

Richtlijn behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan

INITIATIEF

Nederlands Genootschap van Abortusartsen (NGvA)

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten (OMS) in 2012

B.S. Niël-Weise, zelfstandig richtlijnmethodoloog, voor de revisie van het onderwerp priming in
2015 en 2016

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit een subsidie van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan het Nederlands Genootschap van Abortusartsen gericht op het stimuleren van de kwaliteit van de abortushulpverlening in Nederland.

Colofon

RICHTLIJN BEHANDELING VAN VROUWEN DIE EEN
ZWANGERSCHAPSAFBREKING ONDERGAAN

© 2015 Nederlands Genootschap van Abortusartsen

Mercatorlaan 1200

3528 BL Utrecht

Tel. 030-2823823

Email: secretariaat@ngva.knmg.nl

Website: <http://www.ngva.net/>

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Overzicht van de aanbevelingen

Het onderwerp priming is gereviseerd. Hierdoor zijn wijzigingen aangebracht in de volgende hoofdstukken:

- Hoofdstuk 1 Algemene inleiding
- Hoofdstuk 2 Zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
- Hoofdstuk 3 Zwangerschapsafbreking in het tweede trimester

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de monodisciplinaire richtlijn 'Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan'.

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap?

Indien gekozen wordt voor een instrumentele techniek acht de werkgroep, gezien het lage percentage complicaties, vacuümaspiratie de eerste keus.

Zijn er verschillen in het slagen van de behandeling, de tevredenheid van de vrouwen of het aantal complicaties tussen de instrumentele zwangerschapsafbreking of de medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het eerste trimester?

Wanneer de vrouw een amenorroe van minder dan 63 dagen heeft dient zij geïnformeerd te worden over de keuzemogelijkheid van de behandeling: instrumenteel of medicamenteus.

Informeer de vrouw over de verschillen tussen beide behandelwijzen en geef daarbij aan dat een medicamenteuze zwangerschapsafbreking langer duurt en een hogere kans geeft op complicaties, zoals een doorgaande zwangerschap, incomplete abortus en bloeding, in vergelijking met de instrumentele zwangerschapsafbreking

Wat is de plaats van priming in een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?

Overweeg priming - analoog aan de RCOG- en WHO-richtlijn - met misoprostol in het eerste trimester bij alle instrumentele zwangerschapsafbrekingen. Betrek daarbij pariteit, leeftijd en de wens van de patiënte.

Prime - analoog aan de RCOG-richtlijn - altijd met misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking vanaf een amenorrhoea 9+0 weken.

Wat is de wijze en het moment van toediening van misoprostol als cervicale priming bij een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbrekingen?

Geef 400 mcg misoprostol sublinguaal 1 uur voorafgaand aan de ingreep of vaginaal 3 uur voorafgaand aan de ingreep. Betrek daarbij het bijwerkingenprofiel, pariteit en obstetrische voorgeschiedenis, leeftijd, de wens van de patiënte en de uitvoerbaarheid in de kliniek.

Geef bij iedere priming een NSAID.

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende medicamenteuze behandeling voor een zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap?

Wanneer de vrouw een amenorroe van minder dan 63 dagen heeft dient zij geïnformeerd te worden over de keuzemogelijkheid van de behandeling: instrumenteel of medicamenteus.

Informeer de vrouw over de verschillen tussen beide behandelwijzen en geef daarbij aan dat een medicamenteuze zwangerschapsafbreking langer duurt en een hogere kans geeft op complicaties, zoals een doorgaande zwangerschap, incomplete abortus en bloeding, in vergelijking met de instrumentele zwangerschapsafbreking

De medicamenteuze behandeling bestaat bij voorkeur uit 200 mg mifepriston oraal gevolgd door tenminste 800 mcg misoprostol vaginaal.

Het is wenselijk om tussen de toediening van mifepriston en misoprostol een tijdsduur van acht tot tweeënzeventig uur te hanteren.

De aanbevolen doseringen van mifepriston en misoprostol bij deze indicatie, alsmede de toedieningswijze van misoprostol zijn niet geregistreerd. Het is daarom wettelijk vereist om de vrouw hierover, bij voorkeur schriftelijk, te informeren.

Het belang van een nacontrole moet - ook schriftelijk - benadrukt worden omdat óók na een hevige bloeding niet is uitgesloten dat de zwangerschap nog intact is. De nacontrole dient, afhankelijk van de duur van de zwangerschap bij aanvang van de behandeling, na een tot vier weken plaats te vinden.

Bij een doorgaande zwangerschap of bij onvolledige uitdrijving van de vruchtzak na een medicamenteuze behandeling wordt doorgaans zuigcurettage aangeboden. Overwogen kan worden (bij een nacontrole na een week) een tweede medicamenteuze behandeling te geven.

Wat is de optimale zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?

Er wordt geadviseerd om in abortusklinieken bij vrouwen in het tweede trimester D&E toe te passen.

Bij een zwangerschapsafbreking in het ziekenhuis zou de vrouw de keus tussen medicamenteus en D&E aangeboden moeten worden, waarbij dan in het laatste geval verwijzing naar een abortuskliniek kan plaatsvinden.

De werkgroep vindt het wenselijk om een landelijke werkgroep in te stellen voor de ontwikkeling van een registratiesysteem voor late complicaties van zwangerschapsafbreking in het tweede trimester.

Wat is de plaats van priming in een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?

Prime altijd met misoprostol bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking tenzij gecontra-indiceerd.

Prime bij voorkeur vaginaal met misoprostol bij patiënten met een sectio in de anamnese.

Wat is de wijze en het moment van toediening van misoprostol bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbrekingen?

Geef 400 mcg misoprostol sublinguaal 1 uur voorafgaand aan de ingreep of vaginaal 3 uur voorafgaand aan de ingreep. Kies voor een langere inwerktijd bij sublinguaal gebruik en een een zwangerschapsduur > 18 weken.

Geef bij iedere priming een NSAID.

Overweeg misoprostol te herhalen bij een zwangerschapsduur van > 20 weken of bij een geobjectiveerde onvoldoende rijping/dilatatie.

Welke genitale bacteriële infectie komt frequent voor bij vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan en hoe dient deze behandeld te worden?

Aangezien Chlamydia trachomatis het meest voorkomt bij vrouwen tussen de 15-25 jaar, is het verstandig hen daarvoor na een instrumentele zwangerschapsafbreking aansluitend profylactisch te behandelen.

Welk antibioticabeleid bij een instrumentele zwangerschapsafbreking heeft de voorkeur?

Er wordt geadviseerd om de cliënt na de instrumentele zwangerschapsafbreking op dezelfde dag 1.000 mg azithromycine als profylaxe te geven.

Bij een verdenking van een bacteriële vaginose wordt vier maal 500 mg metronidazol voorgeschreven.

Welk antibioticabeleid bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking heeft de voorkeur?

De werkgroep is van mening dat antibiotica profylaxe bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet noodzakelijk is.

Wanneer dient echoscopie toegepast te worden bij een zwangerschapsafbreking? Wat is de rol van echoscopie bij het stellen van de diagnose zwangerschap?

Bij zwangerschapsafbrekingen dient een echoscopie uitgevoerd te worden voor het stellen van de diagnose meerlingzwangerschap en (abnormale) zwangerschap.

Wat is de rol van echoscopie bij de bepaling van de zwangerschapsduur?

De zwangerschapsduur dient altijd echoscopisch bepaald en gedocumenteerd te worden. Daarbij wordt tevens vastgesteld of het een vitale intra-uterine zwangerschap is in een normale uterus.

Wat is de rol van echoscopie tijdens een instrumentele zwangerschapsafbreking?

Echoscopie wordt tijdens het eerste en tweede trimester aanbevolen.

Bij lastige ingrepen (zoals liggingsafwijkingen, congenitale afwijkingen, pathologie) en bij een instrumentele abortus in het tweede trimester dient abdominale echoscopie gebruikt te worden.

Macroscopische inspectie van het curettement dient uitgevoerd te worden.

Wat is de rol van echoscopie na een instrumentele zwangerschapsafbreking?

Het is verstandig om aan het eind van de behandeling een echoscopie te verrichten om eventueel restweefsel uit te sluiten.

Het is verstandig om bij klachten zoals hevige buikpijn of te lang en teveel bloedverlies in de periode

na de zwangerschapsafbreking een echoscopie te verrichten.

Indien een vrouw na een zwangerschapsafbreking klachtenvrij is, heeft een echoscopie weinig toegevoegde waarde. Meestal worden er geen afwijkingen gevonden.

Indien de zwangerschapstest na vier weken nog positief is, is het noodzakelijk een echo te maken.

Wat is de rol van echoscopie na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking?

Het is verstandig om, na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking, bij aanhoudende buikpijn, te lang en overmatig bloedverlies of aanhoudende zwangerschapssymptomen een echoscopie te verrichten.

Het is verstandig om één tot vier weken na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking een echoscopie te verrichten, afhankelijk van de zwangerschapsduur.

Wanneer dient de rhesusfactor bepaald te worden en wat is de behandeling bij Rh-?

Tot 7,0 weken (49 dagen) amenorroe kan toediening van anti-d immunoglobuline achterwege blijven.

Vanaf 7,0 weken (49 dagen) amenorroe dienen Rh(D) negatieve vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan met een adequate dosis anti-d van 250 IE en in het tweede trimester van 375 IE beschermd te worden, met uitzondering van reeds gesensibiliseerde vrouwen.

Veranderingen in deze gereviseerde richtlijn ten opzichte van de richtlijn uit 2012

In vergelijking met de richtlijn uit 2012 zijn op basis van nieuwe literatuur en inzichten een aantal conclusies en aanbevelingen aangepast. Hier volgt een korte samenvatting van de belangrijkste veranderingen:

- bij de beoordeling van kracht van het wetenschappelijk bewijs werd in deze richtlijn gebruik gemaakt van de GRADE-methode. In de richtlijn uit 2012 werd gebruik gemaakt van de EBRO-methode;
- in hoofdstuk 2 heeft priming nu wel een plaats: - Analoog aan de RCOG- en WHO-richtlijn overweeg priming met misoprostol in het eerste trimester bij alle instrumentele zwangerschapsafbrekingen. Betrek daarbij pariteit, leeftijd en de wens van de patiënte. - Geef 400 mcg misoprostol sublinguaal 1 uur voorafgaand aan de ingreep of vaginaal 3 uur voorafgaand aan de ingreep. Betrek daarbij het bijwerkingenprofiel, pariteit en obstetrische voorgeschiedenis, leeftijd, de wens van de patiënte en de uitvoerbaarheid in de kliniek. Geef bij iedere priming een NSAID.
- in hoofdstuk 3 is de indicatie voor priming scherper gesteld: Prime altijd met misoprostol bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking tenzij gecontra-indiceerd. - Prime bij voorkeur vaginaal met misoprostol bij patiënten met een sectio in de anamnese. - Geef 400 mcg misoprostol sublinguaal 1 uur voorafgaand aan de ingreep of vaginaal 3 uur voorafgaand aan de ingreep. Kies voor een langere inwerktijd bij sublinguaal gebruik en een zwangerschapsduur > 18 weken. - Geef bij iedere priming een NSAID. - Overweeg misoprostol te herhalen bij een zwangerschapsduur van > 20 weken of bij een geobjectiveerde onvoldoende rijping/dilatatie.

Samenstelling van de werkgroep

In 2014 hebben de volgende personen deelgenomen aan het reviseren van de module priming van de richtlijn Behandeling:

- Drs A. Talens (voorzitter), abortusarts, sinds november 2014 niet meer aan een kliniek verbonden
- Drs. M. Denteneer, abortusarts, CASA te Leiden
- Dr. D.A.A Verkuyl, FRCOG, abortusarts/gynaecoloog, CASA te Leiden
- Drs. R. Brethouwer, abortusarts, Bloemenhovekliniek te Heemstede
- Drs. B.J.S. Kroeze, abortusarts, Stimezo Zwolle, ASK Mildredhuis Arnhem
- Drs. G.M. van Kleffens, (abortus)arts, Stimezo Zwolle, ASK Eindhoven

De werkgroep is geadviseerd door:

- Dr. C.L van der Wijden, gynaecoloog, MPH, namens de NVOG

Met ondersteuning van:

- Mw. B.S. Niël-Weise, arts-microbioloog (niet praktiserend), zelfstandig richtlijnmethodoloog, Deventer
- Mw. Drs. H.W.J. Deurenberg, SIROSS, informatiespecialist, Oss

In 2012 hebben de volgende personen deelgenomen aan de ontwikkeling van de richtlijn:

- Drs. P. Hanewald (voorzitter), abortusarts, lid van het NGvA
- Mw. drs. M. Denteneer, abortusarts, lid van het NGvA
- Mw. drs. A. Talens, abortusarts, lid van het NGvA
- Drs. J.R. Soedirman, arts, (voorheen) lid van het NGvA
- Drs. L. Querido, abortusarts, lid van het NGvA (tot juli 2010)
- Drs. W. Shadmanfar, abortusarts, lid van het NGvA
- Mw. drs. M. van Kleffens, abortusarts, lid van het NGvA
- Mw. drs. E. Bonsen, abortusarts, lid van het NGvA

Vanuit de OMS ondersteund door

- Mw. drs. J.W. Hagemeyer, senior-adviseur, OMS, Utrecht
- Mw. drs. M. Wessels, informatiespecialist, OMS, Utrecht

Inhoudsopgave

Overzicht van de aanbevelingen.....	4
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding.....	12
1.1 Aanleiding.....	12
1.2 Doelstelling van de richtlijn	13
1.3 Doelgroep	13
1.4 Werkwijze	14
1.5 Belangenverstrengeling/onafhankelijkheid werkgroepleden	19
1.6 Juridische betekenis van richtlijnen	20
1.7 Herziening	20
1.8 Referenties	20
Hoofdstuk 2 Zwangerschapsafbreking in het eerste trimester	21
Hoofdstuk 3 Zwangerschapsafbreking in het tweede trimester	118
Hoofdstuk 4 Antibioticabeleid.....	160
Hoofdstuk 5 Echoscopie	173
Hoofdstuk 6 Rhesusfactor.....	193
Bijlage 1 Zoekstrategie.....	202
Bijlage 2 Begrippen & definities.....	208
Bijlage 3 Belangenverklaring.....	209
Bijlage 4 Evidence tabellen	210

Hoofdstuk 1 Algemene inleiding

1.1 Aanleiding

In Nederland vinden per jaar ongeveer 33.000 zwangerschapsafbrekingen plaats (Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2009). Zwangerschapsafbreking is in Nederland geregeld bij wet. De Wet afbreking zwangerschap, Waz (1984) is de belangrijkste wet die het kader waarbinnen de hulpverlening kan plaatsvinden bepaalt.

Internationaal gezien behoort Nederland tot de landen met de laagste abortuscijfers (Inspectie voor de Gezondheidszorg, 2009).

In 2005 werd de Waz geëvalueerd (Visser et al., 2005). Geconcludeerd werd dat de wet in het algemeen goed wordt nageleefd, wat ook de indruk is van de inspectie, ook wat betreft de kern van de wet: de besluitvormingsaspecten. De balans tussen het recht van de vrouw op hulp en de bescherming van ongeboren leven die de wetgever voor ogen stond wordt in de praktijk gerealiseerd. De kwaliteit van de zorg is goed, maar zou nog kunnen worden verbeterd; er zijn aanbevelingen gedaan ter bevordering van de kwaliteit bij onder andere verwijzing, counseling en besluitvorming (Visser et al., 2005; p. 183-186). De regering heeft in de evaluatie geen reden gezien de wet te wijzigen en onderschrijft de meeste aanbevelingen (Kamerstukken II 2005/06, 30 371, nr. 2).

Het Nederlands Genootschap van Abortusartsen (NGvA) heeft in 2008 ter stimulering van de kwaliteit van de abortushulpverlening door onder meer het ontwikkelen en realiseren van geïntegreerd kwaliteitsbeleid voor vier jaar subsidie van het ministerie van VWS verkregen. Een belangrijk onderdeel van dit subsidietraject is het ontwikkelen van een aantal evidence based richtlijnen. De tweede in deze reeks is de onderhavige richtlijn “Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan”.

Aanleiding voor revisie priming

De aanleiding tot het actualiseren van deze richtlijn m.b.t. priming voor zwangerschapsafbreking in het 1e en 2e trimester, is de de recente evidence (Oliver-Williams et al., 2013; Klemetti et al., 2012; Scholten et al., 2013) en de aansluiting bij (inter)nationale richtlijnen (RCOG 2011 en WHO 2012, NVOG 2014). De RCOG guideline (2011) geeft de aanbeveling priming toe te passen vanaf 9 weken amenorroe bij alle vrouwen en priming te overwegen voor iedere instrumentele zwangerschapsafbreking. De WHO guideline (2012) geeft de aanbeveling altijd cervicale priming toe te passen bij alle vrouwen met een zwangerschapsduur meer dan 12-14 weken amenorroe, terwijl het toepassen van priming voor alle vrouwen met een zwangerschap bij iedere amenorroeduur overwogen kan worden .

Boven de 14 weken amenorroe beveelt de WHO aan altijd priming toe te passen.

De NVOG volgt de richtlijnen van RCOG en WHO.

Uit de Schotse studie, gepubliceerd in de BMJ 2013 trok men de conclusie dat het moderniseren van methoden van zwangerschapsafbreking een effectieve lange termijn strategie zou kunnen zijn om het aantal premature partus te reduceren (Oliver-Williams et al., 2013).

Uit de Finse studie (Klemetti et al., 2012) blijkt o.a. dat terwijl 88% van de zwangerschapsafbrekingen instrumenteel plaatsvond er bij een toenemend aantal 3 afbrekingen in de voorgeschiedenis een significante toename van partus prematurus was. Daarbij geven de auteurs ook aan dat je op grond van epidemiologische gegevens geen causaliteit mag aannemen.

Uit de Nederlandse studie (Scholten et al., 2013), een retrospectief cohort studie, blijken in het algemeen verschillende lange termijn complicaties in volgende zwangerschappen gerelateerd aan een zwangerschapsafbreking (en) in de voorgeschiedenis.

Afbakening priming

Het gebruik van laminaria wordt buiten beschouwing gelaten, omdat deze techniek in Nederland nauwelijks wordt toegepast.

Uitgangsvragen priming

- Wat is de plaats van priming in een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?
- Wat is de wijze en het moment van toediening van misoprostol als cervicale priming bij een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbrekingen?
- Wat is de plaats van priming in een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?
- Wat is de wijze en het moment van toediening van misoprostol bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbrekingen?

1.2 Doelstelling van de richtlijn

De richtlijn heeft als doel de kwaliteit van de abortushulpverlening verbeteren door de behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan te optimaliseren. De richtlijn beoogt op deze wijze een handvat te bieden voor een uniform zorgaanbod op het gebied van behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan in Nederland.

1.3 Doelgroep

De richtlijn is primair bedoeld voor de abortusartsen die de zwangerschapsafbreking uitvoeren.

Daarnaast is de richtlijn ook bedoeld voor alle hulpverleners die betrokken zijn bij de behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan: huisartsen, gynaecologen, verpleegkundigen, (medisch) psychologen en maatschappelijk werkers. Secundair kan de richtlijn ook

dienen als informatiedocument voor beleidsmakers en financiers die betrokken zijn bij dit zorgaanbod.

1.4 Werkwijze

Werkwijze in 2012

Samenstelling en werkwijze van de werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd in 2009 een monodisciplinaire werkgroep van abortusartsen ingesteld door het bestuur van de NGvA. De werkgroepleden zijn namens het NGvA gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor deze richtlijn. In de afrondende fase heeft een aantal gynaecologen commentaar gegeven.

Uitgangsvragen

1. Wat is de meest doelmatige en doeltreffende instrumentele en medicamenteuze behandeling (inclusief mengvormen) voor zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap?
2. Wat is de meest doelmatige en doeltreffende instrumentele en medicamenteuze behandeling (inclusief mengvormen) voor zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?
3. Wat is het antibioticabeleid per behandelingsmethodiek, per fase van de zwangerschap?
4. Wanneer dient echoscopie toegepast te worden voor een zwangerschapsafbreking?
5. Wanneer dient de rhesusfactor bepaald te worden en wat is de behandeling bij Rhesusnegatieve vrouwen

In deze richtlijn wordt niet ingegaan op de technische details van de uitvoering van de instrumentele zwangerschapsafbreking. Ook worden onderwerpen die ter sprake komen in de richtlijnen begeleiding, pijnbestrijding en nazorg buiten beschouwing gelaten; deze richtlijnen zijn of worden separaat ontwikkeld. Bij het afronden van de richtlijn viel op dat weinig aandacht is besteed aan late(re) complicaties. Mogelijk dat een gezamenlijke werkgroep van gynaecologen en abortusartsen zich hier in de nabije toekomst nog over kan buigen.

Methode richtlijnontwikkeling

Deze richtlijn is opgesteld aan de hand van “Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation” (AGREE) (www.agreecollaboration.org). Dit instrument is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen. De werkgroep werkte gedurende twee jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Er werden literatuursearces verricht en de

werkgroepleden beoordeelden inhoud en de kwaliteit van de literatuur. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf voor de richtlijn, waarin de relevante wetenschappelijke literatuur werd verwerkt. Indien geen wetenschappelijk relevante literatuur voorhanden was werd de tekst geschreven op basis van de expertise van de werkgroepleden. Tijdens vergaderingen werden de teksten toegelicht en bediscussieerd. Daarna redigeerde de redactiecommissie de teksten en vervolgens werden deze plenair vastgesteld. De afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten heeft de werkgroep ondersteund en geadviseerd.

Strategie voor zoeken naar en beoordelen van de literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar Nederlandse en Engelstalige bestaande richtlijnen in de databases van het National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), NICE (<http://www.nice.org.uk/>), SIGN (<http://www.sign.ac.uk/>) en van het CBO (<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>). Ook werd nog gezocht naar Nederlandse en Engelstalige richtlijnen met de zoekmachine SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>). Tevens werd gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library. Vervolgens werd er voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar Nederlandse en Engelstalige gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Medline (OVID) (1967-2010). Tevens werd aanvullend handmatig gezocht naar Nederlandse en Engelstalige studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs). Indien er meerdere systematische reviews waren is gekozen voor de meest recente. In afwezigheid van RCTs werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken, prospectieve niet-vergelijkende en retrospectieve onderzoeken. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op toepasbaarheid, kwaliteit van het onderzoek en tenslotte gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1.

Bij het zoeken naar en interpreteren van de resultaten van wetenschappelijk onderzoek zag de werkgroep zich regelmatig voor problemen geplaatst. Soms was er nauwelijks of geen literatuur over bepaalde onderwerpen te vinden of was deze sterk verouderd. De kwaliteit van de literatuur was wisselend: onderzoek voldeed soms niet meer aan de huidige kwaliteitscriteria en onderzoekspopulaties waren soms klein. Hierdoor kunnen vraagtekens geplaatst worden bij de validiteit van de resultaten. Verder is zwangerschapsafbreking een ingreep die in verschillende culturen anders gewaardeerd wordt, met als gevolg dat de resultaten van studies niet altijd van toepassing waren voor de Nederlandse situatie.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs niveau	Interventie onderzoek	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review / meta-analyse van tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat is gecontroleerd voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt controle-onderzoek, cohort onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle-onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel gegevens uit wetenschappelijk onderzoek als op de belangrijkste overwegingen van de werkgroep.

In de overwegingen wordt de validiteit van de geselecteerde literatuur en de toepasbaarheid daarvan op de Nederlandse situatie besproken. De voorkeur van patiënten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische aspecten spelen daarbij een rol.

Implementatie en evaluatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn is alleen beschikbaar in een digitale versie en is verspreid onder alle abortusartsen en alle abortusklinieken en ziekenhuizen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van het Nederlands Genootschap van Abortusartsen.

Deze richtlijn is bedoeld om te worden gebruikt voor de ontwikkeling of evaluatie van lokale protocollen. De richtlijn is niet bedoeld als lijst met aandachtspunten of checklist bij de besluitvorming.

Werkwijze in 2015 voor de revisie van het onderwerp priming

AGREE

De revisie van het onderwerp priming is opgesteld conform de eisen in het rapport 'Richtlijnen 2.0' van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad WOK. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; www.agreecollaboration.org). Dit is een internationaal breed geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

Werkgroep

Voor de beperkte revisie van de richtlijn uit 2012 is in 2015 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van het Nederlands Genootschap van Abortusartsen en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende een jaar aan de totstandkoming van de revisie. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter en de adviseur van de werkgroep de knelpunten en stelden zij concept uitgangsvragen op. Dit concept werd met de werkgroep besproken.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

De werkgroep stelde de definitieve uitgangsvragen vast. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de gereviseerde modules priming. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de kolom 'Beoordeling kwaliteit studie' van een evidencetabel.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij voldoende overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

Bij gereviseerde interventievragen werd de kracht van het wetenschappelijke bewijs bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>) (Atkins et al, 2004). Bij niet gereviseerde interventievragen is het niveau van de bewijskracht beoordeeld met de gebruikelijke EBRO-methode.

Formuleren van de conclusies

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar een of meer individuele artikelen, maar wordt deze getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk, zoals de expertise van de werkgroepleden, patiënten voorkeur, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen.

Kennislacunes

Tijdens de revisie van het onderwerp priming is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is.

