



nederlands huisartsen  
genootschap

Utrecht, 3 maart 2016

## NHG-Standpunt Effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze overtijdbehandeling in de huisartsenpraktijk

### Kernboodschappen

- Medicamenteuze overtijdbehandeling (OTB) bestaat uit de combinatie van een orale tablet mifepriston en vier vaginale tabletten misoprostol.
- Onderzoek wijst uit dat medicamenteuze OTB in de eerste lijn effectief en veilig is.
- De plaatsbepaling voor medicamenteuze OTB in de huisartsenpraktijk is echter nog onduidelijk, omdat er nog geen landelijke consensus bestaat over de randvoorwaarden met betrekking tot wet- en regelgeving en financiering.

### Inleiding

[Sunmedabon®](#) is sinds mei 2015 in Nederland geregistreerd voor medicamenteuze OTB.

De behandeling bestaat uit 1 orale tablet met 200 mg mifepriston en 4 vaginale tabletten met elk 200 microg misoprostol (36 - 48 uur later in te brengen).

Dit NHG-Standpunt bediscussieert een veilige medicamenteuze OTB door de huisarts, waarbij het gaat om een inhoudelijke plaatsbepaling. Het betreft dus **niet** een richtlijn die alle aspecten rondom de OTB beschrijft, zoals:

- de noodzaak na te gaan of de vrouw zelf OTB wenst en niet onder druk gezet wordt;
- counseling over voor- en nadelen van voortzetten dan wel afbreken van de zwangerschap en de verschillende opties daarbij;
- soa-screening;
- noodzakelijke bespreking van structurele anticonceptie na een abortus;
- de niet-noodzakelijke anti-D counseling.

Zie voor meer informatie de [leidraad](#) voor huisartsen bij een onbedoelde zwangerschap, opgesteld door de SeksHAG (NHG-expertgroep SOA, HIV en seksualiteit) en Fiom en de herziene [NVOG-richtlijn 'Zwangerschapsafbreking tot 24 weken'](#).

Dit Standpunt beschrijft evenmin de randvoorwaarden en de (juridische) discussie en regelgeving rondom artsen met morele bezwaren tegen OTB. Zie de [KNMG-website](#) voor de juridische aspecten rondom medicamenteuze OTB.

Bij een OTB binnen 16 dagen na het uitblijven van de menstruatie is 5 dagen bedenktime niet nodig [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015].

### Effectiviteit en veiligheid

### *Werking*

**Mifepriston** is een steroïd met antiprogestagene werking. Het blokkeert de progesteronreceptoren, verhoogt de gevoeligheid van het myometrium voor prostaglandinen (PG), bevordert de synthese van PG en remt het metabolisme van PG. Hiermee neemt de stimulerende invloed van prostaglandinen op het myometrium toe, hetgeen de vruchtuitdrijving bevordert.

Soms vindt vruchtuitdrijving plaats nog voor de toediening van misoprostol. Geef desondanks, ook bij vroegtijdig bloedverlies, toch misoprostol om de kans op zwangerschap(sresten) te verkleinen. Een hevige bloeding sluit voortzetting van de zwangerschap immers niet uit.

**Misoprostol** is een synthetische analogoog van prostaglandine E1. Het wekt contracties op van de gladde spiervezels in het myometrium en bevordert ontspanning van de baarmoedermond. De uterotonische eigenschappen vergemakkelijken het opengaan van de baarmoedermond [KNMP 2015].

Vaginale toediening van misoprostol geeft meer effectiviteit en minder bijwerkingen dan orale toediening en heeft de voorkeur. In vergelijking met buccale of sublinguale toediening zijn de verschillen in effectiviteit en bijwerkingen kleiner [Raymond 2013, Kulier 2011, Commissie kwaliteitsdocumenten NVOG 2015, RCOG 2011]. De vaginale tabletten kunnen ook buccaal of sublinguaal worden toegediend (off label). Houd hierbij de tabletten een halfuur in de wangzak of onder de tong; slik een eventueel restant van de tabletten hierna door [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015, WHO 2014, RCOG 2011].

### *Werkzaamheid*

De gepubliceerde onderzoeken naar effectiviteit en veiligheid gaan uit van 63 dagen amenorroe, dus langer dan de 45 dagen amenorroeduur uit dit Standpunt voor de huisarts. Alleen Nederland hanteert de grens van 16 dagen over tijd – en dus ook de term overtijdbehandeling. Hierover is geen onderzoek gevonden.

De effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze OTB tot 45 dagen amenorroeduur is groter en de kans op complicaties kleiner dan bij 63 dagen amenorroeduur [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015, WHO 2014, RCOG 2011].

### **Effectiviteit van medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het eerste trimester**

In een systematisch review [Raymond 2013] werden 36 RCT's en 51 observationele onderzoeken geïncludeerd. Hierin ondergingen vrouwen met een abortuswens en een amenorroeduur van maximaal 63 dagen een behandeling met 200 mg mifepriston gevolgd door misoprostol (ongeacht dosering, route of tijdsinterval).

Gegevens over de abortusuitkomst waren beschikbaar voor 45.528 vrouwen.

- In 2.192 gevallen (4,8%; 95%-BI 4,6 tot 5,0%) leidde de behandeling niet tot een complete abortus.
- In 499 gevallen (1,1%; 95%-BI 1,0 tot 1,2%) was hierbij sprake van een doorgaande zwangerschap.

Logistische regressieanalyse wees uit dat de kans op falen van de behandeling groter was als het voorgeschreven tijdsinterval tussen mifepriston en misoprostol korter was dan 23 uur (OR op falen ten opzichte van 23 uur of langer 2,1; 95%-BI 1,4 tot 3,2).

Ook waren er aanwijzingen dat orale toediening van 800 microg misoprostol minder effectief was dan vaginale, sublinguale of buccale toediening van dezelfde dosis (OR op falen oraal ten opzichten van respectievelijk sublinguaal 0,6; 95%-BI 0,4 tot 0,9, buccaal 0,6; 95%-BI 0,4 tot 0,9, vaginaal 0,6; 95%-BI 0,5 tot 0,8).

Tot slot waren er aanwijzingen dat de kans op falen groter is in onderzoeken waarin meer dan 25% van de vrouwen een zwangerschapsduur had van meer dan 56 dagen (OR op falen 1,5; 95% -BI 1,1 tot 2,0).

Uit de analyse volgde geen verschil in kans op falen als misoprostol in de kliniek of thuis gebruikt werd (OR op falen voor niet verplicht in kliniek ten opzichte van wel verplicht in kliniek 0,9; 95% -BI 0,7 tot 1,2) [Raymond 2013].

### **Effectiviteit van verschillende medicamenteuze behandelingen in het eerste trimester**

Een Cochrane review van 58 RCT's vergeleek de verschillende methoden van medicamenteuze afbreking in het eerste zwangerschapstrimester met elkaar [Kulier 2011]. De auteurs concludeerden:

- Medicamenteuze afbreking is effectief en veilig.
- Een combinatie van medicijnen is effectiever dan een enkel medicijn.
- Een dosering mifepriston van 200 mg volstaat zonder de effectiviteit significant te beïnvloeden.
- Vaginale, sublinguale en buccale toediening van misoprostol zijn effectiever dan orale toediening.

### **Vergelijking van de effectiviteit van medicamenteuze en chirurgische zwangerschapsafbreking**

Er is geen gerandomiseerd onderzoek gevonden dat medicamenteuze en chirurgische zwangerschapsafbreking tot 45 dagen amenorroeduur vergelijkt. Wel is in een Cochrane-review medicamenteuze afbreking in het eerste trimester vergeleken met chirurgische zwangerschapsafbreking [Say 2002; update 2010]. Hierin werden 3 RCT's geïnccludeerd die medicamenteuze afbreking met mifepriston en prostaglandines vergeleken met chirurgische zwangerschapsafbreking:

- 1 RCT (n = 486, waarvan 400 gerandomiseerd en 86 toegewezen aan de door de patiënte geprefereerde behandeling), waarin vrouwen met een amenorroeduur van 10 tot 13 weken 200 mg mifepriston plus 800 microg misoprostol gebruikten;
- 2 RCT's waarin vrouwen met een amenorroeduur van maximaal 63 dagen 600 mg mifepriston plus 1 mg gemeprost gebruikten (1 RCT met n = 363, waarvan 195 gerandomiseerd en 168 toegewezen aan de door de patiënte geprefereerde behandeling; 1 RCT met n = 1033, waarvan 111 gerandomiseerd en 922 toegewezen aan de door de patiënte geprefereerde behandeling).

