet]. UKC Ljubljana; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: https://www.kclj.si/index.php?dir=/pacienti_in_obiskovalci/klinike_in_oddolki/ginekoloska_klinika/svetovalno_socialna_sluzba_ginekoloske_klinike
12. Best practice in abortion care (Best Practice Paper) [Internet]. RCOG; 2022 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/best-practice-papers/best-practice-in-abortion-care-best-practice-paper/>
13. Medication Abortion Up to 70 Days of Gestation [Internet]. ACOG; 2020 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/10/medication-abortion-up-to-70-days-of-gestation>
14. Guilbert E, Costescu D. Canadian protocol for the provision of medical abortion via telemedicine [Internet]. SOGC; 2020 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na:

<https://sogc.org/common/Uploaded%20files/CANADIAN%20PROTOCOL%20FOR%20THE%20PROVISION%20OF%20MA%20VIA%20TELEMEDICINE.pdf>

15. Abortion care, NICE guideline [NG140] [Internet]. NICE; 2019 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng140>
16. Faucher P. Early and very early medical abortion [Internet]. FIAPAC; 2016 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: [efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://fiapac.org/media/docs/Faucher-Early_and_very_early_medical_abortion_PHILIPPE_FAUCHER.pdf](https://fiapac.org/media/docs/Faucher-Early_and_very_early_medical_abortion_PHILIPPE_FAUCHER.pdf)
17. Abortion [Internet]. SOGC; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://sogc.org/en/en/content/events/HUB-Pages/Abortion.aspx>
18. Management of Gestational Trophoblastic Disease: Green-top Guideline No. 38 – June 2020. BJOG Int J Obstet Gynaecol [Internet]. februar 2021 [citirano 13. oktober 2024];128(3). Dostopno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.16266>
19. Goyal V. Uterine Rupture in Second-Trimester Misoprostol-Induced Abortion After Cesarean Delivery: A Systematic Review. Obstet Gynecol. maj 2009;113(5):1117–23.
20. Early medical abortion [Internet]. FIAPAC; 2018 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.fiapac.org/media/uploads/earlymedicalabortionneurope.pdf>
21. Clinical Guidelines for Early Medical Abortion at Home – England [Internet]. RCOG, BSACP; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: www.rcog.org.uk/media/2bhntouz/early-medical-abortion-at-home-guideline-england.pdf
22. Medical abortion treatment at home [Internet]. BPAS; [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.bpas.org/abortion-care/abortion-treatments/the-abortion-pill/remote-treatment/>
23. Chapman V. Can mothers breastfeed after a medical termination of pregnancy? [Internet]. UKMi; 2020 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: www.sps.nhs.uk
24. Topogyne 400 mikrogramov tablete [Internet]. 2020. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7339936A49C6AF27C1257BDA00831800/\\$File/s-024538.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/7339936A49C6AF27C1257BDA00831800/$File/s-024538.pdf)
25. Fiala C, Danielsson KG. Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandin analogue. Contraception. julij 2006;74(1):66–86.
26. Hamoda H, Templeton A. Medical and surgical options for induced abortion in first trimester. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. avgust 2010;24(4):503–16.
27. Lee VCY, Ng EHY, Yeung WSB, Ho PC. Misoprostol With or Without Letrozole Pretreatment for Termination of Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol. februar 2011;117(2):317–23.
28. Clinical practice handbook for quality abortion care [Internet]. WHO; 2023 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/369488/9789240075207-eng.pdf?sequence=1>
29. Dzuba IG, Castillo PW, Bousiéguéz M, Lugo Hernández EM, Castañeda Vivar JJ, Sanhueza Smith P. A repeat dose of misoprostol 800 mcg following mifepristone for outpatient medical