Commentaar- en autorisatiefase

Het gereviseerde onderwerp priming werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de concepttekst aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve tekst werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

Implementatie

Zie werkwijze in 2012

1.5 Belangenverstrengeling/onafhankelijkheid werkgroepleden

Verklaringen van werkgroepleden over mogelijke belangenverstrengeling zijn ter inzage bij de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten en een overzicht is opgenomen in bijlage 3. Er is geen belangenverstrengeling gemeld.

Voor de revisie van het onderwerp priming: Verklaringen van werkgroepleden over mogelijke belangenverstrengeling zijn ter inzage bij het NGvA. Er is geen belangenverstrengeling gemeld.

1.6 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen die zo veel mogelijk op wetenschappelijk bewijs gebaseerd zijn. Aanbevelingen passen in het streven om kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg’ en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen hulpverleners zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Als van deze richtlijn wordt afgeweken dient dit te worden beargumenteerd en gedocumenteerd en waar relevant in overleg met de patiënt plaats te vinden.

1.7 Herziening

Uiterlijk in 2017 bepaalt het bestuur van het NGvA of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien er nieuwe ontwikkelingen zijn die aanleiding vormen om de richtlijn te herzien.

Het NGvA is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

1.8 Referenties

- Inspectie voor de Gezondheidszorg. (2009). Jaarrapportage 2008 van de Wet afbreking zwangerschap
Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg.
- M. Visser et al (2005). Evaluatie Wet afbreking zwangerschap
- Klemetti R, Gissler M, Niinimäki M, Hemminki E. Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of first births in Finland. *Human.Reprod.* 2012; (27)11: 3315-3320.
- Oliver-Williams C et al. Termination no longer associated with preterm birth in Scotland. *BMJ* 2013; 347 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f4531> (Published 17 July 2013) Cite this as: *BMJ* 2013;347:f4531.
- RCOG guideline (2011): The Care of Women Requesting Induced Abortion.
- Scholten BL, Page-Christiaens GCML, Franx A, Hukkelhoven CWPM, Koster MPH. The influence of pregnancy termination on the outcome of subsequent pregnancies. *BMJ Open* 2013;3:e002803.
- WHO guideline (2012): Safe abortion: technical and policy guidance for health systems.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
- Everdingen JJE van, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum 2004.

Hoofdstuk 2 Zwangerschapsafbreking in het eerste trimester

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende methode van zwangerschapsafbreking (instrumenteel, medicamenteus of mengvormen) in het eerste trimester van de zwangerschap?

Inleiding

De leden van het NGvA hebben een scherpe grens gelegd tussen de trimesters, omdat men de competentie van abortusartsen en dus ook de opleiding wilde onderverdelen in duidelijk afgrensbare gebieden. Echoscopie maakte de grootte van de foetus objectiveerbaar en in de ledenvergadering van september 2009 werd daarom de grens eerste - tweede trimester gesteld bij een BPD (bipariëtale diameter) < 23 mm (12 + 6 weken a.m. = eerste trimester) en ≥ 23 mm (13 weken a.m. = tweede trimester) bipariëtaal. In de richtlijn 'Begeleiding van vrouwen die een zwangerschapsafbreking overwegen' is dit later herzien: het eerste trimester duurt tot en met dag 91.

Abortustechnieken in beide trimesters van de zwangerschap kunnen verdeeld worden in instrumentele en medicamenteuze technieken, maar in de praktijk blijkt dat deze indeling te zwart-wit is. Recente literatuur op het gebied van priming en richtlijnen van WHO, RCOG en NVOG laten een ontwikkeling zien waarbij er voorafgaande aan een instrumentele behandeling meer en meer geprimed wordt met misoprostol zowel in het eerste als tweede trimester.

Op 21 september 2005 is in de literatuurdatabestanden Cochrane, Medline, Embase en Popline gezocht naar literatuur om bovenstaande uitgangsvraag te beantwoorden. Hierbij is met behulp van een filter voor systematische reviews en een filter voor randomised controlled trials gezocht naar relevante literatuur voor zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap ('first trimester', 'early abortion'). Daarbij is met name gezocht naar literatuur aangaande instrumentele methoden ('curettage', 'vacuum curettage', 'curettage and dilatation', 'vacuum extract*', 'surgical methods') en medicamenteuze interventies ('abortive agent', 'mifepristone', 'misoprostol', 'prostaglandin', 'methotrexate') bij 'induced abortion' en 'cervical ripening'. Een talenfilter is toegepast, zodat alleen artikelen in de Engelse, Nederlandse, Franse en Duitse taal werden geselecteerd. Omdat in de Cochrane Database of Systematic Reviews drie reviews waren gevonden die de literatuur tot tenminste 2000 bespraken, is besloten voor de verdere literatuursearches te zoeken in de periode 1999 tot 2005. In totaal werden met de beschreven zoekstrategie 195 artikelen gevonden. Op 20 december 2009 is wederom literatuur gezocht in bovenstaande databestanden aangaande de instrumentele zwangerschapsafbreking, ditmaal werd gezocht naar literatuur uit de periode 2005 tot en met 2009. Dit heeft geen nieuwe literatuur of gezichtspunten opgeleverd aangaande de instrumentele zwangerschapsafbreking. Wel zijn verschillende studies gepubliceerd die

een vergelijking proberen te maken tussen de instrumentele en medicamenteuze zwangerschapsafbreking.

Instrumentele interventies in het eerste trimester van de zwangerschap

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap?

Samenvatting van de literatuur

In een Cochrane systematische review die in 2001 door Kulier et al. werd uitgevoerd, werden verschillende instrumentele methoden voor zwangerschapsafbreking in het eerste trimester met elkaar vergeleken. Er werd gezocht naar onderlinge vergelijkingen van manuele vacuümaspiratie, elektrische vacuümaspiratie en dilatatie en curettage, waarbij met name werd gekeken naar excessief bloedverlies, bloedtransfusie, uterusperforatie, cervixletsel, re-operatie, koorts, rehospitalisatie en mortaliteit. In deze review werden slechts drie, oude RCT's geïncludeerd.

In de trials werd geen maternale sterfte of uterusperforatie geconstateerd. Bij de trials die vacuümaspiratie vergeleken met dilatatie en curettage werden een verminderde operatieduur gevonden van 1,09 minuten (95% BI: 0,65-1,53) voor de vrouwen die vacuümaspiratie ondergingen. Bij een zwangerschapsduur van minder dan 9 weken was dit verschil nog iets groter (1,84 minuten). Overige vergelijkingen lieten geen verschillen zien. Aan de resultaten van deze systematische review kan niet bijzonder veel waarde worden toegekend, gezien het geringe aantal studies in de onderlinge vergelijkingen en de gedateerdheid van het aan de resultaten ten grondslag liggende materiaal.

Eveneens in 2001 verscheen de studie van Hemlin et al., die in een gerandomiseerde studieopzet manuele met elektrische vacuümaspiratie vergeleek. Hierbij werden 197 vrouwen met een zwangerschapsduur tot 56 dagen die kozen voor instrumentele zwangerschapsafbreking gerandomiseerd tussen de twee onderzoekarmen. Uiteindelijk werden 179 ingrepen uitgevoerd die alle succesvol waren in de zin dat er geen enkele voortgaande zwangerschap was. Het percentage benodigde hernieuwde curettages en infecties was in beide groepen even hoog, net als de gemiddelde bloedingsduur en het percentage vrouwen met een langere bloedingsduur.

Ook Dean et al. vergeleek manuele met elektrische vacuümaspiratie bij vrouwen die een zwangerschapsafbreking wensten in het eerste trimester van de zwangerschap. Hierbij werden 84 vrouwen met een zwangerschapsduur tot tien weken gerandomiseerd over beide groepen, waarbij met name werd gekeken naar de acceptatie van beide methoden; deze werd primair gemeten met de parameter 'storend geluid van de ingreep'. Ook andere subjectieve maten werden geanalyseerd. Er waren geen significante verschillen in duur van de ingreep, bloedverlies, complicaties, pijnstilling en herstelduur. Ook was er geen verschil in door de patiënt ervaren en door de arts geschatte pijn.

Vrouwen die elektrische vacuümaspiratie ondergingen bleken vaker het geluid hiervan te hebben opgemerkt en 19% vond dit geluid een beetje hinderlijk. Dit was meer dan in de groep die manuele vacuümaspiratie onderging ($p = 0,03$).

Conclusies

Niveau 2	Vacuümaspiratie en dilatatie en curettage lijken niet van elkaar te verschillen qua complicaties en bijwerkingen. Bij vacuümaspiratie is de duur van de ingreep wat korter. <i>A2 Kulier 2001</i>
-----------------	--

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat manuele en elektrische vacuümaspiratie veilige methoden van zwangerschapsafbreking zijn. In een gerandomiseerde studie werden geen verschillen in effectiviteit, bijwerkingen en complicaties aangetoond. <i>B Hemlin, Dean 2003</i>
-----------------	---

Overwegingen

Zuigcurettage is een veilige methode van zwangerschapsafbreking in het eerste trimester; de methode geeft een goed resultaat en weinig complicaties. De slagings- en complicatiepercentages verschillen tussen de onderzoeken tussen de 0 tot 5%. Dit zal mede afhangen van de ervaringen van de abortusarts.

In de veelal buitenlandse literatuur worden veel instrumentele zwangerschapsafbrekingen uitgevoerd onder algehele narcose. Dit is een verschil met de Nederlandse situatie, alhoewel hier in de dagelijkse praktijk de wens van de patiënt tot sedatie of narcose lijkt toe te nemen. De pijnbeleving kan minder zijn, maar de kosten zijn hoger; te denken valt aan het aanschaffen van bewakingsapparatuur, het opleiden van professionals en de betrokkenheid van een anesthesioloog.

De keuze voor wel of geen sedatie valt onder de autonome keuze van een patiënte en dient gerespecteerd en gefaciliteerd te worden.

Aanbevelingen

Indien gekozen wordt voor een instrumentele techniek acht de werkgroep, gezien het lage percentage complicaties, vacuümaspiratie de eerste keus.

Referenties

- Dean G, Cardenas L, Darney P, Goldberg A. *Acceptability of manual versus electric aspiration for first trimester abortion: a randomized trial*. Contraception 2003; 67:201-06.
- Hemlin J, Moller B. *Manual vacuum aspiration, a safe and effective alternative in early pregnancy termination*. Acta Obstet.Gynecol.Scand. 2001; 80:563-67.
- Kulier R, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. *Medical methods for first trimester abortion*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.Art.No.: CD002855.pub3.DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub3. 2004.
- Kulier R, Fekih A, Hofmeyr GJ, Campana A. *Surgical methods for first trimester termination of pregnancy*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4.Art. No.: CD002900.DOI: 10.1002/14651858.CD002900. 2001.

Instrumentele zwangerschapsafbreking vergeleken met medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het eerste trimester

Uitgangsvraag

Zijn er verschillen in het slagen van de behandeling, de tevredenheid van de vrouwen of het aantal complicaties tussen de instrumentele zwangerschapsafbreking of de medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het eerste trimester?

Samenvatting van de literatuur

In 2010 is een Cochrane review van Say et al. gepubliceerd. Deze review bevat zeven studies die medicamenteuze methodes vergelijken met vacuümaspiratie. Vier verschillende interventies, prostaglandines alleen, mifepriston alleen, mifepriston met misoprostol en methotrexaat met misoprostol worden vergeleken met vacuümaspiratie. De belangrijkste uitkomsten zijn effectiviteit, bijeffecten en patiëntvriendelijkheid. In deze review komt naar voren dat vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergaan in het algemeen langer bloedverlies hebben dan vrouwen die een vacuümaspiratie ondergaan. In de pijnbeleving valt moeilijk een vergelijking te maken, omdat de vrouwen die een instrumentele zwangerschapsafbreking ondergaan zeer vaak een bepaalde vorm van - algehele- anesthesie hebben ontvangen. In de Nederland wordt nog veel gewerkt met lokale verdoving. De auteurs concluderen, naar eigen zeggen met beperkte bewijsvoering, dat in het eerste trimester vacuümaspiratie effectiever is dan een medicamenteuze zwangerschapsafbreking met een prostaglandine alleen, en dat een vacuümaspiratie sneller verloopt met minder bloedverlies en minder pijn.

In 2004 is een RCT van Rorby et al. gepubliceerd. In deze studie werden 1.033 vrouwen met een zwangerschapsduur onder de 63 dagen geïncludeerd. Een deel van deze vrouwen wordt gerandomiseerd naar instrumentele of medicamenteuze methode, een ander deel kan kiezen. De instrumentele zwangerschapsafbreking houdt een vacuümaspiratie in onder algehele narcose en de medicamenteuze methode is 600 mg mifepriston en 1 mg misoprostol. De regimes zijn dus iets verschillend van de Nederlandse situatie. Twee en acht weken na de ingreep vulden de vrouwen vragenlijsten in met betrekking tot tevredenheid, bijeffecten en verwachtingen. In de vragenlijsten na twee en acht weken werden dezelfde tendensen gevonden; van de vrouwen die gekozen hadden voor een instrumentele zwangerschapsafbreking was 92% tevreden of zeer tevreden tegenover 94% in de gerandomiseerde instrumentele groep. De tevredenheid was lager in de medicamenteuze groep; van de vrouwen die gekozen hadden voor een medicamenteuze zwangerschapsafbreking was 82% tevreden of zeer tevreden en in de gerandomiseerde groep was dat 68%. De tevredenheid in de medicamenteuze groep was omgekeerd evenredig met de gestatieduur, de intensiteit van de pijn en

het voorkomen van misselijkheid en braken. Bij de instrumentele zwangerschapsafbreking hadden deze factoren geen invloed. De auteurs concluderen dat de tevredenheid hoog is in beide groepen, maar hoger bij de instrumentele methode. Ook concluderen zij dat de tevredenheid stijgt als vrouwen zelf kunnen kiezen welke methode zij wensen voor zwangerschapsafbreking.

In 2009 verscheen van Robson et al. in Health Technology Assessment de studie 'Randomised preference trial of medical versus surgical termination of pregnancy less than 14 weeks gestation.' (TOPS). Voor de instrumentele zwangerschapsafbreking werden vrouwen geïnccludeerd met een zwangerschapsduur tussen de 6 en 14 weken. Twee uur voor de ingreep kreeg iedere vrouw 400 microgram misoprostol, de ingreep werd uitgevoerd door middel van een zuigcurrettage en dit gebeurde onder algehele anesthesie. De medicamenteuze zwangerschapsafbreking werd uitgevoerd onder de 14 weken zwangerschapsduur. Iedere vrouw nam 200 milligram mifepriston oraal en kwam 36 tot 48 uur later naar de kliniek. Het regime onder de 9 weken zwangerschapsduur was misoprostol 800 microgram vaginaal en eventueel 4 uur later 400 microgram misoprostol als de zwangerschapsafbreking nog niet in gang was gezet. Bij een zwangerschapsduur boven de 9 weken begon men ook met 800 microgram misoprostol vaginaal, waarna iedere 3 uur daarna 400 microgram vaginaal werd toegediend, tot maximaal 4 doses. Was er dan nog geen resultaat dan werd er weer 200 milligram mifepriston toegediend, gevolgd door 1 mg. gemoprost, iedere 3 uur, met maximaal 5 doses. Was er dan nog geen abortus in gang gezet, dan ging men over op de instrumentele methode. De uitkomstmaat in dit onderzoek was of vrouwen weer zouden kiezen voor dezelfde methode bij een eventuele volgende zwangerschapsafbreking. Er werden in totaal 1.877 vrouwen geïnccludeerd. De medicamenteuze methode werd als meer negatief ervaren dan de vacuümaspiratie. Er werd meer pijn gerapporteerd. Na 3 maanden was er in beide groepen geen verschil in angst of depressieve gevoelens. Bij de medicamenteuze methode waren meer eerste hulp verzoeken. Namelijk 4,2% tegenover 0,7% van de vrouwen meldden zich bij de spoedeisende hulp. Ondanks dit laatste berekenden de auteurs dat de instrumentele methode duurder is dan de medicamenteuze abortus, mede ook door de algehele anesthesie en hospitalisatie.

In 2004 en 2005 rapporteerde de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) over septische shock als mogelijke complicatie bij gebruik van mifepriston en misoprostol. Vijf vrouwen zijn overleden door een septische shock, veroorzaakt door *Clostridium sordellii*. Dit was binnen een week na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking.

De auteurs van de gelezen artikelen geven aan dat de pathofysiologie niet geheel duidelijk is; er is geen duidelijke verklaring voor deze sterfgevallen. Verder onderzoek is nodig.

Verder wijzen de auteurs op het zeer geringe risico op deze complicatie. In Europa hebben de afgelopen 15 jaar ongeveer 1,5 miljoen vrouwen gekozen voor een medicamenteuze

zwangerschapsafbreking. De bovenstaande complicatie is in Europa één keer beschreven (Fischer et al. 2005; Greene et al. 2005; Fiala et al. 2005). In Portugal is in 2009 een infectie met *Chlostridium sordellii* met dodelijke afloop gemeld (21^{ste} European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ECCMID, 07.10.2011, Milan).

Conclusies

Niveau 1	Vergeleken met een instrumentele zwangerschapsafbreking geeft een medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het eerste trimester meer bloedverlies en duurt de ingreep langer. <i>A1 Say et al. 2010</i>
Niveau 3	Het lijkt aannemelijk dat bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking vaker complicaties voorkomen dan bij een vacuümaspiratie. <i>B Robson et al. 2009</i>
Niveau 4	Het is onwaarschijnlijk dat er een verband is tussen de medicamenteuze zwangerschapsafbreking en het toxic shock syndrome. <i>D Fischer et al. 2005; Greene et al. 2005; Fiala et al. 2005</i>

Overwegingen

Verschillende complicaties kunnen optreden bij een eerste trimester zwangerschapsafbreking. Bij een instrumentele ingreep, vacuümaspiratie, kunnen dat onder andere zijn perforatie, bloeding, ontsteking of een incomplete abortus of complicaties bij de anesthesie. Bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking kunnen onder andere zeer heftig en/of langdurig bloedverlies, een mislukte of incomplete abortus of een ontsteking optreden. De complicatiecijfers van zwangerschapsafbreking in het eerste trimester in Nederland zijn helaas niet uitgesplitst naar de instrumentele of medicamenteuze methode. Navraag bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg en bestudering van de LAR gegevens leverden een complicatiecijfer op van 4 op 1.000 zwangerschapsafbrekingen in het eerste trimester in Nederland. Dit is 0,4% van alle uitgevoerde eerste trimester zwangerschapsafbrekingen. In de gevonden literatuur zijn de complicatiecijfers niet verder toegelicht, maar worden er wel slagingspercentages gegeven. De 0,4 % is aanzienlijk lager dan de niet geslaagde zwangerschapsafbrekingen in de gevonden literatuur. Zo wordt in de Cochrane review gesproken over een slagingspercentage tussen de 71% (met enkel een prostaglandineregime) en 97,5%

(mifepristonmifepriston met misoprostol regime) en voor de instrumentele zwangerschapsafbreking over een slagingspercentage tussen de 94% en 100%.

Dit verschil in complicatiecijfers is vrij groot en een verklaring hiervoor kan niet zo gegeven worden. Speelt onderrapportage een rol, werken in Nederland, waarin abortusarts een apart vak is, meer ervaren artsen? Het is niet duidelijk en het werpt de vraag op in welke mate de gevonden onderzoeken te gebruiken zijn in de Nederlandse situatie. Behalve de complicatiecijfers verschillen de regimes van de medicamenteuze methode, de gestatieduur tot welke men de medicamenteuze abortus uitvoert en het feit dat zeer veel instrumentele methodes onder algehele anesthesie worden uitgevoerd. Deze manco's hebben het formuleren van (gefundeerde) conclusies en aanbevelingen lastig gemaakt.

Aanbevelingen

Wanneer de vrouw een amenorroe van minder dan 63 dagen heeft dient zij geïnformeerd te worden over de keuzemogelijkheid van de behandeling: instrumenteel of medicamenteus.

Informeer de vrouw over de verschillen tussen beide behandelwijzen en geef daarbij aan dat een medicamenteuze zwangerschapsafbreking langer duurt en een hogere kans geeft op complicaties, zoals een doorgaande zwangerschap, incomplete abortus en bloeding, in vergelijking met de instrumentele zwangerschapsafbreking

Referenties

- Fiala e.a. *Review of medical abortion using mifepristone in combination with a prostaglandine analogue*. Contraception 74; 66-86 2005
- Fischer e.a. *Fatal toxic shock syndrome associated with Clostridium sordelli after medical abortion*. New England journal of medicine, dec. 2005
- Greene, *Fatal infections associated with Mifepristone-induced abortion*. New England journal of medicine, dec. 2005
- Niinimäki e.a. *'Immediate complications after medical abortion compared with surgical termination of pregnancy'*. 2009
- Rorby e.a. *'Medical versus surgical abortion; comparing satisfaction and potential confounders in a partly randomized study'*. 2004
- Robson e.a. *'Randomised preference trial of medical versus surgical termination of pregnancy less than 14 weeks gestation.'* (TOPS), 2009
- Say e.a. *Cochrane review: Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy*. 2010
- Loeber. *Motivation and satisfaction with early medical vs. surgical abortion in the Netherlands*. Reproductive health matters, 2010;18(35):145-153.

Cervix priming eerste trimester

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van priming in een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?

Inleiding

In de huidige richtlijn Behandeling uit 2012 wordt aanbevolen dat “routinematige priming van de cervix met prostaglandinen (bijvoorbeeld misoprostol) bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester geen meerwaarde heeft”. In deze module wordt uitgezocht of deze aanbeveling nog juist is.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht om de volgende vraag te kunnen beantwoorden:

Wat is het effect van priming voorafgaand aan een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester op het voorkomen van de hieronder vermelde uitkomstmaten in vergelijking tot geen priming voorafgaand aan een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester?

Uitkomstmaten op korte termijn:

- complicaties op korte termijn (perforatie uterus, scheur cervix, > 500 ml bloedverlies, incomplete zwangerschapsafbrekingen, PID)
- diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)
- noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep
- benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep
- duur ingreep
- buikpijn
- misselijkheid

Uitkomstmaten bij een volgende zwangerschap:

- vroeggeboorte (partus prematurus en immaturus)
- afwijkende placentatie (bij voorbeeld placenta praevia of abruptio)
- infertiliteit
- laag geboortegewicht
- serotiniteit
- miskraam (tot 18 weken)

In de databases Medline (OVID) en Embase is vanaf 2010 gezocht naar priming bij een instrumentele zwangerschapsafbreking. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie leverde 61 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van priming met misoprostol versus geen priming bij een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbreking of observationeel onderzoek naar het effect van priming op de lange termijn, en met minimaal één van de hierboven genoemde uitkomstmaten. Op basis van titel en abstract werden drie studies geselecteerd (Kapp et al., 2010; Mittal et al., 2011; Meirik et al., 2012). Naast de search resultaten identificeerde de werkgroep nog twee additionele observationele studies (Oliver-Williams et al., 2013; Klemetti et al. 2012).

Samenvatting literatuur

Voor de vergelijking priming met misoprostol voorafgaand aan een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester (<13 weken) versus placebo werd de Cochrane review van Kapp (2010) als uitgangspunt genomen (OPM: in de richtlijn 2012 zijn geen RCT's opgenomen die niet ook in de Cochrane review waren opgenomen). Na de publicatie van de review van Kapp zijn nog twee RCT's gepubliceerd en opgenomen in deze literatuuranalyse (Mittal et al., 2011; Meirik et al., 2012). De analyse hieronder betreft het gebruik van misoprostol vaginaal, sublinguaal en oraal als priming voorafgaand aan een zwangerschapsafbreking in het eerste trimester.

1. Vergelijking misoprostol **vaginaal toegediend versus placebo**

In de recent gepubliceerde RCT's van Mittal en Meirik werd het gebruik van 400 µg misoprostol vaginaal 3 uur voor de instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester vergeleken met 400 µg placebo (zie evidencetabel). De follow-up na de ingreep was 7-10 dagen (Mittal et al., 2011) respectievelijk 7-13 dagen (Meirik et al., 2012). In de review van Kapp zijn 5 RCT's opgenomen die deze vraag ook onderzochten (Cakir et al., 2005; Bokström et al., 1989; de Jonge et al., 2000; Ngai et al., 1999; Vimala et al., 2003).

Complicaties op korte termijn (perforatie uterus, scheur cervix, > 500 ml bloedverlies, incomplete zwangerschapsafbrekingen, PID)

Een meta-analyse van drie studies laat zien dat de kans op korte termijn complicaties, i.e. perforatie uterus, scheur cervix, incomplete zwangerschapsafbrekingen, voortbestaan van de zwangerschap of PID, een derde lager is wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt (zie figuur 1).

Figuur 1 korte termijn complicaties



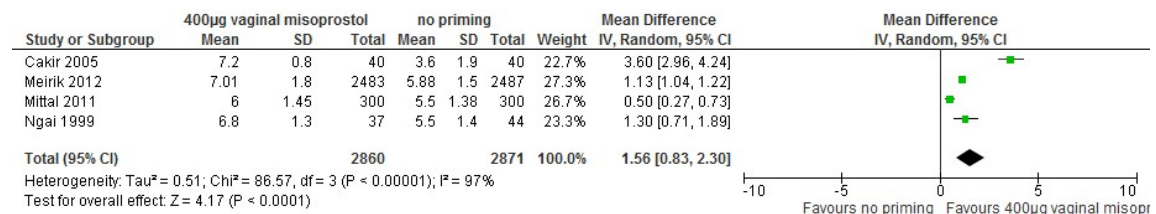
In de studies neemt het aantal korte termijn complicaties* af van 30 per 1000 naar 20 per 1000 wanneer 3 uur vóór de ingreep 400µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt. De ‘numbers needed to treat’ (NNT) is 100, d.w.z. dat er bij 100 patiënten priming dient plaats te vinden om 1 complicatie te voorkomen.