Alleen de gerandomiseerde deelnemers zijn meegenomen in de analyses. De bewijskracht was laag tot zeer laag vanwege onnauwkeurigheid, indirect bewijs en heterogeniteit. Slechts één RCT rapporteerde het uitblijven van een complete abortus; in dit onderzoek was er geen verschil tussen mifepriston/gemeprost (4/55, 7,2%) en chirurgische zwangerschapsafbreking bij vrouwen met een amenorroeduur van 10 tot 13 weken (2/56, 3,6%; OR 2,12; 95% -BI 0,37 tot 12,06), maar de auteurs concludeerden dat er te weinig gegevens zijn om een goede vergelijking te maken.

### **Effectiviteit van medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het eerste trimester in de eerste lijn**

De succespercentages en veiligheid van medicamenteuze afbreking in de eerste lijn of in een kliniek waar geen instrumentele abortus wordt uitgevoerd zijn vergelijkbaar met bovengenoemde percentages [Gaudu 2013, Boersma 2011, Kapp 2013, Ngo 2011, Prine 2010; Bennett 2009; Leeman 2007]. In Frankrijk is het huisartsen en gynaecologen sinds 2004 toegestaan om in hun privépraktijken medicamenteuze afbreking toe te passen, mits er aan twee randvoorwaarden is voldaan:

- medicamenteuze afbreking moet plaatsvinden binnen 49 dagen amenorroeduur;
- de arts moet geschoold zijn en samenwerken met een ziekenhuis waar de vrouw behandeld kan worden in geval van complicaties.

Tot en met 2008 is een cohort van 15.447 medicamenteuze afbrekingen in Frankrijk onderzocht [Gaudu 2013]. De medicamenteuze afbreking bestond uit het innemen van mifepriston in de praktijk, gevolgd door misoprostol oraal, sublinguaal of buccaal 48 uur later thuis.

De meest gebruikte combinatie was 600 mg mifepriston en 800 microg misoprostol (49%); andere combinaties waren 200 mg/400 microg (28%) en 200 mg/800 microg (23%).

Complete abortus werd geverifieerd door echografie of een serum-HCG-test (in geval van complicaties beide), 12 tot 14 dagen na het innemen van mifepriston. In 86,6% van de gevallen was er geen extra medicatie nodig (behalve analgetica). Een extra dosis misoprostol was gegeven in 11% (n = 1362) en behandeling met antibiotica in 0,6% (n = 71) van de gevallen.

Follow-up met echografie leidde vaker tot secundaire chirurgische aspiratie en tot een tweede misoprostoldosering dan met de serum-HCG-test. Bij huisartsen gebeurde dit weer vaker dan bij gynaecologen. De hypothese van de auteurs hierover is dat huisartsen de echobeelden misschien minder goed kunnen interpreteren. De serum-HCG-test is wellicht meer geschikt om in de eerste lijn het slagen van de procedure te beoordelen.

In een recent retrospectief databaseonderzoek [Cameron 2015] zijn gegevens bekeken van 1726 vrouwen. Zij kozen voor een vroege beëindiging van hun zwangerschap (< 9 weken) met 200 mg mifepriston oraal, 24 tot 48 uur later thuis gevolgd door 800 microg misoprostol (meestal vaginaal).

- 8 vrouwen hadden een voortzettende zwangerschap (0,5%; 95%-BI 0,2 tot 0,9).
- 32 vrouwen (2%) meldden zich voor een spoedcontrole met vooral klachten van pijn en aanhoudend bloedverlies.
- 188 vrouwen (11%) belden voor telefonisch advies over minder dan verwacht bloedverlies, vragen over de controle met de HCG-test of verschijnselen van een voortzettende zwangerschap.

In dit onderzoek werd de zwangerschapsduur vastgesteld met behulp van echoscopie.

Er is geen recent gerandomiseerd onderzoek gevonden waarin vrouwen met een abortuswens werden toegewezen aan medicamenteuze OTB in kliniek/ziekenhuis of de huisartsenpraktijk. Wel zijn er onderzoeken uit Zweden [Kopp Kallner 2015] en Nepal [Warriner 2011] waarin zwangerschapsafbreking plaatsvond in een kliniek, maar waarbij werd gerandomiseerd of een arts dan wel een verloskundige of verpleegkundige dit uitvoerde. In beide onderzoeken was er geen verschil tussen beide groepen wat betreft effectiviteit en veiligheid.