- abortion at 64–70 and 71–77 days of gestation: A retrospective chart review. *Contraception*. avgust 2020;102(2):104–8.
30. Raymond EG, Weaver MA, Shochet T. Effectiveness and safety of misoprostol-only for first-trimester medication abortion: An updated systematic review and meta-analysis. *Contraception*. november 2023;127:110132.
 31. Best practice in post-abortion care (Best Practice Paper) [Internet]. RCOG; 2022 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.rcog.org.uk/media/k4df0zqp/post-abortion-care-best-practice-paper-april-2022.pdf>
 32. Bombas T, Fiala C. Management of pain associated with first trimester medical termination of pregnancy (MTOP) using mifepristone-misoprostol regimens [Internet]. 2016 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: https://mifegyne.info/wp-content/uploads/2018/01/2016-Poster_Management_of_pain_associated_with_first_trimester-ESC.pdf
 33. Bombas T. Pain & medicalabortion at home [Internet]. FIAPAC; 2018 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.fiapac.org/media/docs/20180914-Bombas.pdf>
 34. Fiala C, Agostini A, Bombas T, Cameron S, Lertxundi R, Lubusky M, idr. Management of pain associated with up-to-9-weeks medical termination of pregnancy (MTOP) using mifepristone–misoprostol regimens: expert consensus based on a systematic literature review. *J Obstet Gynaecol*. 3. julij 2020;40(5):591–601.
 35. 1071. Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni, stran 3472. [Internet]. Uradni list Republike Slovenije; 2023 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.uradni-list.si/glasilo-uradni-list-rs/vsebina/2023-01-1071?sop=2023-01-1071>
 36. Mrak J, Lehner N, Bricl I. Perinatalna zaščita z imunoglobulinom anti-D in vpliv senzibilizacije na antigen RhD med nosečnicami v Sloveniji. *Slov Med J*. 28. april 2022;1–9.
 37. Hoover KW, Tao G, Kent CK. Trends in the Diagnosis and Treatment of Ectopic Pregnancy in the United States. *Obstet Gynecol*. marec 2010;115(3):495–502.
 38. Goldberg AB, Fulcher IR, Fortin J, Hofer RK, Cottrill A, Dethier D, idr. Mifepristone and Misoprostol for Undesired Pregnancy of Unknown Location. *Obstet Gynecol*. 1. maj 2022;139(5):771–80.
 39. Goldstone P, Michelson J, Williamson E. Effectiveness of early medical abortion using low-dose mifepristone and buccal misoprostol in women with no defined intrauterine gestational sac. *Contraception*. junij 2013;87(6):855–8.
 40. Schaff EA, Fielding SL, Eisinger S, Stadalius L. Mifepristone and misoprostol for early abortion when no gestational sac is present. *Contraception*. maj 2001;63(5):251–4.
 41. Best practice in telemedicine for abortion care (best practice paper) [Internet]. RCOG; 2022 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://www.rcog.org.uk/media/f32nniuk/abortion-care-telemedicine-best-practice-paper-2022.pdf>
 42. Choosing between medical or surgical abortion before 14 weeks [Internet]. NICE; 2023 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng140/resources/patient-decision-aid-on-choosing-between-medical-or-surgical-abortion-before-14-weeks-pdf-6906582255>

43. Ulmann A, Silvestre L, Chemama L, Rezvani Y, Renault M, Aguiillaume CJ, idr. Medical termination of early pregnancy with mifepristone (RU 486) followed by a prostaglandin analogue: Study in 16, 369 women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* maj 1992;71(4):278–83.
44. Navodilo o spremembah in dopolnitvah navodila za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na primarni ravni [Internet]. Uradni list Republike Slovenije; 2001 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <https://pisrs.si/pregledPredpisa?id=NAVO540>
45. Costescu D, Guilbert E, Bernardin J, Black A, Dunn S, Fitzsimmons B, idr. Medical Abortion. *J Obstet Gynaecol Can.* april 2016;38(4):366–89.
46. Fiala C. β -hCG to verify success in medication abortion [Internet]. FIAPAC; 2006 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: https://fiapac.org/media/docs/FIAPAC_Rome_2006_Fr_1400_Fiala.pdf
47. Kovač L, Kenda Šuster N. Zadržani delci nosečnosti [Internet]. SATOG; 2021. Dostopno na: <https://satog.org/seminarji-in-literatura/>
48. Kero A, Högberg U, Lalos A. Wellbeing and mental growth—long-term effects of legal abortion. *Soc Sci Med.* junij 2004;58(12):2559–69.
49. Shah IH, Weinberger MB. Expanding access to medical abortion: Perspectives of women and providers in developing countries. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. september 2012 [citirano 14. oktober 2024];118(S1). Dostopno na: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/j.ijgo.2012.06.003>
50. Pinter B, urednik. Kontracepcija danes: zbornik. Ljubljana: Slovensko društvo za reproduktivno medicino; 2012.
51. Mifegyne 200 mg tablete [Internet]. 2024 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/93DCAF1A4346B7F4C1257BDA008317EA/\\$File/s-029148.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/93DCAF1A4346B7F4C1257BDA008317EA/$File/s-029148.pdf)
52. MISOFAR 200 mikrogramov vaginalne tablete [Internet]. 2024 [citirano 13. oktober 2024]. Dostopno na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2F786B12C759018AC12586E8000035B2?opendocument>