(* perforatie uterus, scheur cervix, incomplete zwangerschapsafbrekingen, voortbestaan van de zwangerschap of PID)

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

Een meta-analyse van 4 studies laat zien dat bij start van de ingreep de diameter van het cervicale kanaal 1.56 mm groter is bij gebruik van 400 µg misoprostol vaginaal 3 uur voorafgaand aan de ingreep (zie figuur 2).

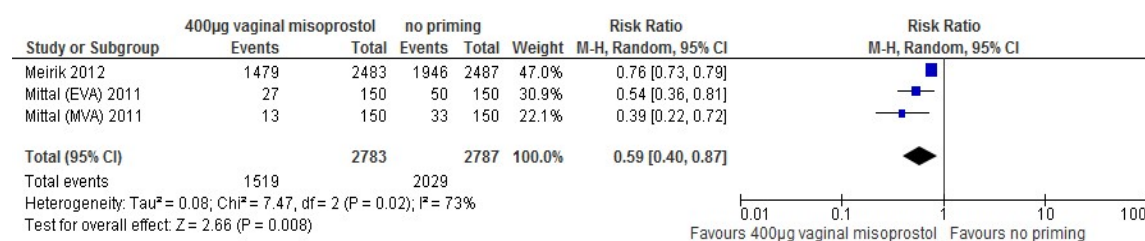
Figuur 2 Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)



Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep

Een meta-analyse van 3 studies laat zien dat het aantal patiënten waarbij dilatatie van het cervicale kanaal tijdens de ingreep nog noodzakelijk is 40% lager is wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt (zie figuur 3).

Figuur 3 Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep



In de studies neemt het aantal patiënten af waarbij dilatatie van het cervicale kanaal tijdens de ingreep noodzakelijk is, te weten van 728 per 1000 naar 545 per 1000 wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt.

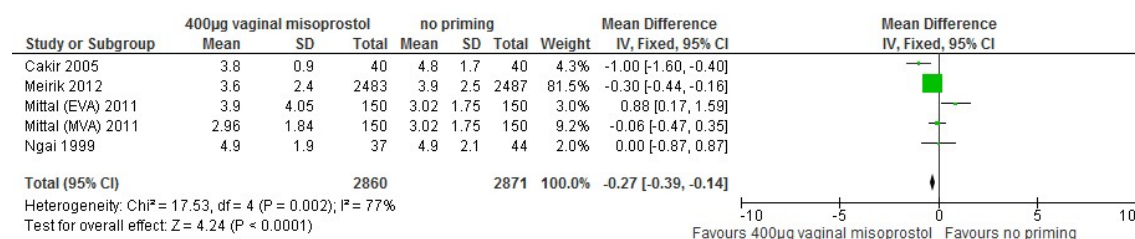
Benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep

Twee studies vonden een statistisch significant verschil in het voordeel van priming (Mittal et al., 2011; Meirik et al., 2012). Dit verschil in het benodigde aantal extra millimeters dilatatie tijdens de ingreep was 0,43 mm (Mittal et al., 2011) respectievelijk 0.37 mm (Meirik et al., 2012). Omdat in de publicatie van Meirik de standaarddeviatie niet gerapporteerd is, kon geen meta-analyse worden verricht.

Duur ingreep

Een meta-analyse van 5 studies laat een significante reductie zien van 16 seconden bij de instrumentele zwangerschapsafbreking bij vaginaal gebruik van 400 µg misoprostol vaginaal t.o.v. geen gebruik misoprostol (zie figuur 4).

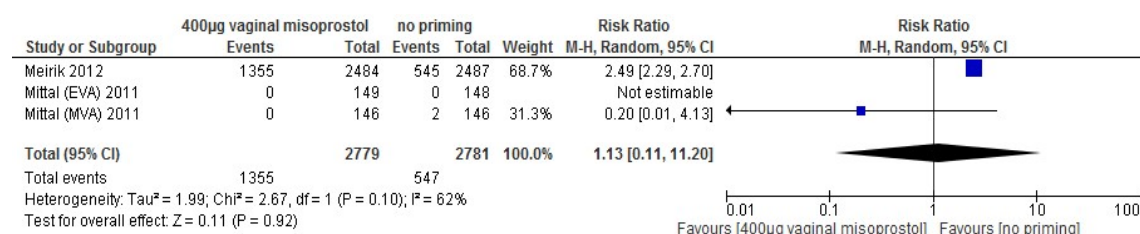
Figuur 4 Duur ingreep



Buikpijn

Een meta-analyse van 3 studies laat zien dat het aantal patiënten met buikpijn toeneemt wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt, statistisch niet significant (zie figuur 5). Op te merken valt dat geen van de studies definieerden hoe de pijnklachten gemeten zijn. Meirik rapporteerde dat geen van de patiënten extra medicatie behoefde ten gevolge van de buikpijn.

Figuur 5 Buikpijn

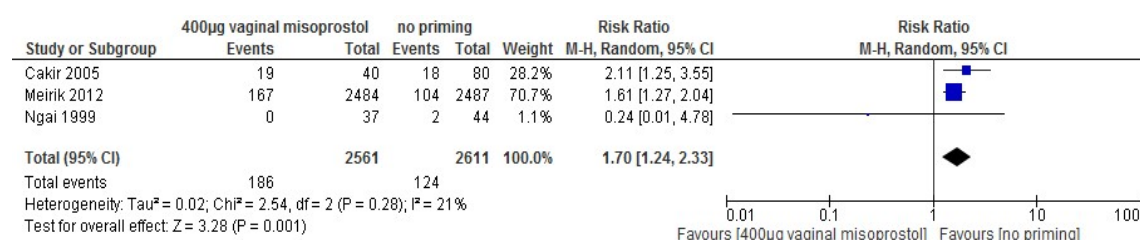


In de studies neemt het aantal patiënten met buikpijn toe van 197 per 1000 naar 488 per 1000 wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt.

Misselijkheid

Een meta-analyse van 3 studies laat zien dat het aantal patiënten met misselijkheid significant toeneemt wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt (zie figuur 6). Op te merken valt dat in geen van de studies wordt vermeld hoe de misselijkheid gemeten is.

Figuur 6 Misselijkheid



In de studies neemt het aantal patiënten met misselijkheid toe van 47 per 1000 naar 73 per 1000 wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal wordt gebruikt.

Complicaties op lange termijn (bij een volgende zwangerschap)

Een Schotse cohortstudie (Oliver-Williams et al., 2013) toont de verandering in methode van zwangerschapsafbreking gedurende de laatste 30 jaar en de afname van het aantal vroeggeboortes in die periode. Dit effect verklaren de auteurs door de modernisatie van zwangerschapsafbreking, i.e. het gebruik van misoprostol als priming naast de toename van het aantal volledig medicamenteuze zwangerschapsafbrekingen.

De Finse observationele studie van Klemetti (2012) ondersteunt de historische bevinding dat een instrumentele zwangerschapsafbreking zonder voorafgaande priming invloed kan hebben op de uitkomst van de eerstvolgende zwangerschap. Vooral het aantal vroeggeboorten < 28 weken neemt toe, waarbij het risico op vroeggeboorte oploopt met het aantal instrumentele zwangerschapsafbreking in de voorgeschiedenis zonder priming. Drie instrumentele

zwangerschapsafbrekingen zonder voorafgaande priming in de voorgeschiedenis gaven een significante toename van het aantal premature partussen < 37 weken en tevens een significant lager geboortegewicht. Overigens betrof het in 91% van de gevallen zwangerschapsafbrekingen uitgevoerd in het eerste trimester van de zwangerschap.

Bewijskracht van de literatuur

De aanvankelijke hoge bewijskracht voor de uitkomstmaat korte termijn complicaties wordt matig omdat de betrouwbaarheidsintervallen van het gepoolde resultaat breed zijn. In hoe verre het aantal complicaties in de studies vergelijkbaar is met het aantal complicaties in Nederland is onduidelijk. Volgens het inspectierapport “jaarrapportage 2013 van de Wet afbreking zwangerschap” zijn in 2013 526 complicaties (1,7%) gemeld. Het aantal complicaties in Nederland lijkt dus lager te zijn dan in de studies. Echter er is sprake van onderrapportage. Behandelde vrouwen die de kliniek hebben verlaten en vervolgens een complicatie krijgen (bijv. incomplete zwangerschapsafbrekingen, infectie) kunnen voor de behandeling van deze complicatie ook in het ziekenhuis (gynaecoloog) of bij de huisarts terecht. De abortuskliniek wordt hierover niet altijd geïnformeerd (bijv. ontslagbrief). Vandaar dat het zeer aannemelijk is dat er in Nederland een onderrapportage bestaat van deze complicaties. Hoewel er onzekerheid is of het aantal complicaties in de studies vergelijkbaar is met het aantal complicaties in Nederland (extrapoleerbaarheid), heeft de werkgroep het niveau van bewijskracht niet nog verder verlaagt.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm) is verlaagd van hoog naar laag, omdat de onderzoeksresultaten tegenstrijdig zijn (statistische heterogeniteit; $I^2=97\%$).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ‘noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep’ is hoog. Drie 3 gerandomiseerde onderzoeken van goede kwaliteit onderzochten deze uitkomstmaat (geen beperkingen in onderzoeksopzet en uitvoering).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat benodigde aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep is verlaagd van hoog naar matig, omdat het onduidelijk is of de betrouwbaarheidsintervallen van de 2 studies voldoende overlappen.

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm) is verlaagd van hoog naar laag, omdat de onderzoeksresultaten tegenstrijdig zijn (statistische heterogeniteit; $I^2=77\%$).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat buikpijn is verlaagd van hoog naar zeer laag, omdat de onderzoeksresultaten tegenstrijdig zijn (statistische heterogeniteit; $I^2=62\%$). Tevens zijn de betrouwbaarheidsintervallen breed (imprecisie) en is het de vraag of de manier waarop de studies buikpijn gemeten hebben extrapoleerbaar is naar de Nederlandse situatie (indirectheid).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat misselijkheid is verlaagd van hoog naar laag, omdat in twee (Cakir et al., 2005; Ngai et al., 1999) van de 3 studies het onduidelijk is of de randomisatie geblindeerd was (beperkingen in onderzoeksopzet) en het de vraag is of de manier waarop de studies (de ernst van de) misselijkheid gemeten hebben extrapoleerbaar is naar de Nederlandse situatie (indirectheid).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vroeggeboorte bij een volgende zwangerschap is laag, omdat de onderzoeken observationeel zijn opgezet.

Conclusies

Matig GRADE	<i>Complicaties op korte termijn (perforatie uterus, scheur cervix, > 500 ml bloedverlies, incomplete zwangerschapsafbrekingen, PID)</i> Het risico op korte termijn complicaties bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester neemt met een derde af wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal als priming wordt gebruikt ten opzichte van geen priming. <i>Bron Meirik et al., 2012; Mittal et al., 2011</i>
Laag GRADE	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)</i> Na priming met misoprostol vaginaal bij een eerste trimester zwangerschapsafbreking is de diameter van het cervicale kanaal 1,56 mm groter ten opzichte van geen priming. <i>Bron Meirik et al., 2012; Mittal et al., 2011; Cakir et al., 2005; Ngai et al., 1999</i>
Hoog GRADE	<i>Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep</i> De noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens de ingreep lijkt lager wanneer een eerste trimester zwangerschapsafbreking wordt voorafgegaan door priming met misoprostol vaginaal ten opzichte van geen priming. <i>Bron Meirik et al., 2012; Mittal et al., 2011</i>

Matig GRADE	<i>Benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep</i> Het benodigde aantal mm dilatatie tijdens een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbreking lijkt in de groep ‘priming’ ongeveer een halve mm minder dan in de groep ‘geen priming’. <i>Bron Meirik et al., 2012; Mittal et al., 2011</i>
------------------------	---

Laag GRADE	<i>Duur ingreep</i> De duur van een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester lijkt 16 seconden korter wanneer 3 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol vaginaal als priming wordt gebruikt ten opzichte van geen priming. <i>Bron Meirik et al., 2012; Mittal et al., 2011; Cakir et al., 2005; Ngai et al., 1999</i>
-----------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Buikpijn</i> Meer vrouwen lijken buikpijn te hebben wanneer een eerste trimester zwangerschapsafbreking wordt voorafgegaan door priming met misoprostol vaginaal in vergelijking tot geen priming. <i>Bron Meirik et al., 2012; Mittal et al., 2011</i>
----------------------------	---

Laag GRADE	<i>Misselijkheid</i> Meer vrouwen lijken misselijk te zijn wanneer een eerste trimester zwangerschapsafbreking wordt voorafgegaan door priming met misoprostol vaginaal in vergelijking tot geen priming. <i>Bron Meirik et al., 2012; Cakir et al., 2005; Ngai et al., 1999</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	<i>Complicaties op lange termijn</i> Er lijkt een verband te zijn tussen het gebruik van priming en een afname van het aantal vroeggeboortes. <i>Bron Oliver-Williams et al., 2013; Klemetti et al., 2012</i>
-----------------------	--

2. Vergelijking misoprostol **sublinguaal** als priming met een placebo

In de Cochrane review van Kapp (2010) wordt in een RCT bij een zwangerschapsduur van 6 tot 11 weken het gebruik van 400 µg misoprostol sublinguaal (N=30) 2 uur voorafgaand aan een instrumentele zwangerschapsafbreking vergeleken met een placebo (N=30) (Vimala et al., 2003).

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

Bij het begin van de ingreep is de diameter van het cervicale kanaal 4.30 mm groter wanneer 400 µg misoprostol sublinguaal wordt gebruikt 2 uur voorafgaand aan de ingreep (MD 4.30; 95% BI 3.53 tot 5.07).

Misselijkheid

Het resultaat laat zien dat het aantal patiënten dat misselijk is significant toeneemt wanneer 2 uur vóór de ingreep 400 µg misoprostol sublinguaal wordt gebruikt in vergelijking tot geen priming.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diameter van het cervicale kanaal bij het begin van de ingreep verandert van hoog naar zeer laag, omdat het aantal onderzochte patiënten zeer laag is (imprecisie) en het geen patiëntrelevante uitkomstmaat betreft (indirectheid).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat misselijkheid is laag omdat het aantal onderzochte patiënten zeer klein is (imprecisie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)</i>
	Na priming met misoprostol sublinguaal bij een eerste trimester zwangerschapsafbreking is de diameter van het cervicale kanaal 4.30 mm groter in vergelijking tot placebo.
	Bron Vimala et al., 2003

Laag GRADE	<i>Nausea</i> Meer patiënten lijken misselijk te zijn wanneer een eerste trimester zwangerschapsafbreking wordt voorafgegaan door priming met misoprostol sublinguaal ten opzichte van placebo. <i>Bron</i> <i>Vimala et al., 2003</i>
-----------------------	--

3. Vergelijking misoprostol **oraal** versus placebo

In de Cochrane review van Kapp (2010) wordt in een RCT bij een zwangerschapsduur van 8 en 10 weken het gebruik van 600 µg misoprostol oraal (N=15) 16 tot 20 uur voorafgaand aan een instrumentele zwangerschapsafbreking vergeleken met een placebo (N=15) (Bokström et al., 1989).

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

Het resultaat laat zien dat bij start van de ingreep de diameter van het cervicale kanaal 1.40 mm groter is wanneer 600 µg misoprostol oraal wordt gebruikt 16 tot 20 uur voorafgaand aan de ingreep (MD 1.40; 95% BI 0.51 tot 2.29).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diameter verandert van hoog naar zeer laag, omdat het onduidelijk is of de randomisatie geblindeerd was (beperkingen in onderzoeksopzet), het geen patiëntrelevante uitkomstmaat betreft (indirectheid) en het aantal onderzochte patiënten zeer klein is (imprecisie).

Conclusies

Zeer laag GRADE	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)</i> Na priming met misoprostol oraal bij een eerste trimester zwangerschapsafbreking is de diameter van het cervicale kanaal 1.40 mm groter in vergelijking tot geen priming. <i>Bron</i> <i>Bokström al., 1989</i>
----------------------------	---

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs voor het verminderen van het risico op korte termijn complicaties bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester door voorafgaande priming is matig, mede vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen en statistische heterogeniteit.

De kwaliteit van bewijs voor het verminderen van het risico op lange termijn complicaties bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester door voorafgaande priming is zeer laag, vooral vanwege beperkingen in opzet en uitvoering van de studies.

Balans van gunstige en ongunstige effecten van priming

De systematic review voor de korte termijn uitkomstmaten (RCT's) die de werkgroep heeft gemaakt, laat zien dat priming met misoprostol het aantal korte termijn complicaties, i.e. uterusperforatie, cervixruptuur, incomplete zwangerschapsafbrekingen, >500ml bloedverlies en PID, significant reduceert. De werkgroep vindt deze reductie klinisch relevant. De resultaten van de onderzochte indirecte uitkomstmaten, i.e. diameter cervicale kanaal bij start ingreep, noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep, benodigde hoeveelheid dilatatie tijdens ingreep (mm), duur ingreep, wijzen in dezelfde richting en ondersteunen daarmee de gevonden complicatiereductie. De werkgroep vindt de voordelen evident ondanks dat mogelijk het aantal patiënten met buikpijn en misselijkheid (significant) toeneemt bij priming. De systematic review voor de lange termijn uitkomstmaten (observationeel onderzoek) laat zien dat er mogelijk een verband is tussen het gebruik van priming en een afname van het aantal vroeggeboortes.

Op te merken valt dat de meeste studies keken naar de effecten van vaginaal toegediende misoprostol (400 µg) versus placebo. Alleen twee studies keken naar de effecten van sublinguaal respectievelijk oraal gebruik van misoprostol versus placebo. De resultaten hiervan waren eveneens in het voordeel van priming.

OPM: de gerandomiseerde studie van Saxena (2008) onderzocht eveneens de vraag of men dient te primen. Deze studie is gemist en zal bij de volgende update van de module worden meegenomen. De resultaten hiervan wijzen in ieder geval in de dezelfde richting als van de meegenomen RCT's.

De werkgroep is zich van bewust dat het aantal gerapporteerde complicaties in Nederland in werkelijkheid hoger ligt. Deze onderrapportage komt voort uit het feit dat de eerstelijns en tweedelijns niet altijd aan abortusklinieken terugkoppelen dat zij een vrouw met een complicatie ten gevolge van een zwangerschapsafbreking behandeld hebben voor deze complicatie.

De observationele onderzoeken van Scholten 2013 en Zhou 1999 ondersteunen een mogelijk verband tussen een geïnduceerde zwangerschapsafbreking en een partus prematurus in een volgende zwangerschap. Deze onderzoeken zijn echter niet in de systematische literatuuranalyse opgenomen, omdat zij niet specifiek over priming gaan:

- In een groot Nederlands retrospectief cohortonderzoek (Scholten et al., 2013) wordt gesteld dat er een sterke positieve correlatie bestaat tussen (zeer) vroegtijdige partus, cervicale incompetentie, placentale problemen en haemorrhagia post partum en vrouwen die "opbiechten" een eerdere zwangerschapsafbreking te hebben doorgemaakt. Alhoewel het een cohortstudie betreft met enorme onderzoekaantallen (bijna 1.400.000 vrouwen) is er toch onzekerheid over de gevonden associatie omdat in de analyse mogelijk onvoldoende gecorrigeerd is voor potentiële confounders. Tevens is de toegepaste methode van zwangerschapsafbrekingen en het aantal voorafgaande zwangerschapsafbrekingen niet bekend, waardoor er twijfels zijn over de generaliseerbaarheid van de gevonden associatie. Maar omdat het grootste deel van de Nederlandse zwangerschapsafbrekingen in het eerste trimester gebeurt is het wel waarschijnlijk dat het bij bovenstaande "opbiechters" ook vele eerste termijn zwangerschapsafbrekingen betreft.
- In een oude studie van Zhou uit 1999 werd vastgesteld dat het hebben van één of meer geïnduceerde zwangerschapsafbrekingen in de anamnese een grotere kans gaf op zowel een partus prematurus als een serotiene partus.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Tegengaan van complicaties bij een volgende zwangerschap is voor de toekomst van het individu van belang.

Professioneel perspectief

Onder professionals bestaan wereldwijd verschillen in de afweging van baten en risico's op complicaties:

De World Health Organization (WHO; 2012) beveelt voor priming van de cervix bij een eerste trimester zwangerschapsafbreking het volgende aan:

Prior to surgical abortion, cervical preparation is recommended for all women with a pregnancy over 12 to 14 weeks of gestation. Its use may be considered for women with a pregnancy of any gestational age.

Op te merken valt dat in de WHO richtlijn de recent gepubliceerde studies van Meirik (2012) en Mittal (2011) nog niet opgenomen zijn.

De Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG; 2011) beveelt voor priming van de cervix bij een instrumentele zwangerschapsafbreking het volgende aan:

Cervical preparation should be considered in all cases.

In Zweden wordt iedereen standaard geprimd (Radulovic et al., 2007).

Een routine voorbereiding voor een instrumentele abortus kan in alle gevallen gunstig zijn, maar is vooral gunstig in gevallen wanneer er risicofactoren op cervicale beschadiging of uterusperforatie bestaan zoals bij adolescenten ≤ 18 jaar (rijpheid van de cervix is leeftijdsafhankelijk), in geval van anomalieën van de cervix, na voorafgaande operaties of wanneer het een behandeling door een minder ervaren arts betreft (Grimes et al., 1984; Schulz et al., 1983). De werkgroep is daarom van mening om altijd te primen bij nullipara ≤ 18 jaar.

Het bestaande bewijs is onvoldoende om te bepalen vanaf welke amenorroe duur priming routine zou moeten zijn. Het risico op complicaties neigt toe te nemen vanaf 9 weken amenorroe en dan nog weer meer vanaf 12-13 weken amenorroe. De aanbeveling om te primen vanaf 9 weken amenorroe sluit aan bij deze uitgangspunten en bij de huidige RCOG richtlijn op dit punt.

Omdat de portio van multiparae sowieso gemakkelijker te dilateren is dan die van nulliparae kan overwogen worden om niet routinematig te primen bij multipare vrouwen met een amenorroe duur van minder dan 9+0 weken.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

De werkgroep is zich er van bewust dat implementatie van deze richtlijn logistieke aanpassing van het werkproces in de klinieken nodig maakt. Hiervoor dient een implementatietraject met tijdsplan gestart te worden.

Rationale van de aanbeveling

Bij het opstellen van onderstaande aanbevelingen is groot gewicht toegekend aan de gevonden complicatiereductie op korte en lange termijn en de werkgroep vindt dat deze reductie opweegt tegen het toegenomen aantal patiënten met buikpijn en misselijkheid. Een ander zwaarwegend argument is het feit dat er een duidelijke associatie is tussen APLA in anamnese en (extreme) vroeggeboorte.

De werkgroep vindt de bevindingen voldoende reden om priming bij een eerste trimester zwangerschapsafbreking aan te bevelen en is daarmee ook in lijn met de recent aangepaste WHO-aanbevelingen over priming en RCOG-richtlijn.

Aanbeveling

Overweeg priming - analoog aan de RCOG- en WHO-richtlijn - met misoprostol in het eerste trimester bij alle instrumentele zwangerschapsafbrekingen. Betrek daarbij pariteit, leeftijd en de wens van de patiënte.

Prime - analoog aan de RCOG-richtlijn - altijd met misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking vanaf een amenorroe 9⁺⁰ weken.

Literatuur

- Bokström H, Wikqvist N. Preoperative dilatation of the cervix at legal abortion with a synthetic, fast-swelling hygroscopic tent. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68(4):313-8.
- Cakir L, Dilbaz B, Caliskan E, Dede FS, Dilbaz S, Haberal A. Comparison of oral and vaginal misoprostol for cervical ripening before manual vacuum aspiration of first trimester pregnancy under local anesthesia: a randomized placebo-controlled study. *Contraception* 2005;71(5):337-42.
- de Jonge ETM, Jewkes R, Levin J, Rees H. Randomised controlled trial of the efficacy of misoprostol used as a cervical ripening agent prior to termination of pregnancy in the first trimester. *South African Medical Journal* 2000;90(3):256-62.
- Grimes DA, Schulz KF, Cates WJ Jr. Prevention of uterine perforation during curettage abortion. *JAMA* 1984;251:2108-11.
- Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, Hayes JL. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Feb 17;(2):CD007207.
- Klemetti R, Gissler M, Nünimäki M, Hemminki E. Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of first births in Finland. *Human Reprod.* 2012; (27)11: 3315-3320.
- Meirik O1, My Huong NT, Piaggio G, Bergel E, von Hertzen H. WHO Research Group on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Collaborators Complications of first-trimester abortion by vacuum aspiration after cervical preparation with and without misoprostol: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2012 May 12;379(9828):1817-24.
- Mittal S, Sehgal R, Aggarwal S, Aruna J, Bahadur A, Kumar G. Cervical priming with misoprostol before manual vacuum aspiration versus electric vacuum aspiration for first-trimester surgical abortion. *Int J Gynaecol Obstet* 2011 Jan;112(1):34-9.
- Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol for pre-operative cervical dilatation prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14(8):2139-42.
- Oliver-Williams C et al. Termination no longer associated with preterm birth in Scotland. *BMJ* 2013; 347:f4531.
- Radulovic N, Norström A, Ekerhovd E. Outpatient cervical ripening before first-trimester surgical abortion: a comparison between misoprostol and isosorbide mononitrate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(3):344-8.
- Saxena P, Sarda N, Salhan S, Nandan D. A randomised comparison between sublingual, oral and vaginal route of misoprostol for pre-abortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination under local anaesthesia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48(1):101-6
- Scholten BL, Page-Christiaens GCML, Franx A, Hukkelhoven CWPM, Koster MPH. The influence of pregnancy termination on the outcome of subsequent pregnancies. *BMJ Open* 2013 May 28;3(5);3:pii:e002803
- Schulz KF, Grimes DA, Cates W Jr. Measures to prevent cervical injury during suction curettage abortion. *Lancet* 1983;1:1182-4.
- Vimala N, Mittal S, Kumar S. Sublingual misoprostol for preabortion cervical ripening in first-trimester pregnancy termination. *Contraception* 2003;67(4):295-7.
- Zhou W, Toft-Soerenson H, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. *Obs&Gynecology* 1999;(94)6: 948-953.
- WHO guideline (2012): Safe abortion: technical and policy guidance for health system.