### *Bijwerkingen en complicaties*

Een analyse van 233.805 medicamenteuze afbrekingen tot 63 dagen amenorroe liet zien dat bij 0,16% een 'significante bijwerking' optrad:

- 0,1% werd behandeld op een SEH;
- 0,06% werd opgenomen in het ziekenhuis;
- 0,05% ontving een bloedtransfusie;
- 0,02% kreeg intraveneuze antibiotica.

Een voortzettende zwangerschap trad op bij 0,5%, 0,007% had een extra-uteriene zwangerschap. In deze laatste groep stierf één vrouw, wat een mortaliteit gaf van 0,4 per 100.000 abortussen [Cleland 2013].

In de systematische review van Raymond was er bij 119 van de 45.528 vrouwen (0,26%; 95%-BI 0,22 tot 0,31) een ziekenhuisopname nodig vanwege complicaties. Meestal betrof dit vaginale bloeding, pijn in de onderbuik of infectie, een enkele keer ectopische zwangerschap of andere, niet aan de abortus gerelateerde aandoeningen. 45 vrouwen (0,1%; 95%-BI 0,07 tot 0,13%) ontvingen een bloedtransfusie. Er waren aanwijzingen dat ziekenhuisopname en bloedtransfusie minder vaak voorkwamen als de vrouwen de misoprostol thuis mochten gebruiken [Raymond 2013].

Persisterend fors bloedverlies waarvoor acute curettage nodig is komt zelden voor (tot 1,4%) [KNMP 2015]. Volgens de NVOG-richtlijn is bij een zwangerschapsduur tot 7 weken in 1,5% van de gevallen curettage nodig; boven de 7 weken is dit 3,3% [Commissie kwaliteitsdocumenten NVOG 2015].

### *Bijwerkingen*

Regelmatig voorkomende bijwerkingen zijn hevig vaginaal bloedverlies met pijn en buikkrampen zoals bij hevige menstruatie; dit begint bij 90% van de vrouwen binnen 4 tot 6 uur, gevolgd door licht bloedverlies tot 2 weken, soms tot > 30 dagen [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015, KNMP 2015].

De hoeveelheid bloedverlies is vaak meer dan bij menstruatie, neemt toe bij vordering van de zwangerschap en geeft zelden klinisch relevante veranderingen in het Hb-gehalte [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015].

Gastro-intestinale bijwerkingen zoals misselijkheid, braken en diarree treden vooral op door misoprostol en minder door mifepriston.

De Cochrane-review van Kulier rapporteerde gegevens over bijwerkingen uit 16 RCT's (n > 13.000) naar medicamenteuze afbreking in het eerste trimester met een combinatie van mifepriston en prostaglandines [Kulier 2011]. Vaginale toediening van misoprostol gaf minder bijwerkingen dan orale, sublinguale en buccale toediening. Er was grote variatie in het optreden van bijwerkingen in de verschillende onderzoeken:

- Misselijkheid varieerde van 1 tot 75%, was gemiddeld 38% en in de onderzoeken waarin misoprostol vaginaal werd toegediend gemiddeld 34%.
- Braken varieerde van 0 tot 69%, was gemiddeld 20% en in de onderzoeken waarin misoprostol vaginaal werd toegediend gemiddeld 18%.
- Diarree varieerde van 0 tot 63%, was gemiddeld 15% en in de onderzoeken waarin misoprostol vaginaal werd toegediend gemiddeld 13%.

Bijwerkingen als hoofdpijn, malaise, koorts, hartritmestoornissen bij lang Qt-intervalsyndroom, rugpijn en (ernstige) huidreacties zijn zeer zeldzaam [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015, KNMP 2015].

### *Contra-indicaties*

- Contra-indicaties zijn overgevoeligheid voor prostaglandines, chronische bijnierinsufficiëntie, bekende allergie, ernstige niet-behandelde of onbehandelbare astma en erfelijke porfyrie.
- Relatieve contra-indicaties zijn bijvoorbeeld ernstige anemie, stollingsstoornissen, sikkelcelziekte, een grote uterus myomatosus, verlengd Qt-interval, epilepsie of andere ernstige ziekten, evenals een zwangerschapsduur van meer dan 9 weken [Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG 2015]. Ook ernstige leverfunctiestoornissen zijn een relatieve contra-indicatie en vergen een aanpassing van de dosering [Farmacotherapeutisch Kompas 2015, KNMP 2015].
- Wegens onvoldoende ervaring is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van mifepriston bij klinisch relevante nier- en leverinsufficiëntie en ondervoeding.

## **Conclusie op basis van literatuuronderzoek**

Vroege (< 45 dagen amenorroeduur oftewel  $\leq 16$  dagen over tijd) medicamenteuze OTB met mifepriston en misoprostol is effectief en veilig in de eerste lijn. De behandeling gaat gepaard met bloedverlies en pijn. De kans op doorgaande zwangerschap is klein en in dat geval is verwijzing voor beëindiging van de zwangerschap noodzakelijk.

## **Overwegingen**

Het gepubliceerde onderzoek is gedaan bij een amenorroeduur van maximaal 63 dagen, terwijl dit Standpunt de effectiviteit en veiligheid van medicamenteuze OTB tot 45 dagen amenorroe beschrijft. De effectiviteit en veiligheid tot 45 dagen is groter en de kans op complicaties kleiner dan bij amenorroe tot 63 dagen [RCOG 2011, WHO 2014].

De anticonceptiezorg en abortushulpverlening is in Nederland goed georganiseerd. Nederland behoort tot de landen met de laagste abortuscijfers van Europa. Zwangerschapsbeëindiging in de abortuskliniek wordt volledig vergoed. Bij medicamenteuze OTB door de huisarts moet de vrouw volgens de huidige regeling (de geringe kosten van) de tabletten zelf betalen. Dit geldt ook voor de echo, afhankelijk van de aanspraak op het eigen risico en de polis.

Vrouwen die voor de keuze staan om hun zwangerschap af te breken bevinden zich in een kwetsbare positie. Zij hebben recht op optimale en kwalitatief goede, bereikbare en veilige zorg. De arts zal voldoende geschoold moeten zijn en de zorg moet zodanig georganiseerd zijn dat de patiënte tijdens de gehele behandeling toegang heeft tot medische voorzieningen. De huisarts regelt deze (spoed)zorg meestal via transmurale afspraken met een ziekenhuis, net als bij bijvoorbeeld een spontane miskraam. Ook heeft de huisarts intercollegiale afspraken over zorg buiten kantooruren (meestal met een huisartsenpost) en werkt hij in de regel samen met een diagnostisch centrum waar (op korte termijn) echoscopisch onderzoek kan plaatsvinden.

Sommige vrouwen zullen de voorkeur geven aan de anonieme omgeving van een kliniek, andere aan de bekende omgeving bij de huisarts.

De huisarts kan bij een echoscopisch (nog) niet zichtbare intra-uteriene zwangerschap het bèta-HCG laten bepalen. Hierdoor kan een medicamenteuze OTB in de huisartsenpraktijk vroeger van start gaan dan in een kliniek. Ook recent Engels onderzoek laat zien dat de huisarts vroege OTB effectief en veilig thuis kan begeleiden [Cameron 2015].

Adequate mondelinge en schriftelijke begeleiding zijn noodzakelijk zodat de vrouw de voor- en nadelen kan afwegen van:

- het al dan niet afbreken van de zwangerschap;
- de beschikbare opties in de huisartsenpraktijk en in de kliniek;
- de werkwijze en mogelijke complicaties bij medicamenteuze OTB door de huisarts.

## **Conclusies en adviezen voor de praktijk**

De huidige evidence toont aan dat huisartsen medicamenteuze OTB effectief en veilig kunnen toepassen. Voor Nederlandse huisartsen hier daadwerkelijk mee aan de slag kunnen gaan moeten er nog wel extra zaken geregeld worden. Er is nog discussie gaande over de juridische randvoorwaarden die toepassing door de huisarts in Nederland mogelijk maken. Daarnaast is medicamenteuze OTB een uitbreiding van het zorgaanbod van de huisartsenzorg en valt derhalve niet onder het basisaanbod. Het is aan de beroepsgroep om te bepalen wat de plaats van de medicamenteuze OTB in het zorgaanbod van de huisarts moet worden. Zolang over deze zaken geen landelijke en wettelijke consensus is bereikt, wordt toepassing van medicamenteuze OTB in de huisartspraktijk niet aangeraden.