Bijlage

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid MEDLINE(R) <2010 to January Week 2 2015>	1 "priming vraag 2015".ti. (0) 2 exp Abortion, Induced/ (32821) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (8087) 4 2 or 3 (35622) 5 "onderdeel interventie".ti. (0) 6 "instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0) 7 Vacuum Curettage/ (890) 8 ((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (960) 9 (vacuum adj5 suction*).tw. (251) 10 (dilatat* adj5 curret*).tw. (20) 11 or/7-10 (1798) 12 ((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (1679) 13 11 or 12 (3287) 14 "interventie sensitief".ti. (0) 15 "medicatie opties voor priming".ti. (0) 16 Misoprostol/ (3371) 17 (misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (3602) 18 abortifacient agents.rn. (1449) 19 Laminaria/ (487) 20 Dilatation/ (8495) 21 18 and 20 (13) 22 dilapan.tw,rn. (58) 23 16 or 17 or 19 or 21 or 22 (4560) 24 13 and 23 (728) 25 (cervical adj5 priming).tw. (223) 26 (cervical adj5 priming).ti. (86) 27 "Dilapan-S".kw. (0) 28 "cervical priming".kw. (5) 29 "dilatation and evacuation".kw. (0) 30 "laminaria tents".kw. (99) 31 "osmotic dilators".kw. (0) 32 cervical priming.mp. (215) 33 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 22 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (14278) 34 "cervical priming compleet".ti. (0) 35 13 and 33 (905) 36 35 (905) 37 limit 36 to yr="2010 -Current" (195) 38 "filter systematic reviews".ti. (0) 39 meta analysis.pt. (51444) 40 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (81294) 41 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4253)	24

	42 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (57648) 43 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5874) 44 medline.tw. and review.pt. (42791) 45 (pooled adj3 analy*).tw. (7678) 46 or/39-45 (147660) 47 "filter systematic reviews".ti. (0) 48 37 and 46 (11) 49 from 48 keep 1-11 (11) 50 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0) 51 randomized controlled trial.pt. (380681) 52 controlled clinical trial.pt. (88346) 53 (randomized or randomised).ab. (334028) 54 placebo.ab. (147491) 55 drug therapy.fs. (1725254) 56 randomly.ab. (198505) 57 trial.ab. (287626) 58 groups.ab. (1272154) 59 or/51-58 (3256793) 60 59 not (exp animals/ not humans/) (2771603) 61 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0) 62 37 and 60 (86) 63 62 not 48 (79) 64 "filter medline observationele studies".ti. (0) 65 epidemiologic studies/ (6022) 66 exp case-control studies/ (685649) 67 exp cohort studies/ (1383651) 68 cross-sectional studies/ (183445) 69 (case adj3 control).af. (210863) 70 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129) 71 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129) 72 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (532132) 73 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1367730) 74 (observational adj5 (study or studies)).af. (59886) 75 or/65-74 (1976730) 76 "filter observationele studies einde".ti. (0) 77 (37 and 75) not (46 or 60) (33) 78 4 or 12 (35831) 79 78 and 11 and 33 (287) 80 79 and 46 (7) med 20150118 priming systrev 81 (79 and 60) not 46 (125) med 20150118 priming rct 82 (79 and 75) not (46 or 60) (26) med 20150118 priming observat	
Embase <2010 to 2015 January 16>	1 "embase search priming".ti. (0) 2 exp induced abortion/ (27704) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (34547) 4 2 or 3 (37494)	37

5	"onderdeel interventie".ti. (0)	
6	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
7	exp vacuum aspiration/ (794)	
8	((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (941)	
9	(vacuum adj5 suction*).tw. (298)	
10	(dilatat* adj5 curret*).tw. (27)	
11	((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (2028)	
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11 (3455)	
13	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
14	"medicatie opties voor priming".ti. (0)	
15	misoprostol/ (9312)	
16	(misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (5621)	
17	exp Laminaria/ (679)	
18	hygroscopic cervical dilator/ or exp uterine cervix dilator/ or hygroscopic laminaria cervical dilator/ (34)	
19	curettage/ (9901)	
20	exp dilatation/ (9486)	
21	dilapan/ (77)	
22	cervical priming.mp. (276)	
23	dilapan.tw. (72)	
24	abortive agent/ or mifepristone/ or misoprostol/ or prostaglandin e2/ (60101)	
25	15 or 16 or 17 or 18 or 21 or 22 or 23 or 24 (60987)	
26	"cervical priming compleet".ti. (0)	
27	12 and 25 (1334)	
28	27 (1334)	
29	limit 28 to yr="2010 -Current" (421)	
30	"instumentele afbreking en priming vanaf 2010".ti. (0)	
31	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
32	meta analysis/ (86059)	
33	"systematic review"/ (83481)	
34	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (90315)	
35	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (82840)	
36	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (2710)	
37	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (277)	
38	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (13215)	
39	(pooled adj3 analy\$).tw. (12635)	
40	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2226)	
41	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (952728)	
42	review.pt. (1986008)	
43	41 and 42 (87514)	
44	or/32-40,43 (265026)	
45	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)	
46	29 and 44 (21)	
47	"filter rct volgens SIGN".ti. (0)	
48	Clinical trial/ (837396)	
49	Randomized controlled trial/ or Randomization/ or Single blind procedure/ or Double	

	blind procedure/ or Crossover procedure/ (455409)	
50	Placebo/ or Randomized controlled trial\$.tw. (344301)	
51	(Rct or Random allocation or Randomly allocated or (Allocated adj2 random*)).tw. (40599)	
52	((single or double or treble or triple) adj blind\$.tw. (159662)	
53	Placebo\$.tw. (206038)	
54	Prospective study/ (270507)	
55	or/48-54 (1408021)	
56	Case study/ or Case report.tw. or Abstract report/ or letter/ (1205296)	
57	55 not 56 (1369581)	
58	"einde filter rct embase volgens SIGN".ti. (0)	
59	(29 and 57) not 44 (113)	
60	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
61	Clinical study/ (62356)	
62	Case control study/ (83684)	
63	Family study/ (10607)	
64	Longitudinal study/ (71593)	
65	Retrospective study/ (372422)	
66	Prospective study/ (270507)	
67	Randomized controlled trials/ (63204)	
68	66 not 67 (268730)	
69	Cohort analysis/ (185565)	
70	(Cohort adj (study or studies)).mp. (127608)	
71	(Case control adj (study or studies)).tw. (79263)	
72	(follow up adj (study or studies)).tw. (44791)	
73	(observational adj (study or studies)).tw. (70559)	
74	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (74932)	
75	(cross sectional adj (study or studies)).tw. (93230)	
76	or/60-65,68-74 (1158233)	
77	"einde filter observationele studies embase volgens SIGN".ti. (0)	
78	(29 and 76) not (44 or 57) (29)	
79	from 46 keep 1-21 (21)	
80	from 59 keep 1-113 (113)	
81	from 78 keep 1-29 (29)	
82	7 or 8 or 9 or 10 (1633)	
83	2 or 3 or 11 (37856)	
84	82 and 83 (1045)	
85	25 and 84 (374)	
86	85 (374)	
87	limit 86 to yr="2010 -Current" (102)	
88	87 and 44 (5) emb 20150118 priming systrev	
89	(87 and 57) not 44 (24) emb 20150118 priming rct	
90	(87 and 76) not (44 or 57) (8) emb 20150118 priming observat	

Evidence table

Research question: priming versus no priming in first trimester abortion by vacuum aspiration

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison/control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size
Mittal 2011	<i>Type of study:</i> Double-blind, randomized controlled trial <i>Setting:</i> Family Planning Clinic in New Dehli <i>Country:</i> India <i>Source of funding:</i>	<u>Inclusion criteria:</u> ≤ 10 weeks of gestation <u>Exclusion criteria:</u> Previous caesarean deliveries, allergic to misoprostol, contraindications to prostaglandin use and chronic medical disorders requiring special care. <u>N total at baseline:</u> Intervention (MVA): 150 Control (MVA): 150 Intervention (EVA): 150 Control (EVA): 150 Groups are comparable at baseline	I (MVA): Two tablets of vaginal misoprostol 200µg 3 hours before abortion by manual vacuum aspiration (group III) I (EVA): Two tablets of vaginal misoprostol 200µg 3 hours before abortion by electric vacuum aspiration (group IV)	C (MVA): Two tablets of vaginal placebo 200µg 3 hours before abortion by manual vacuum aspiration (group I) C (EVA): Two tablets of vaginal placebo 200µg 3 hours before abortion by electric vacuum aspiration (group II)	<u>Length of follow-up:</u> 7-10 days after the procedure <u>Loss-to-follow-up</u> (for outcome adverse events): Intervention (MVA): N 4 (3%) Control (MVA): N 4 (3%) Intervention (EVA): N 2 (1%) Control (EVA): N 1 (1%)	Abdominal pain (side effects misoprostol) Authors did not define how pain was measured. I (MVA): 0/146 C (MVA): 2/146 (1.3%) I (EVA): 0/149 C (EVA): 0/148 Nausea Not reported Presurgery diameter of the cervical canal (mm) I (MVA + EVA): 6.0 (SD 1.45) C (MVA + EVA): 5.5 (SD 1.38) P<0.006 Need for extra mechanical cervical dilatation (> 2 times) I (MVA): 13/150 (8.7%) C (MVA): 33/150 (22.0%) I (EVA): 27/150 C (EVA): 50/150 Amount of extra mechanical cervical dilatation (mm) I (MVA + EVA): 1.07 (SD 1.3) C (MVA + EVA): 1.5 (SD 1.4)

						Time from start of dilatation until the uterine cavity was declared empty (seconds) I (MVA): 2.95 min (1.84) C (MVA): 3.02 min (1.75) I (EVA): 3.90 min (4.05) C (EVA): 3.02 min (1.75) Any immediate or delayed complication of abortion surgery Defined as uterine perforation or incomplete abortion or continuation of pregnancy) I (MVA): 1/146 (0.7%) C (MVA): 5/146 (3.4%) I (EVA): 3/149 (2.0%) C (EVA): 3/148 (2.0%)
Meirik 2012	<i>Type of study:</i> Multicentre, randomised, placebo-controlled trial <i>Setting:</i> 14 departments of obstetrics and gynaecology in nine countries; coordinated by WHO <i>Country:</i> Nine countries <i>Source of funding:</i> Supported by UNDP/UNFPA/WHO/World Bank Special Programme of Research, Development and	<u>Inclusion criteria:</u> Singleton intrauterine pregnancy ≤ 12 weeks of gestation on the day of abortion. <u>Exclusion criteria:</u> Medical disorders for which special treatment or precautions for the vacuum aspiration abortion were needed, known allergy to misoprostol,	Two tablets of vaginal misoprostol 200µg 3 hours before abortion by vacuum aspiration	Two tablets of vaginal placebo 200µg 3 hours before abortion by vacuum aspiration	<u>Length of follow-up:</u> 7-14 days after the procedure <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: N 56 (2%) Control: N 56(2%)	Abdominal pain (side effects misoprostol) Authors did not define how pain was measured. I: 1355/2484 (55%) C: 545/2487 (22%) Note: no medical intervention by clinic staff was recorded for this symptom. Nausea Authors did not define how pain was measured. I: 167/2484 (7%) C: 104/2487 (4%) Presurgery diameter of the cervical canal (mm) Defined as the largest Hegar dilator encountering no resistance when inserted into the cervix. I: 7.01 (N 2483; SD 1.8) C: 5.88 (N 2487; SD 1.5) MD 1.13; 95% CI (1.05 to 1.23)

	Research Training in Human Reproduction, Department of Reproductive Health and Research, WHO, and the Packard Foundation.	disorders with contraindications against use of prostaglandin analogues and [Hb] ≤ 100 g/L. <u>N total at baseline:</u> Intervention:2485 Control:2487 Groups are comparable at baseline				Note: SD received by mail. Need for extra mechanical cervical dilatation I: 1479/2483 C: 1946/2487 RR 0.76; 95% CI (0.73 to 0.79) Amount of extra mechanical cervical dilatation (mm) I: 2.18 (N 1478) C: 2.56 (N 1946) MD -0.37; 95% CI (-0.47 to -0.28) Time from start of dilatation until the uterine cavity was declared empty I (2483): 3.6 minutes (SD 2.4) C (2487): 3.9 minutes (SD 2.5) P<0.0001 Mean and SD received by mail. Any immediate or delayed complication of abortion surgery Defined as uterine perforation or cervix tear or incomplete abortion or PID I: 50/2427 (2%) C: 74/2431 (3%) RR 0.68; 95% CI (0.47 to 0.96) <i>Note:</i> <i>Incomplete abortion requiring re-evacuation</i> I: 14/2427 (< 1%) C: 48/2431 (2%) RR 0.29; 95% CI (0.16 to 0.53) NNT 72; 95% CI (49 to 130)
--	--	---	--	--	--	---

Note: Kapp 2010 (Cochrane review) did not report the outcome measure abdominal pain. It is not checked whether the original studies reported that outcome measure.

Uitgangsvraag

Wanneer en op welke manier moet misoprostol als cervicale priming gebruikt worden bij een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbrekingen?

Inleiding

Het antwoord op de uitgangsvraag ‘wat is de plaats van priming bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester’ uit de richtlijn Behandeling (2012) is geactualiseerd. Er werd eind 2015 al een voorlopige aanbeveling geformuleerd over de manier van gebruik en het meest geschikte tijdstip en de dosering van misoprostol. Nu worden de aanbevelingen deze aanbevelingen verder onderbouwd middels een systematische literatuuranalyse.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag opnieuw te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep vijf systematische literatuuranalyses gepland met de volgende PICO-vraagstellingen:

Welke wijze van gebruik?:

1. sublinguaal versus vaginaal misoprostol;

Ter informatie: oraal gebruik van misoprostol is niet meegenomen in verband met opnameprofiel en bijwerkingen.

Welke dosering?:

2. bij sublinguaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol;
3. bij vaginaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol.

Welk moment van gebruik?:

4. bij sublinguaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2;
5. bij vaginaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2.

Inclusie- en selectiecriteria

Type studies	- systematische reviews van RCT's voor de korte termijn uitkomstmaten
	- systematische reviews van observationeel onderzoek voor de lange termijn uitkomstmaten

	- oorspronkelijke RCT's voor de korte termijn uitkomstmaten - oorspronkelijke observationele studies voor complicaties bij een volgende zwangerschap
Type patiënten	- patiënten met een verzoek tot een eerste trimester instrumentele zwangerschapsafbreking
Type interventies	- vergelijking wijze van gebruik van misoprostol: vaginaal versus sublinguaal - vergelijking dosering misoprostol: 200 mcg versus 400 mcg - vergelijking moment van gebruik misoprostol
Type uitkomstmaten	<u>Uitkomstmaten op korte termijn:</u> A) Effecten priming - diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm) - 'noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep - benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep - duur ingreep - tevredenheid patiënt B) Bijwerkingen misoprostol - buikpijn voor de ingreep (bij voorkeur VAS) - misselijkheid/braken voor de ingreep - koude rillingen voor de ingreep C) Complicaties op korte termijn priming - perforatie uterus - scheur cervix - > 500 ml bloedverlies - incomplete zwangerschapsafbrekingen

	- PID) <u>Complicaties bij een volgende zwangerschap:</u> - vroeggeboorte (partus prematurus en immaturus) - afwijkende placentatie (bij voorbeeld placenta praevia of abruptio) - infertiliteit - laag geboortegewicht - serotiniteit - miskraam (tot 18 weken)
Type setting	- ziekenhuis of zelfstandige behandelkamer
Exclusiecriteria	-

In de databases Medline (OVID) en Embase is vanaf 2010 gezocht naar priming bij een instrumentele zwangerschapsafbreking. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1. De literatuurzoekactie leverde 108 treffers op. Negen studies werden geselecteerd op basis van titel en abstract. Na het lezen van de volledige artikelen werden hiervan uiteindelijk drie studies opgenomen in de literatuuranalyse (Kapp et al, 2010; Sääv et al, 2015; Shetty et al, 2010), waaronder een Cochrane review (Kapp et al, 2010). In bijlage 2 staan de redenen van exclusie van de andere 6 studies vermeld.

Ter informatie: in de richtlijn 2012 zijn geen RCTs opgenomen die niet ook in de Cochrane review waren opgenomen.

Naast het resultaat van de literatuursearch werd nog een gerandomiseerd onderzoek geïdentificeerd (Saxena et al, 2008) dat niet in de Cochrane review was opgenomen.

Samengevat: de Cochrane review werd als uitgangspunt genomen en deze ge-update met de 3 RCT's van Sääv et al., 2015; Shetty et al., 2010; en Saxena et al, 2008.

Samenvatting literatuur

1. Vergelijking misoprostol sublinguaal versus vaginaal gebruik (wijze van gebruik)

In de twee recent gepubliceerde RCT's werd het gebruik van 400 µg misoprostol sublinguaal 2 uur voor (Shetty et al., 2010) respectievelijk 3 of 1 uur (Sääv et al., 2015) voor een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester vergeleken met 400 µg vaginaal gebruik van misoprostol 3 uur (Shetty et al., 2010) respectievelijk 3 of 1 uur (Sääv et al., 2015) voor de ingreep (zie evidencetabel in bijlage). De follow-up duurde tot het einde van de ingreep. In de review van Kapp zijn vier RCT's opgenomen die eveneens de wijze van gebruik onderzocht hebben (Esteve et al., 2006; Hamoda et al., 2004; Vimala et al., 2004; Tang et al., 2004). Hetzelfde geldt voor de studie van Saxena (2008) (zie tabel hieronder).

Tabel 1 Onderzochte interventies

	Sublinguaal 400 µg misoprostol	Vaginaal 400 µg misoprostol
RCT's opgenomen in Cochrane review Kapp 2010		
Esteve (2006)	1 tot 3 uur vóór ingreep	1 tot 3 uur vóór ingreep
Hamoda (2004)	2 tot 4 uur vóór ingreep	2 tot 4 uur vóór ingreep
Vimala (2004)	2 uur vóór ingreep	2 uur vóór ingreep
Tang (2004)	3 uur vóór ingreep	3 uur vóór ingreep
RCT gepubliceerd vóór 2010 en niet opgenomen in Cochrane review Kapp 2010		
Saxena (2008)	3 uur vóór ingreep	3 uur vóór ingreep
Recent gepubliceerde RCT's		
Shetty (2010)	2 uur vóór ingreep	3 uur vóór ingreep
Sääv (2015)	3 uur vóór ingreep; 1 uur vóór ingreep	3 uur vóór ingreep; 1 uur vóór ingreep

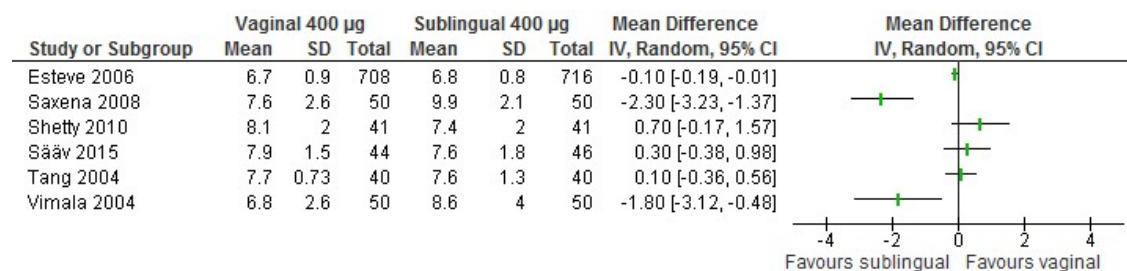
Ter informatie: Sääv (2015) hebben tevens het gebruik van 400 µg misoprostol sublinguaal 1 uur vóór de ingreep vergeleken met 400 µg vaginaal gebruik van misoprostol 3 uur voor de ingreep. Deze data heeft de werkgroep niet meegenomen in de literatuuranalyse.

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

In zes studies werd dit als uitgangsmaat gehanteerd. De resultaten zijn niet eenduidig (zie Figuur 1): in twee studies was de diameter van het cervicale kanaal bij start ingreep groter bij vaginaal t.o.v. sublinguaal gebruik (Shetty et al., 2010; Sääv et al., 2015); in twee studies was de diameter kleiner bij vaginaal tov sublinguaal gebruik (Saxena et al., 2008; Vimala et al., 2004); en twee studies vonden

geen verschil in diameter tussen vaginaal en sublinguaal gebruik van misoprostol (Tang et al., 2004); Esteve et al., 2006). Een verklaring voor de tegenstrijdige resultaten (statistische heterogeniteit: onvoldoende overlap van het 95 % BI) zou de klinische heterogeniteit kunnen zijn: tussen de studies verschilde o.a. het moment van gebruik van misoprostol (zie tabel 1), de zwangerschapsduur en pariteit (zie evidencetabellen in bijlage 4). Bovendien is niet bekend of de gemiddelde duur tussen gebruik van misoprostol en de ingreep tussen de onderzoeksgroepen van de individuele studies vergelijkbaar waren. Een uitzondering hierop is de studie van Sääv (2015), waarin de gemiddelde duur tussen gebruik van misoprostol en de ingreep genoteerd werd en vergelijkbaar was tussen de groepen. Gezien de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden dan ook geen conclusies worden getrokken.

Figuur 1 Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

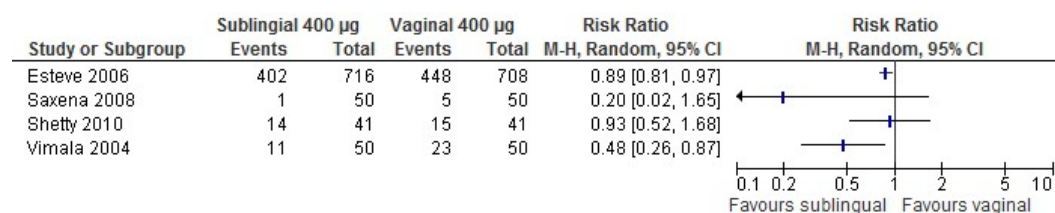


Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep

In vier studies werd de noodzaak tot dilatatie tijdens de ingreep onderzocht. De resultaten laten een trend zien in het voordeel van sublinguaal gebruik van misoprostol ten opzichte van vaginaal gebruik (zie Figuur 2). Gezien de aanwezigheid van klinische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden ook geen conclusies worden getrokken: a) tussen de studies verschilde o.a. het moment van gebruik van misoprostol (zie tabel 1), de zwangerschapsduur en pariteit (zie evidencetabellen in bijlage 4); en b) de achtergrondrisico's op noodzaak tot cervicale dilatatie tussen de studies liep sterk uiteen (zie Figuur 2).

Ter illustratie: in de groep sublinguaal gebruik is in de studie van Esteve bij 56% (402/716) van de patiënten noodzaak tot cervicale dilatatie tijdens de ingreep terwijl dit in de studie van Saxena bij maar 2% (1/50) het geval is.

Figuur 2 Noodzaak tot cervicale dilatatie tijdens ingreep

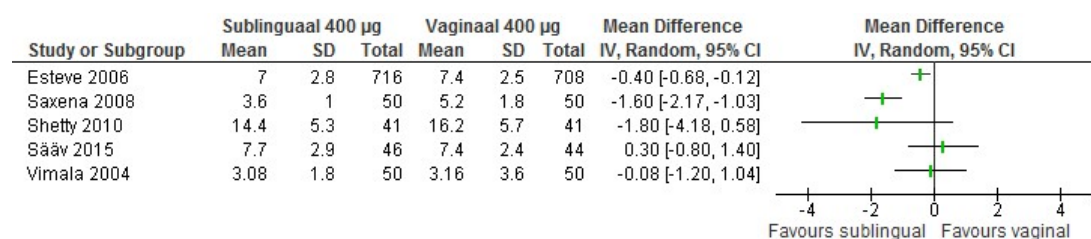


Duur ingreep

In vijf studies werd de duur van de ingreep als uitkomstmaat gehanteerd. De resultaten waren niet eenduidig (zie Figuur 3): in drie studies bleek de ingreep minder lang duren bij sublinguaal ten opzichte van vaginaal gebruik (Esteve et al., 2006; Saxena et al., 2008; Shetty et al., 2010). In twee studies bleek dit verschil statistisch significant (Esteve et al., 2006; Saxena et al., 2008). In twee studies werd geen verschil gevonden tussen sublinguaal en vaginaal gebruik voor wat betreft de duur ingreep (Sääv et al., 2015; Vimala et al., 2004).

Een mogelijke verklaring voor de tegenstrijdige resultaten is de aanwezigheid van klinische heterogeniteit: tussen de studies verschilde o.a. het moment van gebruik van misoprostol (zie tabel 1), de zwangerschapsduur en pariteit (zie evidencetabellen in bijlage 4). Ook verschilden de gemiddelde duur van de ingreep in deze studies aanzienlijk (zie Figuur 3): in de studie van Vimala (2004) duurde de ingreep in de sublinguale groep gemiddeld 3,08 minuten terwijl die in de studie van Shetty (2010) 14,4 minuten duurde. Een mogelijke uitleg voor dit verschil in duur ingreep is dat in de studies verschillend instrumentarium werd gebruikt. Gezien de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden ook geen conclusies worden getrokken.

Figuur 3 Duur ingreep



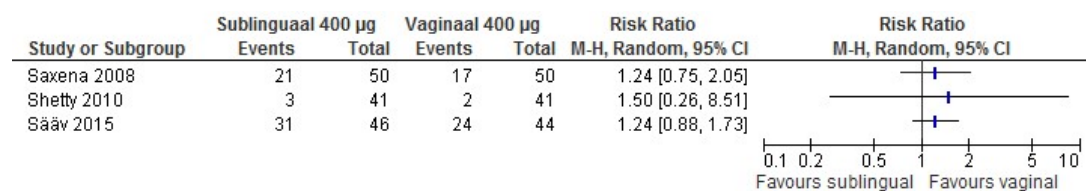
Tevredenheid patiënt

Sääv (2015) rapporteerde dat de acceptatie in beide groepen hoog was, maar dat de meerderheid van de vrouwen een voorkeur had voor vaginaal gebruik van misoprostol. Redenen hiervoor waren de vieze smaak van misoprostol en de ervaren lange aanwezigheid van misoprostol sublinguaal.

Buikpijn voor de ingreep

In drie studies werd buikpijn voor de ingreep als uitkomstmaat gehanteerd. De resultaten laten een trend zien in het voordeel van sublinguaal ten opzichte van vaginaal gebruik (zie Figuur 4). Gezien de aanwezigheid van klinische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden ook geen conclusies worden getrokken. Tussen de studies verschilde o.a. het moment van gebruik van misoprostol (zie tabel 1), de zwangerschapsduur en pariteit (zie evidencetabellen in bijlage 4). Daarenboven liep het achtergrondrisico op het hebben van buikpijn voor de ingreep tussen de studies sterk uiteenliep (zie Figuur 4): in de groep sublinguaal gebruik in de studie van Shetty had 7% (3/41) van de patiënten buikpijn voor de ingreep terwijl in de studie van Sääv 67% (31/46) van de patiënten buikpijn voor de ingreep had. In de studies werd niet vermeld op welke manier de buikpijn gemeten werd.

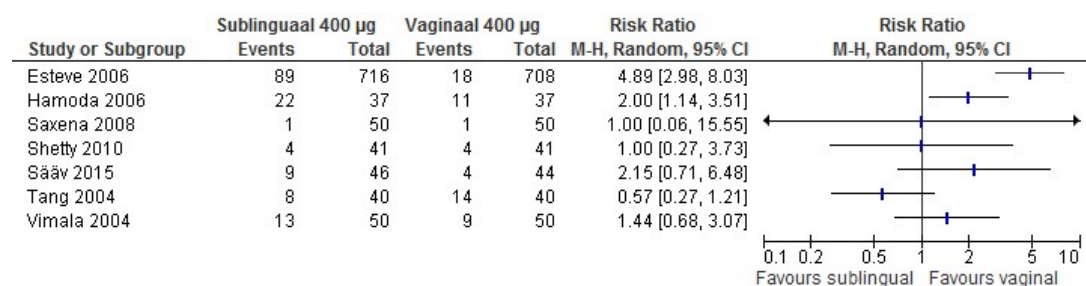
Figuur 4 Buikpijn voor de ingreep



Misselijkheid/braken voor de ingreep

In zeven studies werd misselijkheid/braken voor de ingreep als uitkomstmaat gehanteerd. De resultaten zijn niet eenduidig (zie Figuur 5). Een verklaring voor deze tegenstrijdige resultaten (statistische heterogeniteit) kan de klinische heterogeniteit tussen de studies zijn (zie eerder). Gezien de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden geen conclusies worden getrokken.

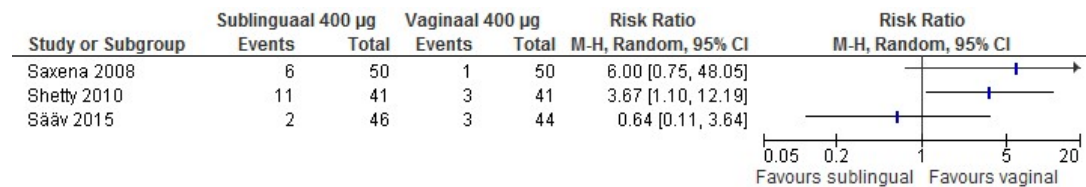
Figuur 5 Misselijkheid/braken voor de ingreep



Koude rillingen voor de ingreep

In drie studies werd “koude rillingen voor de ingreep” als uitkomstmaat gehanteerd. De resultaten zijn niet eenduidig. Een verklaring hiervoor kan de aanwezigheid van klinische heterogeniteit tussen de studies kunnen zijn (zie eerder). Gezien de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden geen conclusies worden getrokken. Op te merken valt dat in geen van de studies wordt vermeld op welke manier de rillingen werden vastgesteld.

Figuur 6 Koude rillingen voor de ingreep



Complicaties op korte termijn

Ter informatie: Saxena en Sääv vermelden dat er geen complicaties zijn opgetreden.

Complicaties op lange termijn (bij een volgende zwangerschap)

Geen studie heeft dit als uitkomstmaat gehanteerd.

Bewijskracht van de literatuur

Bewijs met betrekking tot de gewenste en ongewenste effecten

A) Gewenste effecten

De bewijskracht is niet te beoordelen, omdat geen conclusies kunnen worden getrokken.

B) Bijwerkingen misoprostol

De bewijskracht is niet te beoordelen, omdat geen conclusies kunnen worden getrokken.

C) Complicaties op korte termijn

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties op korte termijn verandert van hoog naar zeer laag, omdat maar twee studies van geringe omvang alleen vermeldden dat er geen complicaties waren opgetreden. Het is onduidelijk naar welke complicaties gekeken is en hoe de complicaties gemeten zijn.

D) Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

Bewijs met betrekking tot kosten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot waarden en voorkeuren van patiënten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot aanvaardbaarheid en haalbaarheid van het volgen van de aanbeveling

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Conclusies

Gewenste effecten	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm), noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep, duur ingreep</i>
	Op basis van bestaand onderzoek kan geen uitspraak gedaan worden over het voordeel van sublinguaal ten opzichte van vaginaal gebruik.
	<i>Patiënttevredenheid</i>
GRADE	Patiënten lijken een voorkeur te hebben voor vaginaal ten opzichte van sublinguaal gebruik.
niet te beoordelen	<i>Bron Sääv et al, 2015; Shetty et al, 2010; Saxene et al, 2008; Esteve et al, 2006; Tang et al, 2004; Vimala et al, 2004</i>

Bijwerkingen	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
GRADE niet te beoordelen	<i>Buikpijn voor de ingreep, misselijkheid/braken voor de ingreep, koude rillingen voor de ingreep</i> Op basis van bestaand onderzoek kan geen uitspraak gedaan worden over het voor- of nadeel van sublinguaal ten opzichte van vaginaal gebruik.
	<i>Bron Sääv et al, 2015; Shetty et al, 2010; Saxene et al, 2008</i>

Complicaties op korte termijn	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
Zeer laag GRADE	<i>Complicaties op korte termijn</i> Er werden geen complicaties gemeld.
	<i>Bron Sääv et al, 2015; Saxene et al, 2008</i>

Complicaties op lange termijn	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
-	<i>Complicaties bij een volgende zwangerschap</i> Er werden geen studies geïdentificeerd waarin lange termijn complicaties werden gehanteerd als uitkomstmaat.

2. Bij gebruik van sublinguaal misoprostol: vergelijking 200 mcg versus 400 mcg (dosering)

In de Cochrane review van Kapp (2010) wordt in een RCT bij een zwangerschapsduur van 6 tot 11 weken sublinguaal gebruik van 200 µg misoprostol (N=60) vergeleken met sublinguaal gebruik van 400 µg misoprostol (N=60) (Vimala, Mittal et al., 2004). Het moment van priming was 2 tot 3 uur voor de instrumentele zwangerschapsafbreking. Na de publicatie van de review van Kapp zijn geen nieuwe RCTs gepubliceerd die deze vraag onderzocht hebben.

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

De review laat zien dat bij start van de ingreep de diameter van het cervicale kanaal 2,20 mm groter is wanneer geprimed wordt met 400 µg sublinguaal misoprostol ten opzichte van 200 µg misoprostol (RV 2.20; 95% BI 1.61 tot 2.79).

Noodzaak tot cervicale dilatatie tijdens ingreep

De review laat zien dat bij significant meer patiënten het cervicale kanaal tijdens de ingreep moet worden gedilateerd wanneer geprimed wordt met 200 µg sublinguaal misoprostol ten opzichte van 400 µg sublinguaal misoprostol (OR 0.07; 95% BI 0.03 tot 0.17).

Benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep

Niet onderzocht.

Duur ingreep

De review laat zien dat de duur van een instrumentele zwangerschapsafbreking met 1,5 minuten wordt verkort wanneer geprimed wordt met 400 µg sublinguaal misoprostol ten opzichte van 200 µg misoprostol (RV 1,5; 95 % BI -2.08 tot -0.92).

Tevredenheid patiënt

Niet onderzocht.

Buikpijn voor de ingreep

De review laat een niet statistisch significant verschil zien tussen het aantal patiënten met buikpijn behandeld met 400 µg sublinguaal misoprostol ten opzichte van 200 µg misoprostol, (OR 1,84; 95% BI 0,89 tot 3,80). Pijnklachten werden gemeten op een 3-punten schaal (score 1: geen pijn; score 3: hevige pijn). Geen van de patiënten behoefde extra medicatie ten gevolge van de buikpijn.

Misselijkheid/braken voor de ingreep

Niet onderzocht.

Koude rillingen voor de ingreep

Niet onderzocht.

Korte termijn complicaties priming

Niet onderzocht.

Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

Bewijs met betrekking tot de gewenste en ongewenste effecten

A) Gewenste effecten

De bewijskracht voor de uitkomstmaten diameter cervicale kanaal bij start ingreep, noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep en duur ingreep verandert van hoog naar laag, omdat het aantal onderzochte patiënten klein is (imprecisie).

B) Bijwerkingen misoprostol

De bewijskracht voor de uitkomstmaat buikpijn verandert van hoog naar laag, omdat het aantal onderzochte patiënten zeer laag is (imprecisie).

C) Complicaties op korte termijn

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

D) Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

Bewijs met betrekking tot kosten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot waarden en voorkeuren van patiënten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot aanvaardbaarheid en haalbaarheid van het volgen van de aanbeveling

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Conclusies

Gewenste effecten Laag GRADE	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm), noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep, duur ingreep</i> Primen met 200 µg misoprostol sublinguaal lijkt minder effect te hebben ten opzichte van 400 µg misoprostol sublinguaal. Ter informatie: de uitkomstmaten benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep en tevredenheid patiënt zijn niet onderzocht. <i>Bron Vimala, Mittal et al., 2004</i>

Laag GRADE	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Buikpijn na de ingreep</i> 400 µg misoprostol sublinguaal lijkt ten opzichte van 200 µg misoprostol sublinguaal bij meer patiënten buikpijn voor de ingreep te geven. Ter informatie: de uitkomstmaten misselijkheid/braken voor de ingreep en koude rillingen voor de ingreep zijn niet onderzocht. <i>Bron Vimala, Mittal et al., 2004</i>

Complicaties op korte termijn	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Complicaties op korte termijn</i> - Er werden geen studies geïdentificeerd omtrent de sublinguale dosering van misoprostol met korte termijn complicaties als uitkomstmaat.

Complicaties op lange termijn	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Complicaties bij een volgende zwangerschap</i> - Er werden geen studies geïdentificeerd over de hoogte sublinguale dosering van misoprostol waarbij met lange termijn complicaties werd gehanteerd als uitkomstmaat.

3. Bij gebruik van vaginaal misoprostol: vergelijking 200 mcg versus 400 mcg (dosering)

In de Cochrane review van Kapp (2010) zijn twee RCT's opgenomen, waarin vaginaal gebruik van 200 µg misoprostol (Ngai et al., 1999) vergeleken wordt met vaginaal gebruik van 400 µg misoprostol. Het moment van priming was 3 uur (Ngai et al., 1999) respectievelijk 3 tot 4 uur (Singh et al., 1998) voor de instrumentele zwangerschapsafbreking. Na de publicatie van de review van Kapp zijn geen nieuwe RCT's gepubliceerd die deze vraag onderzocht hebben.

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

Een meta-analyse van 2 RCT's (N=137) laat zien dat bij start van de ingreep de diameter van het cervicale kanaal 0,92 mm groter is wanneer geprimed wordt met 400 µg vaginaal misoprostol ten opzichte van 200 µg misoprostol (RV 0.92; 95% BI 0.53 tot 1.31).

Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep

De studie van Singh (1998) laat zien dat bij significant meer patiënten het cervicale kanaal tijdens de ingreep moet worden gedilateerd wanneer geprimed wordt met 200 µg vaginaal misoprostol ten opzichte van 400 µg misoprostol (OR 0.01; 95% BI 0.00 tot 0.09).

Benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep

Niet onderzocht.

Duur ingreep

De duur van de ingreep is niet verschillend tussen de groepen (Ngai et al, 1999).

Tevredenheid patiënt

Niet onderzocht.

Buikpijn voor de ingreep

De studie laat zien dat het aantal patiënten met buikpijn toeneemt wanneer geprimed wordt met 400 µg vaginaal misoprostol ten opzichte van 200 µg misoprostol (OR 8.11; 95% BI 1.61 tot 40.77). Singh rapporteerde niet op welke manier de pijnklachten gemeten zijn. Wel werd vermeld dat geen van de patiënten extra medicatie behoefde voor de buikpijn.

Misselijkheid/braken voor de ingreep

Niet onderzocht.

Koude rillingen voor de ingreep

Niet onderzocht.

Korte termijn complicaties priming

Niet onderzocht.

Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

Bewijs met betrekking tot de gewenste en ongewenste effecten

A) Gewenste effecten

De bewijskracht voor de uitkomstmaat diameter cervicale kanaal bij start ingreep, verandert van hoog naar zeer laag, omdat in één van de twee studies (Ngai et al., 1999) het onduidelijk is of de randomisatie geblindeerd was (beperkingen in onderzoeksopzet) en de onderzoeksresultaten tegenstrijdig zijn (statistische heterogeniteit; $I^2=95\%$).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep verandert van hoog naar laag, omdat het aantal onderzochte patiënten zeer laag is (imprecisie).

De bewijskracht voor de uitkomstmaat duur ingreep, verandert van hoog naar zeer laag, omdat het onduidelijk is of de randomisatie geblindeerd was (beperkingen in onderzoeksopzet), het aantal onderzochte patiënten laag is en het betrouwbaarheidsinterval breed is (imprecisie).

B) Bijwerkingen misoprostol

De bewijskracht voor de uitkomstmaat buikpijn verandert van hoog naar laag, omdat het aantal onderzochte patiënten zeer laag is (imprecisie) en het de vraag is of de manier waarop de studie buikpijn gemeten heeft extrapol eerbaar is naar de Nederlandse situatie (indirectheid).

C) Complicaties op korte termijn

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

D) Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

Bewijs met betrekking tot kosten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot waarden en voorkeuren van patiënten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot aanvaardbaarheid en haalbaarheid van het volgen van de aanbeveling

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Conclusies

Gewenste effecten Laag tot zeer laag GRADE	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester <i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm), noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep, duur ingreep</i> Primen met 200 µg misoprostol vaginaal lijkt minder effect te hebben ten opzichte van 400 µg misoprostol vaginaal. Ter informatie: de uitkomstmaten benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep en tevredenheid patiënt zijn niet onderzocht. Bron Ngai et al., 1999; Singh et al., 1998
--	---

Bijwerkingen Zeer laag GRADE	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester <i>Buikpijn voor de ingreep</i> 400 µg misoprostol vaginaal lijkt ten opzichte van 200 µg misoprostol vaginaal bij meer patiënten buikpijn voor de ingreep te geven. Ter informatie: de uitkomstmaten misselijkheid/braken voor de ingreep en koude rillingen voor de ingreep zijn niet onderzocht. Bron Singh et al., 1998
--	---

Complicaties op korte termijn	Onderwerp:
	Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
-	<i>Complicaties op korte termijn</i>
	Er werden geen studies geïdentificeerd omtrent de vaginale dosering van misoprostol met korte termijn complicaties als uitkomstmaat.

Complicaties op lange termijn	Onderwerp:
	Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
-	<i>Complicaties bij een volgende zwangerschap</i>
	Er werden geen studies geïdentificeerd omtrent de vaginale dosering van misoprostol met lange termijn complicaties als uitkomstmaat.

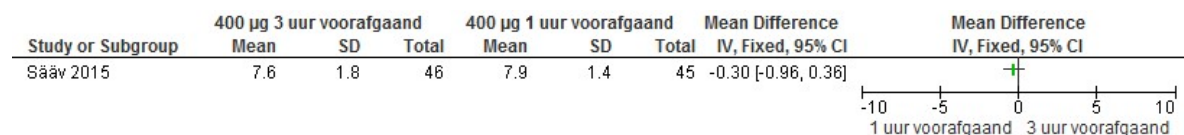
4. Bij gebruik van sublinguaal misoprostol: vergelijking gebruik op moment 1 versus gebruik op moment 2 (**moment van gebruik**)

In één RCT (Sääv et al, 2015) is het tijdsinterval tussen sublinguaal gebruik van misoprostol en de ingreep onderzocht. Patiënten kregen respectievelijk 1 uur of 3 uur voor de ingreep 400 µg misoprostol sublinguaal toegediend.

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

De diameter van het cervicale kanaal verschilt niet tussen de groepen (zie figuur 1).

Figuur 1 Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)



Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep

Niet onderzocht.

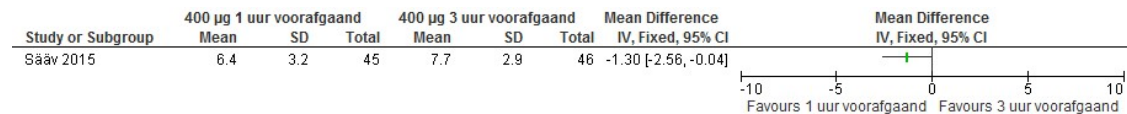
Benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep

Niet onderzocht.

Duur ingreep

De studie laat zien dat een instrumentele zwangerschapsafbreking 1,3 minuten korter duurt wanneer geprimed wordt met 400 µg sublinguaal misoprostol 1 uur voor de ingreep ten opzichte 3 uur voor de ingreep (zie Figuur 2).

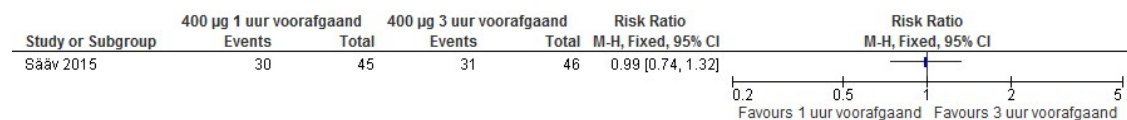
Figuur 2 Duur ingreep



Buikpijn voor de ingreep

Het aantal patiënten met buikpijn voor de ingreep verschilt niet tussen de groepen (zie figuur 3).

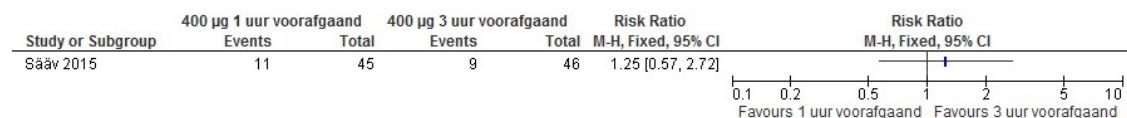
Figuur 3 Buikpijn voor de ingreep



Misselijkheid/braken voor de ingreep

Het aantal patiënten met misselijkheid en braken voor de ingreep verschilt niet tussen de groepen (Figuur 4).

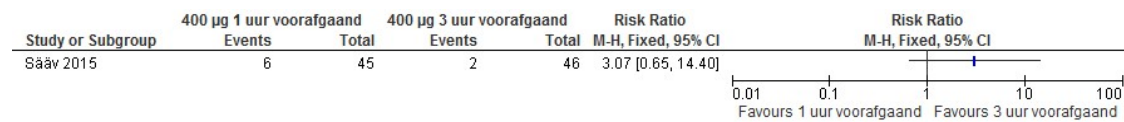
Figuur 4 Misselijkheid/braken voor de ingreep



Koude rillingen voor de ingreep

In de studie neemt het aantal patiënten met koude rillingen toe wanneer geprimed wordt met 400 µg sublinguaal misoprostol 1 uur voor de ingreep ten opzichte van 3 uur voor de ingreep, statistisch niet significant (zie Figuur 5).

Figuur 5 Koude rillingen voor de ingreep



Deze bevinding is onlogisch. Mogelijk is dit het gevolg van een meetfout (ter informatie: het is onduidelijk wanneer de onderzoekers gemeten hebben). Mogelijk kan ook confounding een oorzaak hiervoor zijn: kleine studieomvang met heel wat potentieel versturende variabelen.

Tevredenheid patiënt

Niet onderzocht.

Complicaties op korte termijn

Ter informatie: Sääv vermeldt dat er geen complicaties zijn opgetreden.

Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

Bewijs met betrekking tot de gewenste en ongewenste effecten

A) Gewenste effecten*

* diameter cervicale kanaal bij start ingreep en duur ingreep.

De bewijskracht voor de gewenste effecten verandert van hoog naar laag, omdat maar één studie van geringe omvang deze uitkomstmaten heeft onderzocht (imprecisie).

B) Bijwerkingen misoprostol

De bewijskracht voor de uitkomstmaten buikpijn voor de ingreep, misselijkheid/braken voor de ingreep en koude rillingen voor de ingreep verandert van hoog naar zeer laag, omdat maar één studie van geringe omvang deze uitkomstmaten heeft onderzocht (imprecisie). Tevens zijn de bijwerkingen niet kwantitatief gerapporteerd en is het de vraag of de intensiteit van de bijwerkingen klinisch relevant is (indirectheid).

C) Complicaties op korte termijn

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties op korte termijn verandert van hoog naar zeer laag, omdat maar één studie van geringe omvang alleen vermeldde dat geen complicaties zijn opgetreden. Het is onduidelijk naar welke complicaties gekeken is en hoe de complicaties gemeten zijn.

D) Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

Conclusies

Gewenste effecten Laag GRADE	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm); ‘; duur ingreep</i> Het sublinguaal gebruik van misoprostol 3 uur ten opzichte van 1 uur voor de ingreep lijkt geen voordeel te bieden.
	Ter informatie: de uitkomstmaten ‘noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep’, ‘benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep’ en ‘tevredenheid patiënt’ zijn niet onderzocht. Bron Sääv et al, 2015

Bijwerkingen Zeer laag GRADE	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Buikpijn voor de ingreep, misselijkheid/braken voor de ingreep, koude rillingen voor de ingreep</i> 400 µg misoprostol sublinguaal 1 uur voor de ingreep lijkt ten opzichte van 3 uur voor de ingreep bij meer patiënten koude rillingen te geven. Het aantal patiënten met buikpijn of misselijkheid/braken neemt niet toe.
	Bron Sääv et al, 2015

Complicaties op korte termijn	Onderwerp:
	Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Complicaties op korte termijn</i>
	Er werden geen complicaties gemeld.
Zeer laag GRADE	Ter informatie: welke complicaties is niet gedefinieerd.
	<i>Bron Sääv et al, 2015</i>

Complicaties op lange termijn	Onderwerp:
	Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Complicaties op lange termijn</i>
	Er werden geen studies geïdentificeerd omtrent het tijdsinterval van sublinguaal gebruik van misoprostol met lange termijn complicaties als uitkomstmaat.
-	

5. Bij gebruik van vaginaal misoprostol:

vergelijking gebruik op moment 1 versus gebruik op moment 2 (**moment van gebruik**)

In één RCT (Sääv et al, 2015) is het tijdsinterval tussen vaginaal gebruik van misoprostol en de ingreep onderzocht. Patiënten kregen respectievelijk 1 uur/3 uur voorafgaand aan ingreep 400 µg vaginaal misoprostol toegediend.

Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)

Het resultaat laat zien dat de diameter van het cervicale kanaal 0,70 mm kleiner is wanneer misoprostol vaginaal wordt gebruikt 1 uur voor de ingreep ten opzichte van 3 uur voor de ingreep (zie figuur 1).