Het is een ingrijpend besluit om een zwangerschap wel of niet door te laten gaan. De huisarts speelt een belangrijke rol bij de ondersteuning van ongewenst zwangere vrouwen. De huidige noodzaak om te verwijzen naar een abortuskliniek kan voor een deel van de vrouwen een extra belemmering vormen, terwijl andere vrouwen juist de voorkeur kunnen geven aan de meer anonieme omgeving van een ziekenhuis of kliniek. Het is belangrijk om de vrouw zorgvuldig te begeleiden zodat ze gehoord en gekend wordt in haar keuzeprocess. Er zijn geen inhoudelijke argumenten waarom vrouwen niet zelf zouden kunnen kiezen tussen behandeling in een ziekenhuis of een erkende abortuskliniek enerzijds of medicamenteuze OTB in de huisartsenpraktijk anderzijds.

## **Literatuur**

Bennett IM, Baylson M, Kalkstein K, Gillespie G, Bellamy SL, Fleischman J. Early abortion in family medicine: clinical outcomes. *Ann Fam Med* 2009;7:527-33.

Boersma AA, Meyboom-de Jong B, Kleiverda G. Mifepristone followed by home administration of buccal misoprostol for medical abortion up to 70 days of amenorrhoea in a general practice in Curaçao. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16:61-6.

Cameron S, Glasier A, Johnstone A, Dewart H, Campbell A. Can women determine the success of early medical termination of pregnancy themselves? *Contraception* 2015;91:6-11.

Cleland K, Creinin MD, Nucatola D, Nshom M, Trussell J. Significant adverse events and outcomes after medical abortion. *Obstet Gynecol* 2013;121:166-71.

Commissie Kwaliteitsdocumenten NVOG, Herziene NVOG-richtlijn 'Zwangerschapsafbreking tot 24 weken'. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 28 mei 2015.

Gaudu S, Crost M, Esterle L. Results of a 4-year study on 15,447 medical abortions provided by privately practicing general practitioners and gynecologists in France. *Contraception* 2013;87:45-50.

Kapp N, Whyte P, Tang J, Jackson E, Brahma D. A review of evidence for safe abortion care. *Contraception*. 2013;88:350-63.

Kopp Kallner H, Gomperts R, Salomonsson E, Johansson M, Marions L, Gemzell-Danielsson K. The efficacy, safety and acceptability of medical termination of pregnancy provided by standard care by doctors or by nurse-midwives: a randomised controlled equivalence trial. *BJOG* 2015;122:510-7.

Kleiverda G. Veilige, niet-legale abortus: een belangrijke bijdrage aan de vermindering van moedersterfte en vrouwenleed. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:483-5.

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie. *Informatorium Medicamentorum*. Den Haag: KNMP, 2015.

Kulier R, Kapp N, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng L, Campana A. Medical methods for first trimester abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11):CD002855.

Leeman L, Asaria S, Espey E, Ogburn J, Gopman S, Barnett S. Can mifepristone medication abortion be successfully integrated into medical practices that do not offer surgical abortion? *Contraception* 2007;76:96-100.

Ngo TD, Park MH, Shakur H, Free C. Comparative effectiveness, safety and acceptability of medical abortion at home and in a clinic: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2011;89:360-70.

Prine L, Shannon C, Gillespie G, Crowden WA, Fortin J, Howe M, Dzuba I. Medical abortion: outcomes in a family medicine setting. *J Am Board Fam Med* 2010;23:509-13.

Raymond EG, Shannon C, Weaver MA, Winikoff B. First-trimester medical abortion with mifepristone 200 mg and misoprostol: a systematic review. *Contraception* 2013;87:26-37.

RCOG-guideline '*The care of women requesting induced abortion*'. Evidence-based clinical guideline number 7, 2011. [http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/Abortion%20guideline\\_web\\_1.pdf](http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/Abortion%20guideline_web_1.pdf)

Say L, Kulier R, Gülmezoglu M, Campana A. Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD003037. New search for studies and content updated (no change to conclusions) in: *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(3):CD003037.

Warriner IK, Wang D, Huong NT, Thapa K, Tamang A, Shah I, Baird DT, Meirik O. Can midlevel health-care providers administer early medical abortion as safely and effectively as doctors? A randomised controlled equivalence trial in Nepal. *Lancet* 2011;377:1155-61.

WHO Safe abortion. Technical and policy guidance for health systems, WHO 2014