Figuur 1 Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)



Noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep

Niet onderzocht.

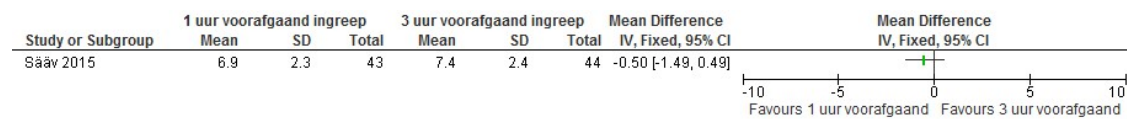
Benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep

Niet onderzocht.

Duur ingreep

De duur van de ingreep verschilt niet tussen de groepen (Figuur 4).

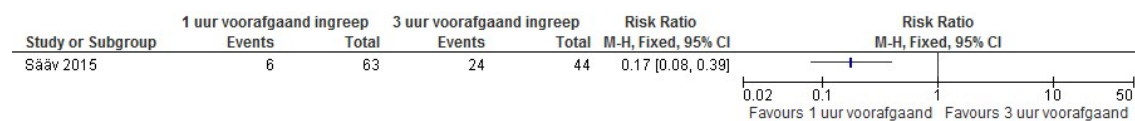
Figuur 2 Duur ingreep



Buikpijn voor de ingreep

In de studie neemt het aantal patiënten met buikpijn af wanneer geprimed wordt met 400 µg vaginaal misoprostol 1 uur voor de ingreep ten opzichte van 3 uur voor de ingreep (zie Figuur 3). De intensiteit van de buikpijn is niet gerapporteerd.

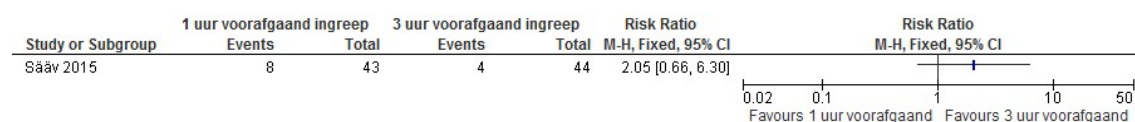
Figuur 3 Buikpijn voor de ingreep



Misselijkheid/braken voor de ingreep

In de studie neemt het aantal patiënten met misselijkheid/braken af wanneer geprimed wordt met 400 µg vaginaal misoprostol 1 uur voor de ingreep ten opzichte van 3 uur voor de ingreep, statistisch niet significant (zie Figuur 4).

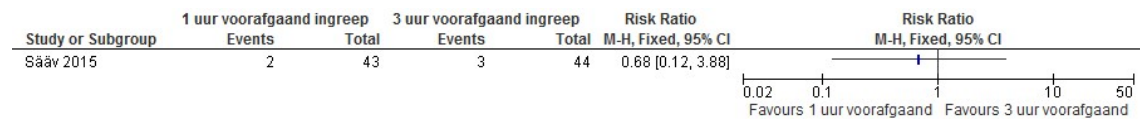
Figuur 4 Misselijkheid/braken voor de ingreep



Koude rillingen voor de ingreep

Het aantal patiënten met koude rillingen voor de ingreep verschilt niet tussen de groepen (zie figuur 5).

Figuur 5 Koude rillingen voor de ingreep



Tevredenheid patiënt

Niet onderzocht.

Complicaties op korte termijn

Ter informatie: Sääv vermeldt dat er geen complicaties zijn opgetreden.

Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet onderzocht.

Bewijskracht van de literatuur

Bewijs met betrekking tot de gewenste en ongewenste effecten

A) Gewenste effecten*

* diameter cervicale kanaal bij start ingreep en duur ingreep.

De bewijskracht voor de gewenste effecten verandert van hoog naar laag, omdat maar één studie van geringe omvang deze uitkomstmaten heeft onderzocht (imprecisie).

B) Bijwerkingen misoprostol

De bewijskracht voor de uitkomstmaat buikpijn voor de ingreep verandert van hoog naar zeer laag, omdat maar één studie van geringe omvang deze uitkomstmaat heeft onderzocht (imprecisie). Tevens is de buikpijn niet kwantitatief gerapporteerd en is het de vraag of de intensiteit van de buikpijn klinisch relevant is (indirectheid).

C) Complicaties op korte termijn

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties op korte termijn verandert van hoog naar zeer laag, omdat maar één studie van geringe omvang alleen vermeldde dat geen complicaties zijn opgetreden. Het is onduidelijk naar welke complicaties gekeken is en hoe de complicaties gemeten zijn.

D) Complicaties bij een volgende zwangerschap

Niet te beoordelen, omdat uitkomstmaat niet onderzocht is.

Bewijs met betrekking tot kosten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot waarden en voorkeuren van patiënten

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Bewijs met betrekking tot aanvaardbaarheid en haalbaarheid van het volgen van de aanbeveling

De werkgroep heeft hiernaar geen systematisch literatuuronderzoek gedaan.

Conclusies

Gewenste effecten	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm); 'Peak force (Newton)' en 'cumulative force (Newton)'; duur ingreep</i>
	Het verkorten van het priming-interval van 3 uur naar 1 uur bij vaginaal gebruik van misoprostol lijkt het effect van priming te reduceren.
	Ter informatie: de uitkomstmaten 'noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep', 'benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep' en 'tevredenheid patiënt' zijn niet onderzocht.
Laag GRADE	<i>Bron Sääv et al, 2015</i>

Bij- werkingen	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Buikpijn voor de ingreep, misselijkheid/braken voor de ingreep, koude rillingen voor de ingreep</i> 400 µg misoprostol vaginaal 3 uur ten opzichte van 1 uur voor de ingreep lijkt bij meer patiënten buikpijn en misselijkheid/braken te geven. Het aantal patiënten met koude rillingen neemt niet toe.
Ze er laag GRADE	<i>Bron Sääv et al, 2015</i>

Complica- ties op korte termijn	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Complicaties op korte termijn</i> Er werden geen complicaties gemeld.
Ze er laag GRADE	Ter informatie: welke complicaties is niet gedefinieerd.
	<i>Bron Sääv et al, 2015</i>

Complica- ties op lange termijn	Onderwerp: Priming middels misoprostol bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het eerste trimester
	<i>Complicaties op lange termijn</i> Er werden geen studies geïdentificeerd omtrent het tijdsinterval van vaginaal gebruik van misoprostol met lange termijn complicaties als uitkomstmaat.
-	

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

A) Wijze van gebruik van misoprostol: vaginaal of sublinguaal gebruik van misoprostol

Gezien de aanwezigheid van klinische en statistische heterogeniteit werden de data niet gepoold en konden ook geen conclusies worden getrokken. Vandaar dat de kwaliteit van het bewijs ook niet kon worden beoordeeld.

B) Dosering van misoprostol

1. Bij sublinguaal gebruik van misoprostol

De kwaliteit van het bewijs is laag voor zowel de gunstige effecten als voor de bijwerkingen, omdat door de relatief kleine studieomvang alle geschatte effecten zeer onnauwkeurig (wijd betrouwbaarheidsinterval) zijn.

De kwaliteit van bewijs is niet te beoordelen voor de korte en lange termijn complicaties, omdat deze niet zijn onderzocht.

2. Bij vaginaal gebruik van misoprostol

De kwaliteit van het bewijs is zeer laag voor zowel de gunstige effecten als voor de bijwerkingen, mede vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen en statistische heterogeniteit.

De kwaliteit van het bewijs is niet te beoordelen voor de korte en lange termijn complicaties, omdat deze niet zijn onderzocht.

C) Moment van gebruik

1. Bij sublinguaal gebruik

De kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag voor zowel de gunstige effecten, de bijwerkingen als ook de complicaties op korte termijn, mede vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen.

De kwaliteit van het bewijs is niet te beoordelen voor de lange termijn complicaties, omdat deze niet zijn onderzocht.

2. Bij vaginaal gebruik van misoprostol

De kwaliteit van het bewijs is laag tot zeer laag voor zowel de gunstige effecten, de bijwerkingen als ook de complicaties op korte termijn, mede vanwege brede betrouwbaarheidsintervallen.

De kwaliteit van het bewijs is niet te beoordelen voor de lange termijn complicaties, omdat deze niet zijn onderzocht.

Professioneel perspectief

Aangezien bij het sublinguale gebruik van misoprostol snel een hoge piek in het serum wordt bereikt lijken de bijwerkingen, zoals koude rillingen en pijn, meer uitgesproken ten opzichte van vaginaal gebruik. Het is daarom te adviseren om voor het gebruik misoprostol pijnstilling middels een NSAID te geven. Dit dient met de cliënt besproken te worden. NSAID's geven bij langdurig gebruik een verhoogde bloedingsneiging. Daarom is voorzichtigheid geboden bij chronisch NSAID gebruik en dient het NSAID drie dagen voor een zwangerschapsafbreking gestaakt te worden. Daarna kan het dan weer worden opgepakt. In geval er niet op tijd gestopt is beslist de verantwoordelijke dokter of de APLA wel of niet wordt uitgesteld.

Contra-indicaties van misoprostol zijn beperkt tot allergie en langdurig gebruik van corticosteroïden die niet gestaakt kunnen worden.

De kans dat een uterus in het eerste trimester ruptureert als gevolg van priming, wordt als bijzonder laag ingeschat. Een keizersnede in de voorgeschiedenis noopt wel tot gericht onderzoek met name echoscopische beoordeling van de voorwand om een dunne uteruswand als gevolg van wond dehiscentie te bekijken of malplacentatie (accreta etc).

Balans van gunstige en ongunstige effecten

Op dit moment kan er geen voorkeur uitgesproken worden voor één van de twee manieren van gebruik ,

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Door de kortere voorbereidingsduur van de cliënt in de kliniek bij sublinguaal gebruik (ongeveer 1 uur versus 3 uur) en de poliklinische setting waarin de zwangerschapsafbreking in Nederland plaatsvindt, kan dit doen besluiten om, ondanks de verhoogde kans op bijwerkingen, voor deze manier van priming te kiezen. De ervaringen die al in de praktijk zijn opgedaan bevestigen dit. Mocht een cliënt na uitleg (b.v. door informatie op internet) de voorkeur geven aan vaginaal gebruik dan moet de mogelijkheid worden geboden..

Rationale voor de aanbeveling

Samenvattend zijn in de literatuur geen aanwijzingen gevonden die een voorkeur voor sublinguaal of vaginaal gebruik rechtvaardigen. Een lagere dosis van misoprostol dan 400 mcg geeft weliswaar minder bijwerkingen, maar lijkt minder effectief.

Aanbeveling

Bij priming in het eerste trimester

- Gebruik 400 mcg misoprostol sublinguaal 1 uur voor de ingreep of vaginaal 3 uur voor de ingreep. Betrek daarbij het bijwerkingenprofiel, pariteit en obstetrische voorgeschiedenis, leeftijd, de wens van de patiënte en de uitvoerbaarheid in de kliniek.
- Geef bij iedere priming een NSAID.

Kennishiaat

De bewijskracht van de conclusies over de wijze van gebruik (vaginaal of sublinguaal), de dosering en het moment van gebruik komt niet boven het niveau van laag tot zeer laag (GRADE). Studies naar de complicaties bij een volgende zwangerschapsafbreking ontbreken. Daarom is er zeer dringend behoefte aan gerandomiseerd onderzoek dat antwoord geeft op de volgende vraagstellingen:

Welke wijze van gebruik?:

1. sublinguaal versus vaginaal misoprostol;

Ter informatie: oraal gebruik van misoprostol is niet meegenomen in verband met opnameprofiel en bijwerkingen.

Welke dosering?:

2. bij sublinguaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol;
3. bij vaginaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol.

Welk moment van gebruik?:

4. bij sublinguaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2;
5. bij vaginaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2.

Hierbij is het wenselijk dat nieuw wetenschappelijk onderzoek kijkt naar uitkomstmaten op de korte en lange termijn (consequenties bij een volgende zwangerschap).

Literatuur

Esteve JLC, Mar JM, Valero F, Llorente M, Salvador I, Varela L, Leal P, Candel A, Tudela A, Serrano M, Muñoz E. Sublingual

- versus vaginal misoprostol (400 µg) for cervical priming in first-trimester abortion: a randomized trial. *Contraception* 2006;74:328–333.
- Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;190:55–9.
- Kapp N, Lohr PA, Ngo TD, Hayes JL. Cervical preparation for first trimester surgical abortion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Feb 17;(2):CD007207.
- Ngai SW, Chan YM, Tang OS, Ho PC. The use of misoprostol prior to vacuum aspiration: a randomized trial. *Human Reproduction* 1999;14(8):2139–42.
- Saav I, Saav I, Kopp Kallner H, Fiala C, Gemzell-Danielsson K. Sublingual versus vaginal misoprostol for cervical dilatation 1 or 3 h prior to surgical abortion: a double-blinded RCT. *Hum Reprod* 2015 Jun;30(6):1314–22.
- Shetty J, Chawla R. Sublingual misoprostol: a better choice for cervical priming before manual vacuum aspiration. *Indian J Med Sci* 2010 Aug;64(8):356–62.
- Singh K, Fong KF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstetrics & Gynecology* 1998;92(5):795–8.
- Tang OS, Mok KH, Ho PC. A randomized study comparing the use of sublingual to vaginal misoprostol for pre-operative cervical priming prior to surgical termination of pregnancy in the first trimester. *Human Reproduction* 2004;19(5): 1101–4.
- Vimala N, Mittal S, Dadhwal V. Sublingual misoprostol before first trimester abortion: a comparative study using two dose regimens. *Indian Journal of Medical Sciences* 2004; 58(2):54–61.

Bijlage 1

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid MEDLINE(R) <2010 to June Week 26 2015>	1 "priming vraag 2015".ti. (0) 2 exp Abortion, Induced/ (32821) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (8087) 4 2 or 3 (35622) 5 "onderdeel interventie".ti. (0) 6 "instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0) 7 Vacuum Curettage/ (890) 8 ((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (960) 9 (vacuum adj5 suction*).tw. (251) 10 (dilatat* adj5 curret*).tw. (20) 11 or/7-10 (1798) 12 ((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (1679) 13 11 or 12 (3287) 14 "interventie sensitief".ti. (0) 15 "medicatie opties voor priming".ti. (0) 16 Misoprostol/ (3371) 17 (misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (3602) 18 abortifacient agents.rn. (1449) 19 Laminaria/ (487) 20 Dilatation/ (8495) 21 18 and 20 (13) 22 dilapan.tw,rn. (58) 23 16 or 17 or 19 or 21 or 22 (4560) 24 13 and 23 (728) 25 (cervical adj5 priming).tw. (223) 26 (cervical adj5 priming).ti. (86) 27 "Dilapan-S".kw. (0) 28 "cervical priming".kw. (5) 29 "dilatation and evacuation".kw. (0) 30 "laminaria tents".kw. (99) 31 "osmotic dilators".kw. (0) 32 cervical priming.mp. (215) 33 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 22 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (14278) 34 "cervical priming compleet".ti. (0) 35 13 and 33 (905) 36 35 (905) 37 limit 36 to yr="2010 -Current" (195) 38 "filter systematic reviews".ti. (0) 39 meta analysis.pt. (51444) 40 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (81294) 41 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4253)	37

	42 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (57648) 43 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5874) 44 medline.tw. and review.pt. (42791) 45 (pooled adj3 analy*).tw. (7678) 46 or/39-45 (147660) 47 "filter systematic reviews".ti. (0) 48 37 and 46 (11) 49 from 48 keep 1-11 (11) 50 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0) 51 randomized controlled trial.pt. (380681) 52 controlled clinical trial.pt. (88346) 53 (randomized or randomised).ab. (334028) 54 placebo.ab. (147491) 55 drug therapy.fs. (1725254) 56 randomly.ab. (198505) 57 trial.ab. (287626) 58 groups.ab. (1272154) 59 or/51-58 (3256793) 60 59 not (exp animals/ not humans/) (2771603) 61 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0) 62 37 and 60 (86) 63 62 not 48 (79) 64 "filter medline observationele studies".ti. (0) 65 epidemiologic studies/ (6022) 66 exp case-control studies/ (685649) 67 exp cohort studies/ (1383651) 68 cross-sectional studies/ (183445) 69 (case adj3 control).af. (210863) 70 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129) 71 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129) 72 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (532132) 73 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1367730) 74 (observational adj5 (study or studies)).af. (59886) 75 or/65-74 (1976730) 76 "filter observationele studies einde".ti. (0) 77 (37 and 75) not (46 or 60) (33) 78 4 or 12 (35831) 79 78 and 11 and 33 (287) 80 79 and 46 (7) med 20150118 priming systrev 81 (79 and 60) not 46 (125) med 20150118 priming rct 82 (79 and 75) not (46 or 60) (26) med 20150118 priming observant 84 79 (303) 85 limit 84 to yr="2014 -Current" (14)	
Embase <2010 to 2015 July 6>	1 "embase search priming".ti. (0) 2 exp induced abortion/ (27704) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (34547)	71

4	2 or 3 (37494)	
5	"onderdeel interventie".ti. (0)	
6	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
7	exp vacuum aspiration/ (794)	
8	((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (941)	
9	(vacuum adj5 suction*).tw. (298)	
10	(dilatat* adj5 curret*).tw. (27)	
11	((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (2028)	
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11 (3455)	
13	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
14	"medicatie opties voor priming".ti. (0)	
15	misoprostol/ (9312)	
16	(misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (5621)	
17	exp Laminaria/ (679)	
18	hygroscopic cervical dilator/ or exp uterine cervix dilator/ or hygroscopic laminaria cervical dilator/ (34)	
19	curettage/ (9901)	
20	exp dilatation/ (9486)	
21	dilapan/ (77)	
22	cervical priming.mp. (276)	
23	dilapan.tw. (72)	
24	abortive agent/ or mifepristone/ or misoprostol/ or prostaglandin e2/ (60101)	
25	15 or 16 or 17 or 18 or 21 or 22 or 23 or 24 (60987)	
26	"cervical priming compleet".ti. (0)	
27	12 and 25 (1334)	
28	27 (1334)	
29	limit 28 to yr="2010 -Current" (421)	
30	"instumentele afbreking en priming vanaf 2010".ti. (0)	
31	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
32	meta analysis/ (86059)	
33	"systematic review"/ (83481)	
34	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (90315)	
35	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (82840)	
36	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (2710)	
37	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (277)	
38	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (13215)	
39	(pooled adj3 analy\$).tw. (12635)	
40	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2226)	
41	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (952728)	
42	review.pt. (1986008)	
43	41 and 42 (87514)	
44	or/32-40,43 (265026)	
45	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)	
46	29 and 44 (21)	
47	"filter rct volgens SIGN".ti. (0)	
48	Clinical trial/ (837396)	

49	Randomized controlled trial/ or Randomization/ or Single blind procedure/ or Double blind procedure/ or Crossover procedure/ (455409)	
50	Placebo/ or Randomized controlled trial\$.tw. (344301)	
51	(Rct or Random allocation or Randomly allocated or (Allocated adj2 random*)).tw. (40599)	
52	((single or double or treble or triple) adj blind\$.tw. (159662)	
53	Placebo\$.tw. (206038)	
54	Prospective study/ (270507)	
55	or/48-54 (1408021)	
56	Case study/ or Case report.tw. or Abstract report/ or letter/ (1205296)	
57	55 not 56 (1369581)	
58	"einde filter rct embase volgens SIGN".ti. (0)	
59	(29 and 57) not 44 (113)	
60	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
61	Clinical study/ (62356)	
62	Case control study/ (83684)	
63	Family study/ (10607)	
64	Longitudinal study/ (71593)	
65	Retrospective study/ (372422)	
66	Prospective study/ (270507)	
67	Randomized controlled trials/ (63204)	
68	66 not 67 (268730)	
69	Cohort analysis/ (185565)	
70	(Cohort adj (study or studies)).mp. (127608)	
71	(Case control adj (study or studies)).tw. (79263)	
72	(follow up adj (study or studies)).tw. (44791)	
73	(observational adj (study or studies)).tw. (70559)	
74	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (74932)	
75	(cross sectional adj (study or studies)).tw. (93230)	
76	or/60-65,68-74 (1158233)	
77	"einde filter observationele studies embase volgens SIGN".ti. (0)	
78	(29 and 76) not (44 or 57) (29)	
79	from 46 keep 1-21 (21)	
80	from 59 keep 1-113 (113)	
81	from 78 keep 1-29 (29)	
82	7 or 8 or 9 or 10 (1633)	
83	2 or 3 or 11 (37856)	
84	82 and 83 (1045)	
85	25 and 84 (374)	
86	85 (374)	
87	limit 86 to yr="2010 -Current" (102)	
88	87 and 44 (5) emb 20150118 priming systrev	
89	(87 and 57) not 44 (24) emb 20150118 priming rct	
90	(87 and 76) not (44 or 57) (8) emb 20150118 priming observat	
91	85 (396)	
92	limit 91 to yr="2014 -Current" (44)	

	93 92 and (44 or 57 or 76) (16)	
	94 92 not 93 (28)	

Bijlage 2

Tabel exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur	Redenen van exclusie
Punjyasthira 2014	Andere vergelijking: oraal versus sublinguaal
Panchal 2010	Geen RCT en korte termijn uitkomstmaten
Kapp 2013	Hierin wordt alleen gerefereerd naar Cochrane review Kapp 2010. Deze laatste is het vertrekpunt voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.
Kulier 2011	Andere onderzoeksvraag: vergelijking van verschillende abortustechnieken; niet: vergelijking van verschillende methoden van priming.
Meirik OH 2012	Andere vergelijking: misoprostol versus placebo

Marret HS 2015	Andere vergelijking
----------------	---------------------

Bijlage 3

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Saxena 2008	Computers were used to generate random numbers from one to 200 divided into four groups. The list of the four groups thus generated was placed in a sealed envelope which was unknown to the operating surgeon. Each time a patient was to be enrolled in the study, the list was consulted and patients were grouped accordingly.	Unclear?	Likely for subjective outcome measures such as pain scores and nausea.	Unclear? The route of administration of misoprostol was not known to the surgeon.	Unclear Surgeon could see traces of misoprostol in a few patients in the vaginal group.	Unlikely	Unlikely	
Shetty* 2010	Randomized by the use of random number	Unclear	Likely for subjective outcome measures	Likely	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely

	tables		such as pain scores and nausea.			The authors stated to report pain scores immediately on completion of manual vacuum aspiration. The authors presented the data just for the subgroup women who received sedation at request .		
Sääv 2015	Randomized by using a computer generated randomization list. Numbered opaque and sealed envelopes containing the randomization number were prepared by a nurse not directly involved in the study.	Unlikely	Unlikely**	Unlikely**	Unlikely**	Unlikely	Unlikely	Unlikely

*Author did not report in- and exclusion criteria.

** All patient received 2 identical looking placebo tablets, with instructions for administration and priming time. Thus the dosage route was double blinded but not the priming interval.

Bijlage 4

Evidence table

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Saxena 2008	<i>Type of study:</i> Randomized controlled trial <i>Setting:</i> Hospital (Family Planning Services), New Delhi <i>Country:</i> India <i>Source of funding:</i> Unknown	<u>Inclusion criteria:</u> Young healthy women with period of gestation between six and 12 weeks. <u>Exclusion criteria:</u> Previous uterine surgery; allergy to misoprostol; intrauterine contraceptive device (IUCD) in situ; systemic or local infection; on long-term medication; uterine anomalies <u>N total at baseline:</u> Intervention: 50	I (50): 400 mcg sublingual three hours prior to before suction evacuation; self-administered by the patient at home All patients underwent SE under intravenous analgesia (pentazocine 30 mg + diazepam 10 mg). Note: the tablet was absorbed in all patients within 10–30 min.	C (50):): 400 mcg vaginal three hours prior to before suction evacuation; administered by the doctor All patients underwent SE under intravenous analgesia (pentazocine 30 mg + diazepam 10 mg). Note: in 8 patients the tablet was not (partially) absorbed.	<u>Length of follow-up:</u> Until completion of manual vacuum aspiration; For the outcome measure patient satisfaction: After one month or at the first menstrual period. <u>Loss-to-follow-up:</u> Until completion of manual vacuum aspiration: Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%) For the outcome measure patient satisfaction: unknown	Preoperative abdominal pain I: 21/50 (42%) C: 17/50 (34%) Preoperative nausea/vomiting I: 0/50 C: 0/50 Preoperative shivering with fever I: 6/50 (12%) C: 1/50 (2%) Remarks: 1. None of the patients had heavy bleeding preoperatively. 2. Six patients in the sublingual group had bad taste postoperatively. Presurgery diameter of the	

		Control: 50 Groups are comparable at baseline? Note: Median parity: 3,5; Mean age: 26 y; Mean gestation: around 8 weeks				cervical canal (mm) (1air outcome measure) Measured by using Hegar's dilators. The largest Hegar's dilator passing through the internal os without resistance was regarded as the dilatation achieved. No tonometer was used to assess the resistance of the cervix objectively. I: 9.9 (2.1) C: 7.6 (2.6) P < 0.001 Number of women requiring extra mechanical cervical dilatation I: 1/50 C: 5/50 Amount of extra mechanical cervical dilatation (mm) I: not reported C: not reported Mean time from start of dilatation until the uterine cavity was declared empty (in min)	
--	--	---	--	--	--	--	--

						I: 3.6 (1.0) C: 5.2 (1.8) P < 0.01 Any immediate or delayed complication of abortion surgery None	
Shetty 2010	<i>Type of study:</i> Randomized controlled trial <i>Setting:</i> Tertiary care center during a 2 year study period. <i>Country:</i> India <i>Source of funding:</i> Nil	<u>Inclusion criteria:</u> Not reported. ≤ 12 weeks of gestation? <u>Exclusion criteria:</u> Not reported <u>N total at baseline:</u> Intervention: 41 Control: 41 Groups are comparable at baseline Note: Median parity: 2; Mean age: 30 y; Mean gestation: around 7 weeks	I (N=41): 400 mcg sublingual misoprostol (2 tablets of 200 mcg) 2 hours before abortion by manual vacuum aspiration (MVA) Notes: preoperatively, no other premedication was given, but the women were informed that sedatives were available in case they experienced severe pain. In patients with insufficient dilatation, a paracervical block was given in order to facilitate dilatation and to reduce pain perception.	C (N=41): 400 mcg vaginal misoprostol (2 tablets of 200 mcg) 3 hours before abortion by manual vacuum aspiration Notes: preoperatively, no other premedication was given, but the women were informed that sedatives were available in case they experienced severe pain. In patients with insufficient dilatation, a paracervical block was given in order to facilitate dilatation and to reduce pain perception.	<u>Length of follow-up:</u> Until completion of manual vacuum aspiration. <u>Loss-to-follow-up:</u> Intervention: 0 (0%) Control: 0 (0%)	Preoperative abdominal pain I: 3/41 (7.3%) C: 2/41 (4%) P-value > 0.05 Preoperative nausea/vomiting I: 4/41 (10%) C: 4/41 (10%) P-value > 0.05 Preoperative shivering (preoperative) I: 11/41 (27%) C: 3/41 (7%) P=0.01 Remarks: 1. None of the patients had heavy bleeding preoperatively. 2. One patient in the	Aim: Aim of study was to determine whether sublingual misoprostol with a shorter interval of 2 hours before MVA would be as effective as its standard vaginal administration. The hypothesis behind present study is based on pharmacokinetic studies that showed sublingual misoprostol was able to attain sustained highest serum peak level at the earliest when compared with oral and vaginal routes.

		(range 6-12)				sublingual group had bad taste. Presurgery diameter of the cervical canal (mm) (<u>1</u>air outcome measure) Measured by using Hegar's dilators. The largest Hegar's dilator passing through the internal os without resistance was regarded as the dilatation achieved. No tonometer was used to assess the resistance of the cervix objectively. I: 7.4 (SD 2) C: 8.1 (SD 2) P=0.2 Number of women requiring extra mechanical cervical dilatation I: 14/41 (34.1%) C: 15/41 (36.5%) P=0.8 Amount of extra mechanical cervical dilatation (mm) Not reported.	
--	--	--------------	--	--	--	--	--

						Mean time from start of dilatation until the uterine cavity was declared empty (in min) I: 14.4 min (5.3) C: 16.2 min (5.7) P=0.16 Any immediate or delayed complication of abortion surgery Not reported	
Sääv 2015	Type of study: Double-blinded randomised, placebo-controlled superiority trial Setting: Department of Obstetrics and Gynecology at the Karolinska University hospital, Stockholm, Sweden, between June	Inclusion criteria: Nulliparous women > 18 years requesting surgical termination of gestational week 6 up to week 13. Exclusion criteria: Contraindication for misoprostol; untreated genital infection; previous history of surgery to the cervix; abnormal pregnancy.	SL 1h: 400 mcg sublingual misoprostol (2 tablets of 200 mcg) 1 hours before abortion by manual vacuum aspiration (MVA) SL 3h: 400 mcg sublingual misoprostol (2 tablets of 200 mcg) 3 hours before abortion by manual vacuum aspiration (MVA) Notes: SL=sublingual h=hours before abortion All patient also received 2	PV 1h: 400 mcg vaginal misoprostol (2 tablets of 200 mcg) 1 hours before abortion by manual vacuum aspiration PV 3h: 400 mcg vaginal misoprostol (2 tablets of 200 mcg) 3 hours before abortion by manual vacuum aspiration Notes: PV=per vagina h=hours before abortion All patient also received 2	Length of follow-up: Until completion of vacuum aspiration. Loss-to-follow-up: SL 1h: 1/46; reason: priming interval outside defined limits. SL 3h: 0 (0%) PV 1h: 3/46; reasons: priming interval outside defined limits (2); not fulfilling inclusion criteria (1). PV 3h: 2/46; reasons: priming	Preoperative abdominal pain Recorded immediately before surgery. SL 1h versus SL 3h SL 1h: 30/45 (67%) SL 3h: 31/46 (67%) SL 3h versus PV 3h: SL 3h: 31/46 (67%) PV 3h: 24/44 (57%) SL 1h versus PV 3h SL 1h: 30/45 (67%) PV 3h: 24/44 (57%) PV 1h versus PV 3h PV 1h: 6/43 (14%)	There was a clear correlation between the baseline dilatation and cumulative force needed for dilatation

	2007 and March 2014.	<u>N total at baseline</u> (N=184):	identical looking placebo tablets, with instructions for administration and priming time.	identical looking placebo tablets, with instructions for administration and priming time.	interval outside defined limits (1); not fulfilling inclusion criteria (1).	PV 3h: 24/44 (57%)	
	Country: Sweden Source of funding: The Swedish research council, Swedish Council for Working Life and Social Research, Stockholm County Council and Karolinska Institute.	SL 1h: N=46 SL 3h: N=46 PV 1h: N=46 PV 3h: N=46 Groups are comparable at baseline Note: Mean age: 23,5 y; Mean gestation: around 9 weeks (range 6-13) Mean priming time (min): SL 1h: 64.5 (56-77) SL 3h: 180 (120-210) PV 1h: 64.1 (54-78) PV 3h: 185 (127-187)	Prophylactic pain medication (100 mg oral diclofenac) was administered at the time of misoprostol. Vacuum aspiration was performed under general anaesthesia.	Prophylactic pain medication (100 mg oral diclofenac) was administered at the time of misoprostol. Vacuum aspiration was performed under general anaesthesia.		Preoperative nausea/vomiting Recorded immediately before surgery <i>SL 1h versus SL 3h</i> SL 1h: 11/45 (24%) SL 3h: 9/46 (20%) <i>SL 3h versus PV 3h</i> SL 3h: 9/46 (20%) PV 3h: 4/44 (9%) <i>SL 1h versus PV 3h</i> SL 1h: 11/45 (24%) PV 3h: 4/44 (9%) <i>PV 1h versus PV 3h</i> PV 1h: 8/43 (19%) PV 3h: 4/44 (9%) Preoperative shivering/freezing <i>SL 1h versus SL 3h</i> SL 1h: 6/45 (13%) SL 3h: 2/46 (4%) <i>SL 3h versus PV 3h</i> SL 3h: 2/46 (4%)	

						PV 3h: 3/44 (7%) <i>SL 1h versus PV 3h</i> SL 1h: 6/45 (13%) PV 3h: 3/44 (7%) <i>PV 1h versus PV 3h</i> PV 1h: 2/43 (5%) PV 3h: 3/44 (7%) Presurgery diameter of the cervical canal (mm) (mean (SD)) (1a_{ir}y outcome) Baseline dilatation was considered as the largest dilatator that could enter the cervical os using a force of less than 8 Newton (N). <i>SL 1h versus SL 3h</i> SL 1h (N=45): 7.9 (1.4) SL 3h (N=46): 7.6 (1.8) <i>SL 3h versus PV 3h</i> SL 3h (N=46): 7.6 (1.8) PV 3h (N=44): 7.9 (1.5) <i>SL 1h versus PV 3h</i> SL 1h (N=45): 7.9 (1.4) PV 3h (N=44): 7.9 (1.5)	
--	--	--	--	--	--	--	--

						PV 1h versus PV 3h PV 1h (N=43): 7.2 (1.5) PV 3h (N=44): 7.9 (1.5) Peak force (Newton) <i>SL 1h versus SL 3h</i> SL 1h (N=45): 16.5 (8.0) SL 3h (N=46): 17.1 (8.4) <i>SL 3h versus PV 3h</i> SL 3h (N=46): 17.1 (8.4) PV 3h (N=44): 15.5 (8.2) <i>SL 1h versus PV 3h</i> SL 1h (N=45): 16.5 (8.0) PV 3h (N=44): 15.5 (8.2) <i>PV 1h versus PV 3h</i> PV 1h (N=43): 20.3 (10.6) PV 3h (N=44): 15.5 (8.2) Cumulative force (Newton) Calculated by adding the peak force needed for each dilator up to 9.7 mm. <i>SL 1h versus SL 3h</i> SL 1h (N=45): 51.9 (27.0) SL 3h (N=46): 54.4 (29.2) <i>SL 3h versus PV 3h</i>	
--	--	--	--	--	--	---	--

						SL 3h (N=46): 54.4 (29.2) PV 3h (N=44): 47.1 (23.3) <i>SL 1h versus PV 3h</i> SL 1h (N=45): 51.9 (27.0) PV 3h (N=44): 47.1 (23.3) <i>PV 1h versus PV 3h</i> PV 1h (N=43): 64.6 (31.3) PV 3h (N=44): 47.1 (23.3) Time from start of dilatation until the uterine cavity was declared empty (min (SD)) <i>SL 1h versus SL 3h</i> SL 1h: 6.4 (3.2) SL 3h: 7.7 (2.9) P=0.048 <i>SL 3h versus PV 3h</i> SL 3h: 7.7 (2.9) PV 3h: 7.4 (2.4) P= 0.376 <i>SL 1h versus PV 3h</i> SL 1h: 6.4 (3.2) PV 3h: 7.4 (2.4) P= 0.196 <i>PV 1h versus PV 3h</i>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						PV 1h: 6.9 (2.3) PV 3h: 7.4 (2.4) P=0.619 Any immediate or delayed complication of abortion surgery There were no serious adverse events, such as cervical tearing, uterine perforation or severe haemorrhage over 500 ml, in the study. No woman had a complete expulsion before surgery.	
--	--	--	--	--	--	---	--

Note: Kapp 2010 (Cochrane review) did not report the outcome measure preoperative abdominal pain and preoperative shivering. It is not checked whether the original studies reported this outcome measure.

Medicamenteuze behandeling

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende medicamenteuze behandeling voor een zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap?

Inleiding

Onderstaand bespreekt de uitgangsvraag betreffende de medicamenteuze behandeling voor een zwangerschapsafbreking in het eerste trimester van de zwangerschap. Er wordt ingegaan op het gebruik van mifepriston in combinatie met misoprostol.

Er zijn zeer veel publicaties over de resultaten van onderzoeken inzake medicamenteuze zwangerschapsafbreking. Gezien de slechte resultaten kunnen de verschillende monotherapieën buiten beschouwing blijven. Het meest succesvol zijn combinaties van methotrexaat met prostaglandine-analogen en mifepriston met prostaglandine-analogen.

Methotrexaat wordt in Nederland niet toegepast bij de medicamenteuze zwangerschapsafbreking, wel bij de behandeling van extra-uteriene zwangerschappen.

Sinds de registratie van mifepriston in 1999 heeft de medicamenteuze behandeling zich een plaats verworven als eerste trimester-behandeling naast de curettage. Nederlandse gynaecologen noemen als voordelen (ten opzichte van instrumentele behandeling): minder kans op beschadiging van cervix en uterus, geen anesthesie, geen intraveneuze toegangsweg, minder systemische complicaties als hartstilstand, eenvoud van behandeling (Brouns, Burger, & van Wijngaarden, 2010). Sinds de registratie heeft verder onderzoek plaatsgevonden om de combinatiebehandeling van mifepriston met met name misoprostol te optimaliseren voor wat betreft werkzaamheid en ongewenste bijwerkingen. Bovendien is de wettelijke productinformatie (Summary of Product Characteristics) sindsdien gewijzigd.

Mifepriston

Onttrekking van progesteron tijdens een vroege zwangerschap leidt tot baarmoedercontracties met uitdrijving van het embryo door een mechanisme waarbij prostaglandine is betrokken (Csapo, Pulkkinen, & Kaihola, 1973). Op de baarmoeder en de cervix heeft mifepriston de volgende effecten:

- Mifepriston wekt contractiliteit van de baarmoeder op door remming van progesteron en door verhoging van de gevoeligheid van het myometrium voor prostaglandines (Garfield, Blennerhassett, & Miller, 1988) (Swahn & Bygdeman, 1988a);
- Mifepriston geeft een necrose van de decidua door inwerking op de capillaire endotheelcellen leidend tot afstoting van trofoblast, gepaard gaande met bloeding, hCG-daling en verhoogd

vrijkomen van prostaglandine (Johannisson, Oberholzer, Swahn, & Bygdeman, 1989) (Schindler et al., 1985) (Herrmann et al., 1982);

- Mifepriston verweekt de cervix waardoor de uitdrijving wordt bevorderd.

Studies bij proefpersonen gaven de indruk dat de contractiliteit van de baarmoeder niet eerder dan 24-36 uur na toediening van mifepriston toeneemt en voorafgegaan wordt door een toename van de gevoeligheid van het myometrium voor prostaglandines (Swahn & Bygdeman, 1988b). De baarmoeder wordt vijfmaal gevoeliger voor exogeen toegediende prostaglandine. Echter, het effect van vaginaal toegediende misoprostol is al binnen 15 minuten merkbaar en de opsomming van bovengenoemde werkingsmechanismen van mifepriston is wellicht nog niet volledig (Creinin et al., 2007).

Na slikken wordt mifepriston gemakkelijk geresorbeerd met een piekserumconcentratie binnen twee uur onafhankelijk van de dosis, zowel bij zwangere als niet-zwangere vrouwen (Shi et al., 1993). Bij doses tussen 100-800 mg mifepriston zijn de serumpiekconcentraties vergelijkbaar (2,0-2,5 µg/ml). Deze nonlineaire farmacokinetiek hangt waarschijnlijk samen met de verzadiging van een specifiek transporteiwit: het alfa-1-zure glycoproteïne vanaf 100 mg mifepriston. Het is daarom waarschijnlijk dat doses vanaf 100 mg al werkzaam zijn en het is onwaarschijnlijk dat doses hoger dan 600 mg beter werkzaam zullen zijn (Lahteenmaki et al., 1987) (Heikinheimo et al., 1987) (Heikinheimo, 1989) (Heikinheimo, Tevilin, Shoupe, Croxatto, & Lahteenmaki, 1986).

Misoprostol

Misoprostol is een synthetisch analogon van prostaglandine E1 met zowel mucosabeschermende als maagzuurremmende werking. De mucosabeschermende werking berust op stimulatie van de productie van mucus en waterstofcarbonaat, naast andere mogelijke mechanismen als de handhaving of versterking van de doorbloeding van de maagmucosa. De resorptie is snel en vrijwel volledig. De werkzame stof is misoprostolzuur dat vrijwel onmiddellijk ontstaat. Misoprostol is niet geregistreerd als hulpmiddel bij mifepriston voor zwangerschapsafbreking, maar ter preventie van door NSAIDs veroorzaakte maag- en darmulcera.

Gemeproost(SmPC:<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3968/SPC/Gemeproost/#PRODUCTINFO>)

Gemeproost is eveneens een prostaglandine E1-analoog dat in een dosering van 1 mg via een pessarium vaginaal wordt toegediend voor:

- de verweking en dilatatie van de cervixmond bij operatieve ingrepen in het eerste trimester,
- en voor het opwekken van een abortus in het tweede trimester.

Samenvatting van de literatuur

De eerste relatief grootschalige studie met de combinatie mifepriston/misoprostol werd uitgevoerd bij 873 vrouwen met een amenorroeduur tot 49 dagen (Peyron et al., 1993). Peyron et al. beschreven twee opeenvolgende studies waarbij alle vrouwen 600 mg mifepriston oraal gebruikten, 48 uur later gevolgd door een enkele dosis misoprostol oraal (400 µg). In de tweede studie konden de vrouwen extra 200 µg misoprostol oraal krijgen indien de vruchtuitdrijving niet binnen vier uur had plaatsgevonden. In de gehele groep vond een abortus plaats bij 4% van de vrouwen door mifepriston alleen. In de eerste groep vond een complete zwangerschapsafbreking plaats bij 96,9% van de 488 vrouwen (95% CI: 94,1-97,7%); in de tweede groep van 385 vrouwen bij 98,7% (95% CI: 96,8-99,5 procent). Deze verschillen zijn statistisch niet significant. De abortuspercentages in de eerste vier uur na misoprostol bedroegen respectievelijk 61% en 69%. Misselijkheid, braken en diarree werden gezien bij respectievelijk 40%, 15%, en 10% van de vrouwen.

In een multicenter trial van Aubény en Peyron (Aubeny et al., 1995) bij 1.108 vrouwen met een amenorroeduur tot 63 dagen met hetzelfde mifepriston/misoprostol-schema gevolgd door 200 µg misoprostol oraal bij uitblijven van een abortus binnen drie uur na de eerste dosis, werden de hoogste succespercentages gezien bij een lagere amenorroeduur: 97,6% tot 42 dagen amenorroe; 94,8% bij 42-49 dagen amenorroe; 93,4% bij 50-56 amenorroe en 86,8% bij 57-63 amenorroe. Voortgaande zwangerschappen werden in toenemende mate gezien bij toenemende amenorroeduur: respectievelijk bij 0,8%, 1,4%, 1,6% en 5,1%. Over het geheel genomen had 61,6% van de vrouwen nog geen vruchtuitdrijving binnen drie uur na de eerste dosis misoprostol en werd een tweede dosis van 200 µg gegeven.

In 2004 verscheen een Cochrane systematische review (Kulier, Gulmezoglu, Hofmeyr, Cheng, & Campana, 2004) met betrekking tot medicamenteuze interventies. In deze systematische review zijn gerandomiseerde klinische trials geïnccludeerd waarin verschillende medicamenteuze interventies met elkaar dan wel met placebo zijn vergeleken bij vrouwen met een zwangerschap in het eerste trimester. Weliswaar zijn in deze goed uitgevoerde systematische review 39 gerandomiseerde klinische trials geïnccludeerd, maar opgemerkt wordt dat de meeste analyses gebaseerd zijn op slechts enkele en soms zelfs op één studie. Dit heeft tot gevolg dat veel resultaten gebaseerd zijn op een beperkt aantal patiënten, zodat gevonden verschillen tussen medicamenten of combinaties daarvan vaak een breed betrouwbaarheidsinterval hebben. Uit één van de in deze meta-analyse geïnccludeerde onderzoeken bleek dat toediening van 200 mg mifepriston gevolgd door 800 µg misoprostol op dag 1 een iets verhoogd risico gaf op een niet complete abortus wanneer dit werd vergeleken met de toediening van de misoprostol op dag 3 (RR: 1,94; 95% BI: 1,05-3,58) (Schaff et al., 2000a).

Voorts bleek uit de review dat de reeds eerder genoemde combinatie van mifepriston en misoprostol (800 µg) een groter succespercentage kende bij vaginale toediening dan bij orale toediening van

misoprostol (RR: 4,41; 95% BI: 2,32-8,38) (Schaff, Fielding, & Westhoff, 2001a). In dezelfde analyse bleek dat vaginale toediening een iets verlaagd risico gaf op misselijkheid en diarree maar dat de kans op braken juist iets verhoogd was.

De overige resultaten uit deze systematische review zijn niet statistisch significant.

Von Hertzen et al. (von Hertzen et al., 2003a) en Honkanen et al. (Honkanen et al., 2004) beschreven verschillende aspecten van een WHO-studie, waarbij drie misoprostol regimes werden vergeleken bij 2.219 vrouwen met een zwangerschapsduur van ten hoogste negen weken vanaf de laatste menstruatie. Von Hertzen et al. analyseerden bij deze patiëntenpopulatie met name de effectiviteit van de interventie, terwijl Honkanen et al. ingingen op de bijwerkingen en de perceptie van de vrouwen, waarbij drie onderzoeksarmen werden vergeleken:

- O/O: orale mifepriston (200 mg) op dag 1, orale misoprostol (0,8 mg) en vaginaal placebo op dag 3, orale misoprostol (0,4 mg) tweemaal daags op dag 4 tot en met 10;
- V/O: orale mifepriston (200 mg) op dag 1, vaginale misoprostol (0,8 mg) en oraal placebo op dag 3, orale misoprostol (0,4 mg) tweemaal daags op dag 4-10;
- V: orale mifepriston (200 mg) op dag 1, vaginale misoprostol (0,8 mg) en oraal placebo op dag 3, oraal placebo tweemaal daags op dag 4-10.

Bij de vrouwen in de O/O groep bedroeg het percentage complete abortus 92,3% (95% BI: 90,1-94,1); in de V/O groep was dit 93,5% (95% BI: 92,9-96,2) en in de V groep 93,5% (95% BI: 91,5-95,2). Het verschil tussen deze groepen was statistisch niet significant. Ook bij stratificatie voor zwangerschapsduur waren er geen significante verschillen in slagingspercentage van de abortus. In de O/O groep gaven meer vrouwen dan in de andere groep aan dat zij last hadden van diarree (6,8% vs. 1,8% en 1,1%, $p < 0,0001$). Vrouwen in de O/O groep rapporteerden direct na toediening van de misoprostol lage abdominale pijn, terwijl vrouwen in de V/O groep en de V groep dit na 3 uur meldden (p variërend van $< 0,0001$ tot 0,0027 bij direct na toediening en na 3 uur).

Creinin et al. (Creinin et al., 2004a) vergeleken in een gerandomiseerd onderzoek de toediening van misoprostol 6 tot 8 uur na de toediening van mifepriston met een toediening van misoprostol 24 uur na de toediening van mifepriston. In deze prospectieve multicenter trial werden 1.080 vrouwen met een zwangerschap tot 63 dagen na de laatste menstruatie geïncludeerd. Qua effectiviteit van de medicatie was er geen significant verschil tussen de beide groepen (95,8% vs. 98,1%). In het interval tussen de mifepriston en de misoprostol toediening werden bij de vrouwen in de 24-uurs groep meer bijwerkingen van de medicatie genoteerd dan in de andere groep. Bovendien hadden vrouwen in deze groep na toediening van de misoprostol meer last van misselijkheid en braken dan de vrouwen bij wie het interval tussen mifepristone en misoprostol korter was.

In een dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische trial vergeleken Liao et al. (Liao et al., 2004) mifepriston 75 mg in capsulevorm met mifepriston 150 mg in tabletvorm, in beide armen van de trial gevolgd door misoprostol. Naast de effectiviteit van deze verschillende toedieningsvormen werden ook bijwerkingen en bloedingen bestudeerd bij de 480 deelnemende vrouwen met een zwangerschap tot 49 dagen na de laatste menstruatie. Complete abortus werd bereikt bij 95,4% in de groep die de tabletvorm gebruikte en bij 96,3% in de groep die mifepriston in capsulevorm kreeg. Deze percentages verschilden niet significant van elkaar. Ook de bloedingsduur en bloedingsintensiteit, ervaren door vrouwen vergeleken met een normale menstruatie, en de bijwerkingen waren voor beide bestudeerde groepen vergelijkbaar.

Schaff et al. (Schaff, Fielding, & Westhoff, 2001b) vergeleken in een multicenter gerandomiseerde klinische trial de effectiviteit van orale met vaginale toediening van misoprostol na toediening van mifepriston 200 mg. Alle vrouwen met een zwangerschapsduur tot negen weken kregen mifepriston 200 mg, na twee dagen gevolgd door een van drie regimes: 400 µg misoprostol oraal, 800 µg misoprostol oraal of 800 µg misoprostol vaginaal. Het percentage complete abortus was het hoogst in de groep met de vaginale toediening van misoprostol ($p < 0,001$), ook na een extra toediening van misoprostol vaginaal in alle groepen ($p < 0,001$). Misoprostol oraal 400 µg bleek het minst effectief en het succespercentage was lager bij gevorderde zwangerschappen. Bij de vaginale toediening waren er meer vrouwen met krampen dan bij de orale toediening, maar minder met diarree ($p < 0,001$). In de beide groepen met orale toediening vonden meer vrouwen de pijn acceptabel ($p = 0,017$).

Tang et al. (Tang, Chan, Ng, Lee, & Ho, 2003a) onderzochten het verschil in effectiviteit van sublinguale en vaginale toediening van 800 µg misoprostol, 48 uur na toediening van 200 mg mifepriston. In deze dubbelblinde placebogecontroleerde gerandomiseerde klinische trial werden 224 vrouwen met een zwangerschap van ten hoogste negen weken geïncludeerd. Complete abortus werd bereikt bij 98,2% van de vrouwen in de sublinguale groep en bij 93,8% in de vaginale groep. Dit verschil was statistisch niet significant. Wel maakten vrouwen in de sublinguale groep vaker melding van misselijkheid, braken, diarree, rillingen en koorts ($p < 0,05$).

Lagere doses mifepriston

Op basis van het farmacokinetisch profiel, zoals hierboven beschreven, werd verondersteld dat lagere doses mifepriston een vergelijkbare werkzaamheid kunnen hebben. In 1992 beschreven Thong en Baird (Thong & Baird, 1992) als eersten de resultaten van 200 mg mifepriston 48 uur later gevolgd door 600 µg misoprostol oraal bij honderd vrouwen met een amenorroeduur van maximaal 56 dagen. De werkzaamheid was 92% waarbij bij 79% van de vrouwen de vruchtuitdrijving binnen 4 uur na misoprostol plaatsvond.

Het slagingspercentage bij een amenorroeduur tot 57 dagen is 93,8% bij gebruik van 200 mg mifepriston en 94,3% bij 600 mg (WHO 1993) en respectievelijk 92,4% en 91,7% bij een amenorroeduur van 57-63 dagen (WHO 2001), bij beide studies in combinatie met gemeproost. Hieropvolgend onderzoeken de meeste grote studies het gebruik van 200 mg mifepriston. Kulier et al. hebben na hun vorige review uit 2004 recent hun overzicht bijgewerkt (Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., Cheng L., & Campana A. The Cochrane Library, 2010, Issue 8). Zij noemen Von Hertzen et al. (2009) die bij 2.126 vrouwen met een amenorroeduur van 63 dagen of minder 200 en 100 mg mifepriston met elkaar vergeleken hebben gevolgd door 800 µg vaginaal misoprostol 24 of 48 uur later. Werkzaamheid en bijwerkingen waren in alle vier groepen gelijk.

Alternatieve toedieningswijzen van misoprostol

In de meta-analyse van Kulier et al. (2010) hadden minder vrouwen een complete abortus na orale toediening van 800 µg misoprostol dan na vaginaal toegediende misoprostol met dezelfde dosering (statistisch significant; gebaseerd op twee trials met in totaal 1.407 vrouwen: RR 3,05; 95% BI 1,98-4,70). Misselijkheid en diarree komen minder vaak voor na vaginale toediening van misoprostol in vergelijking met na orale toediening. In overige vergelijkingen (buccaal versus vaginaal, buccaal versus oraal, sublinguaal versus vaginaal, sublinguaal versus oraal) zijn de buccale respectievelijk sublinguale toediening even werkzaam als vaginale toediening, maar gaan de eerstgenoemde gepaard met meer bijwerkingen en met name een onaangename smaak.

Vaginaal toegediende mifepriston in combinatie met misoprostol: zie tabel 1.

Tabel 1: 200 mg mifepriston gevolgd door 800 µg misoprostol vaginaal

Auteurs	Dosis-interval	< 50 dagen			50-56 dagen			57-63 dagen		
		N	S	F	N	S	F	N	S	F
(Ashok, Penney, Flett, & Templeton, 1998)	36-48 u	928	98,5%	0,2%	1072a	96,7%	0,8%			
(Schaff et al., 1999)	48 u	660	97,4%	0,3%	273	96,3%	1,1%			
(Schaff, Fielding, Eisinger, Stadalius, & Fuller, 2000)	48 u	578	97,7%	0,2%	251	96,8%	0,4%	308	96,0%	1,0%
(Bartley, Brown, Elton, & Baird, 2001)	48 u	232	99,6%	0,0%	164	98,2%	0,0%	55	96,5%	1,8%
(Schaff, Fielding, & Westhoff, 2002)	36-48 u	349	98,2%	0,6%	113	98,2%	0,0%	60	93,3%	0,0%
(Tang, Chan, Ng, Lee, & Ho, 2003b)	48 u	26	96,2%	0,0%	86	93,1%	2,7%			
(von et al.,	36-48 u	223	95,1%	-	242	93,4%	0,4% ^b	268	92,2%	0,0%

2003b) von Hertzen										
(von et al., 2003b) von Hertzen	36-48 u [c]	240	94,6%	-	246	93,1%	0,2% ^b	254	96,5%	0,0%
(Creinin et al., 2004b)	6-8 u	245	97,1%	0,0%	154	94,2%	0,0%	126	95,2%	0,8%
(Creinin et al., 2004b)	23-25 u	258	98,4%	0,0%	157	97,5%	0,6%	116	98,3%	0,0%
(Shannon et al., 2006)	24-48 u [d]	240	95,4%	0,0%	59	90,8%	0,0%			
(Creinin et al., 2007)	< 15 min	266	95,5%	0,4%	159	94,3%	1,3%	129	95,3%	0,8%
(Creinin et al., 2007)	23-25 u	229	98,3%	0,4%	172	95,3%	0,0%	145	96,6%	0,0%

Dosis-interval = interval tussen mifepriston en misoprostol

N = aantal vrouwen

S = complete vruchtuitdrijving

F = voortgaande zwangerschappen

a = 50-63 dagen amenorroe

b = voortgaande zwangerschappen, gecombineerde groep tot 56 dagen amenorroe

c = na vaginale misoprostol gedurende 1 week: 400 µg misoprostol oraal 2dd

d = bij weinig bloedverlies de mogelijkheid van zelftoediening van een tweede dosis misoprostol na 24 u

Het toedienen van misoprostol in de wangzak lijkt qua werkzaamheid vergelijkbaar te zijn met vaginale toediening. Middleton et al. (2005) randomiseerden 442 vrouwen met een amenorroeduur van 56 dagen of minder in een groep met 200 mg mifepriston 1-2 dagen later gevolgd door 800 µg misoprostol in de wangzak (30 minuten laten smelten, restanten mogen daarna ingeslikt worden) respectievelijk vaginaal. Een complete abortus werd gezien bij 95% respectievelijk 93% van de vrouwen (statistisch niet significant). De bijwerkingen waren vergelijkbaar met uitzondering van diarree die beduidend vaker voorkwam in de groep met misoprostol via de wangzak. Een tweede studie bevestigde deze werkzaamheid bij langere amenorroeduur, tot 63 dagen amenorroe (Winikoff et al., 2008).

Misoprostol is in combinatie met mifepriston ook sublinguaal gegeven. In een gerandomiseerde studie bij 340 vrouwen met een amenorroeduur tot 13 weken werd 200 mg mifepriston gevolgd door 600 µg misoprostol sublinguaal (n=171) of door 800 µg misoprostol vaginaal (n=169) 36-48u later, zo nodig met extra 400 µg misoprostol langs dezelfde weg. De meeste vrouwen (62%) waren langer zwanger dan 63 dagen amenorroe. De werkzaamheid was in beide groepen gelijk (97% versus 98% respectievelijk). Echter, de vrouwen met sublinguale toediening hadden beduidend vaker diarree, rillingen en een onaangename smaak (Hamoda, Ashok, Flett, & Templeton, 2005).

Kortere tijdsinterval tussen mifepriston en misoprostol

Creinin et al. (2001) vergeleken bij 86 gerandomiseerde vrouwen de werkzaamheid van oraal misoprostol indien 24 uur respectievelijk 48 uur gegeven na mifepriston. Een complete abortus werd gezien bij 50% respectievelijk 91% van de vrouwen (RR = 0,55, 95% CI: 0,42-0,73).

Een grotere werkzaamheid wordt gezien indien de misoprostol niet-oraal wordt toegediend.

Misoprostol 800 µg werd door de vrouw zelf vaginaal ingebracht 24, 48 of 72 uur na 200 mg mifepriston (Schaff et al., 2000b). Zonodig werd bij nacontrole na één week de misoprostol herhaald als echoscopisch de uitdrijving niet kon worden bevestigd. In deze multicenter trial werden in totaal 2.295 vrouwen met een amenorroeduur tot 56 dagen gerandomiseerd. Een complete abortus werd respectievelijk gezien bij 98%, 98%, 96% van de vrouwen (95% CI 97-99, 97-99, 95-97 respectievelijk). Ook tot 63 dagen amenorroe zagen dezelfde onderzoekers een goede werkzaamheid met misoprostol 800 µg vaginaal 24 uur na mifepriston (Schaff, Fielding, & Westhoff, 2001c).

Creinin et al. (2004b) onderzochten het gebruik van vaginaal misoprostol die respectievelijk 6-8 uur (n=540) of 23-25 uur (n=540) na mifepriston werd ingebracht. In deze multicenter studie waren 1.080 vrouwen met een maximale amenorroeduur van 63 dagen gerandomiseerd. Het percentage complete abortus was gelijk met respectievelijk 96% en 98%. Het percentage voortgaande zwangerschappen was respectievelijk 0,4% en 0,1%. Wat opviel was dat het aantal bijwerkingen groter was in de groep met misoprostol na 23-25 uur.

Guest et al. (2007) deden een vergelijkbare gerandomiseerde studie bij 450 vrouwen met een amenorroeduur tot 63 dagen waarbij misoprostol 6 uur (n=225) of 36-48 uur na de mifepriston werd

gegeven. Een complete abortus werd gezien bij respectievelijk 89% en 96% van de vrouwen (RR=0,92; 95% CI: 0,84-0,98). De resultaten van deze Engelse studie verschillen van die van de Amerikaanse studie hierboven. Guest et al. zagen meer incomplete vruchtafdrijvingen (4% vs 2%) en meer vrouwen ondergingen alsnog een zuigcurettage vanwege een achterblijvend vruchtzakje (4% vs 0,6%). Mogelijk hangt het verschil samen met het klinisch verblijf van de Engelse vrouwen waardoor gemakkelijker overgegaan werd tot een zuigcurettage.

De eerdergenoemde Amerikaanse onderzoeksgroep van Creinin et al. (2007) heeft ook gekeken naar de vaginale toediening van misoprostol binnen vijftien minuten na mifepriston (n=567) in vergelijking met vaginaal misoprostol na 23-25 uur na mifepriston (n=561) bij 1.128 vrouwen met een amenorroeduur tot 63 dagen. Bij deze multicenter gerandomiseerde studie was het aantal complete abortussen gelijk met respectievelijk 95% en 97%. Voortgaande zwangerschappen werden gezien bij respectievelijk 0,7% en 0,2% van de vrouwen. Zij onderzochten ook de gelijktijdige toediening van mifepriston en misoprostol in de wangzak, maar dit schema bleek onvoldoende werkzaam (Lohr, Reeves, Hayes, Harwood, & Creinin, 2007).

In de meta-analyse van Kulier et al. (2010) zijn te weinig trials om een duidelijke uitspraak te kunnen doen over misoprostol gegeven in één dosis in vergelijking met misoprostol in twee doses met een kort interval (uren), respectievelijk over misoprostol gegeven als enkelvoudige dosis in vergelijking met misoprostol gedurende een aantal dagen achtereen.

Thuisbehandeling

Bij het eerste bezoek gaven vrouwen aan zich zorgen te maken en onzeker te zijn over de werkzaamheid van de medicamenteuze behandeling (Fielding, Edmunds, & Schaff, 2002), hun schuldgevoelens, hun ambivalente gevoelens en het willen vermijden van een operatieve ingreep. Tijdens de thuisbehandeling nam de onrust af en werd het gevoel van controle over de behandeling als prettig ervaren. Een aantal vrouwen bleef zich zorgen maken over de gezondheid op langere termijn. Bij 22 vrouwen die in New York City thuis behandeld werden, waren eveneens diepte-interviews afgenomen (Elul, Pearlman, Sorhaindo, Simonds, & Westhoff, 2000). Bijna alle vrouwen waren tevreden over de thuisbehandeling. Zij beschreven de behandeling als "natuurlijk", "zich voltrekkend in de privé-sfeer", "niet-invasief". Bijwerkingen waren te verdragen, zeker met een vertrouwd persoon in de nabijheid. Thuisbehandeling hoeft zich niet te beperken tot een amenorroeduur van 49 dagen, maar kan ook plaatsvinden bij een amenorroeduur tot 63 dagen, althans in Zweden (Kopp, Fiala, Stephansson, & Gemzell-Danielsson, 2010). In het Verenigd Koninkrijk was er minder voorkeur voor thuisbehandeling bij een amenorroeduur > 49 dagen (Lohr, Wade, Riley, Fitzgibbon, & Furedi, 2010).

Over voorwaarden voor thuisbehandeling zoals bereikbaarheid van de kliniek, nabijheid van het ziekenhuis, beheersing van de lokale taal of een algemeen bruikbare buitenlandse taal, noodzaak van follow-up werd geen literatuur gevonden.

Pijnbestrijding

Ibuprofen was duidelijk meer pijnstillend dan paracetamol en de werkzaamheid van de combinatiebehandeling mifeprison/misoprostol werd kennelijk niet aangetast (Livshits et al., 2009), ook niet als NSAIDs (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) profylactisch werden gegeven (Fiala et al., 2005). Er werden geen publicaties gevonden over het gebruik van de combinatie diclofenac/misoprostol (merknaam Arthrotec).

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat de combinatie mifepriston/misoprostol ten opzichte van monotherapie met een van deze componenten een gunstig profiel heeft voor wat betreft werkzaamheid en veiligheid. Het percentage complete vruchtuitdrijving na misoprostol bedraagt circa 92,5-98,7%. <i>A1 Kulier e.a., 2010</i> <i>A2 Anonymous, 2000</i>
-----------------	---

Niveau 1	Het is aangetoond dat mifepriston even werkzaam blijft bij verlaging van de dosis van 600 mg (geregistreerde dosis) naar 200 mg, mits de dosis (oraal) misoprostol tenminste 400 µg is. <i>A1 Kulier e.a., 2010</i>
-----------------	---

Niveau 1	Het is aangetoond dat vaginaal toegediend misoprostol werkzamer is dan oraal ingenomen misoprostol en minder bijwerkingen kent (misselijkheid, diarree). Uitbraken van oraal misoprostol draagt begrijpelijkerwijs mee aan de verminderde werkzaamheid. <i>A1 Kulier e.a., 2010</i>
-----------------	---

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de dosis van mifepriston verder verlaagd kan worden tot 100 mg bij een dosis van (vaginaal toegediend) misoprostol van 800 µg. <i>A2 Von Hertzen, 2009</i>
-----------------	---

Overwegingen

In 2007 heeft de Franse overheid het Comité voor geneesmiddelen voor gebruik bij de mens (CHMP, the Committee for Medicinal Products for Human Use) van het EMEA (European Medicines Agency) gevraagd de werkzaamheid en de veiligheid van het gebruik van de goedgekeurde dosis van 600 mg mifepriston voor de indicatie “medische afbreking van een zich ontwikkelende intra-uteriene zwangerschap in combinatie met een prostaglandine-analoog” te vergelijken met die van een dosis mifepriston van 200 mg (http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2007/2007061427908/anx_27908_en.pdf). Het is belangrijk op de hoogte te zijn van de geldende SmPC-teksten van mifepriston en misoprostol omdat afwijkingen van de dosering en de wijze van dosering juridische consequenties heeft.

Als de voorschrijver een geneesmiddel “unlicensed” of “off label” wil voorschrijven, dan dient deze de verantwoordelijkheid te nemen voor de keuze. Deze verantwoordelijkheid komt naar voren in een

nadrukkelijke verplichting tot het geven van informatie en het verkrijgen van toestemming (“informed consent”) van de patiënt. Wanneer (ernstige) bijwerkingen optreden als een geneesmiddel buiten de geregistreerde SmPC wordt voorgeschreven, dan ligt de verantwoordelijkheid hiervoor primair bij de voorschrijvende arts.

Onder Nederlandse gynaecologen heerst een veelheid aan variaties voor het gebruik van mifepriston en misoprostol (Brouns et al., 2010): mifepriston als monotherapie in twee doseringen (200 of 600 mg); misoprostol als monotherapie (200, 400, 600, 800 µg); in combinatietherapie wordt misoprostol gedurende een, twee of drie dagen gegeven, 2-5 maal op dezelfde dag.

Misoprostol veroorzaakt in therapeutische doseringen geen hypotensie. In de ervaring van de auteur wordt flauwvallen (in afwezigheid van pijn) vooral gezien tijdens het nemen van een warme douche (vasodilatatie). Een eerste casus van vasospasme van een coronairarterie met (vaginaal toegediend) misoprostol aan een 32-jarige rokende vrouw met overgewicht werd onlangs beschreven in Barcelona (Illa et al., 2010). Er zijn geen aanwijzingen voor het veroorzaken van een stoornis in de koolhydraatstofwisseling door misoprostol.

Alleen vrouwen waarmee voldoende communicatie mogelijk is (begripsvermogen én taal) kunnen een medicamenteuze behandeling krijgen.

De vrouw mag thuis niet alleen blijven na inname van de misoprostol. Bij thuisgebruik van misoprostol moet de vrouw medische hulp kunnen inroepen. De vrouw (en eventueel haar partner of huisgenoot) dient duidelijke instructies te ontvangen tot wie ze zich moet(en) wenden, indien zij te veel pijn of bloedverlies (of andere medische problemen) heeft.

Er is één publicatie volgens welke eerdere zwangerschappen, vooral wanneer die werden uitgedragen, een nadelige invloed hebben op de werkzaamheid van medicamenteuze zwangerschapsafbreking (Odeh et al., 2010). Dit is niet de ervaring van de leden van de werkgroep, integendeel. Ook de bijwerkingen lijken bij voorgaande baringen minder te zijn.

De meest voorkomende bijwerkingen van de combinatie mifepriston/misoprostol zijn:

- zeer vaak: darmkrampen (de eerste uren na inname van misoprostol); misselijkheid, braken, diarree (geweten aan misoprostol), rillingen en koorts.
- vaak: darmkrampen, licht of matig; infectie na abortus (vermoede of bevestigde infecties werden gerapporteerd bij < 5% van de vrouwen); ernstige bloedingen (tot 1,4% leidend tot curettage).

Er is discussie over de noodzakelijk tijdsduur tussen de toediening van mifepriston en misoprostol. Deze kan variëren van acht tot tweeënzeventig uur.

In de praktijk is het gangbaar om de nacontrole, afhankelijk van de zwangerschapsduur die vastgesteld wordt bij aanvang van de behandeling, te laten variëren van een tot vier weken. Voorbeeld: iemand die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking start bij negen weken (63 dagen) moet snel gezien worden om te voorkomen dat een doorgaande zwangerschap de grens van het eerste trimester passeert. Bij een hele korte zwangerschapsduur is dat minder urgent.

Aanbevelingen

Wanneer de vrouw een amenorroe van minder dan 63 dagen heeft dient zij geïnformeerd te worden over de keuzemogelijkheid van de behandeling: instrumenteel of medicamenteus.

Informeer de vrouw over de verschillen tussen beide behandelwijzen en geef daarbij aan dat een medicamenteuze zwangerschapsafbreking langer duurt en een hogere kans geeft op complicaties, zoals een doorgaande zwangerschap, incomplete abortus en bloeding, in vergelijking met de instrumentele zwangerschapsafbreking

De medicamenteuze behandeling bestaat bij voorkeur uit 200 mg mifepriston oraal gevolgd door tenminste 800 mcg misoprostol vaginaal.

Het is wenselijk om tussen de toediening van mifepriston en misoprostol een tijdsduur van acht tot tweeënzeventig uur te hanteren.

De aanbevolen doseringen van mifepriston en misoprostol bij deze indicatie, alsmede de toedieningswijze van misoprostol zijn niet geregistreerd. Het is daarom wettelijk vereist om de vrouw hierover, bij voorkeur schriftelijk, te informeren.

Het belang van een nacontrole moet - ook schriftelijk - benadrukt worden omdat óók na een hevige bloeding niet is uitgesloten dat de zwangerschap nog intact is. De nacontrole dient, afhankelijk van de duur van de zwangerschap bij aanvang van de behandeling, na een tot vier weken plaats te vinden.

Bij een doorgaande zwangerschap of bij onvolledige uitdrijving van de vruchtzak na een medicamenteuze behandeling wordt doorgaans zuigcurettage aangeboden. Overwogen kan worden (bij een nacontrole na een week) een tweede medicamenteuze behandeling te geven.

Referenties

- Ashok, P. W., Penney, G. C., Flett, G. M., & Templeton, A. (1998). *An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases*. Hum.Reprod., 13, 2962-2965.
- Aubeny, E., Peyron, R., Turpin, C. L., Renault, M., Targosz, V., Silvestre, L. et al. (1995). *Termination of early pregnancy (up to 63 days of amenorrhea) with mifepristone and increasing doses of misoprostol [corrected]*. Int J Fertil.Menopausal Stud., 40 Suppl 2, 85-91.
- Bartley, J., Brown, A., Elton, R., & Baird, D. T. (2001). *Double-blind randomized trial of mifepristone in combination with vaginal gemeprost or misoprostol for induction of abortion up to 63 days gestation*. Hum.Reprod., 16, 2098-2102.
- Brouns, J. F., Burger, M. P., & van Wijngaarden, W. J. (2010). *Evaluation of the introduction of a new treatment for the termination of pregnancy in The Netherlands*. Acta Obstet.Gynecol.Scand., 89, 1210-1213.
- Creinin, M. D., Fox, M. C., Teal, S., Chen, A., Schaff, E. A., & Meyn, L. A. (2004a). *A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion*. Obstet.Gynecol., 103, 851-859.

- Creinin, M. D., Fox, M. C., Teal, S., Chen, A., Schaff, E. A., & Meyn, L. A. (2004b). *A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion*. *Obstet.Gynecol.*, 103, 851-859.
- Creinin, M. D., Schreiber, C. A., Bednarek, P., Lintu, H., Wagner, M. S., & Meyn, L. A. (2007). *Mifepristone and misoprostol administered simultaneously versus 24 hours apart for abortion: a randomized controlled trial*. *Obstet.Gynecol.*, 109, 885-894.
- Creinin, M. D., Schwartz, J. L., Pymar, H. C., & Fink, W. (2001). *Efficacy of mifepristone followed on the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial*. *BJOG.*, 108, 469-473.
- Csapo, A. I., Pulkkinen, M. O., & Kaihola, H. L. (1973). *The effect of luteectomy-induced progesterone-withdrawal on the oxytocin and prostaglandin response of the first trimester pregnant human uterus*. *Prostaglandins*, 4, 421-429.
- Elul, B., Pearlman, E., Sorhaindo, A., Simonds, W., & Westhoff, C. (2000). *In-depth interviews with medical abortion clients: thoughts on the method and home administration of misoprostol*. *J Am.Med Womens Assoc.*, 55, 169-172.
- Fiala, C., Swahn, M. L., Stephansson, O., & Gemzell-Danielsson, K. (2005). *The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on medical abortion with mifepristone and misoprostol at 13-22 weeks gestation*. *Hum.Reprod.*, 20, 3072-3077.
- Fielding, S. L., Edmunds, E., & Schaff, E. A. (2002). *Having an abortion using mifepristone and home misoprostol: a qualitative analysis of women's experiences*. *Perspect.Sex Reprod.Health*, 34, 34-40.
- Garfield, R. E., Blennerhassett, M. G., & Miller, S. M. (1988). *Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions*. *Oxf Rev.Reprod.Biol.*, 10, 436-490.
- Guest, J., Chien, P. F., Thomson, M. A., & Kosseim, M. L. (2007). *Randomised controlled trial comparing the efficacy of same-day administration of mifepristone and misoprostol for termination of pregnancy with the standard 36 to 48 hour protocol*. *BJOG.*, 114, 207-215.
- Hamoda, H., Ashok, P. W., Flett, G. M., & Templeton, A. (2005). *A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation*. *BJOG.*, 112, 1102-1108.
- Heikinheimo, O. (1989). *Pharmacokinetics of the antiprogesterone RU 486 in women during multiple dose administration*. *J Steroid Biochem.*, 32, 21-25.
- Heikinheimo, O., Lahteenmaki, P. L., Koivunen, E., Shoupe, D., Croxatto, H., Luukkainen, T. et al. (1987). *Metabolism and serum binding of RU 486 in women after various single doses*. *Hum.Reprod.*, 2, 379-385.
- Heikinheimo, O., Tevilin, M., Shoupe, D., Croxatto, H., & Lahteenmaki, P. (1986). *Quantitation of RU 486 in human plasma by HPLC and RLA after column chromatography*. *Contraception*, 34, 613-624.
- Herrmann, W., Wyss, R., Riondel, A., Philibert, D., Teutsch, G., Sakiz, E. et al. (1982). *[The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy]*. *C.R.Seances Acad.Sci.III*, 294, 933-938.
- Honkanen, H., Piaggio, G., Herten, H., Bartfai, G., Erdenetungalag, R., Gemzell-Danielsson, K. et al. (2004). *WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion*. *BJOG.*, 111, 715-725.
- Illa, M., Bennasar, M., Eixarch, E., Berge, R., Font, C., & Palacio, M. (2010). *Acute coronary artery vasospasm associated with misoprostol for termination of pregnancy*. *Fetal Diagn.Ther.*, 27, 174-177.
- Johannisson, E., Oberholzer, M., Swahn, M. L., & Bygdeman, M. (1989). *Vascular changes in the human endometrium following the administration of the progesterone antagonist RU 486*. *Contraception*, 39, 103-117.
- Kopp, K. H., Fiala, C., Stephansson, O., & Gemzell-Danielsson, K. (2010). *Home self-administration of vaginal misoprostol for medical abortion at 50-63 days compared with gestation of below 50 days*. *Hum.Reprod.*, 25, 1153-1157.
- Kulier, R., Gulmezoglu, A. M., Hofmeyr, G. J., Cheng, L. N., & Campana, A. (2004). *Medical methods for first trimester abortion*. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD002855.
- Kulier R., Kapp N., Gülmezoglu A.M., Hofmeyr G.J., Cheng L., & Campana A. The Cochrane Library, 2010, Issue 8
- Lahteenmaki, P., Heikinheimo, O., Croxatto, H., Spitz, I., Shoupe, D., Birgersson, L. et al. (1987). *Pharmacokinetics and metabolism of RU 486*. *J Steroid Biochem.*, 27, 859-863.
- Liao, A. H., Han, X. J., Wu, S. Y., Xiao, D. Z., Xiong, C. L., & Wu, X. R. (2004). *Randomized, double-*

- blind, controlled trial of mifepristone in capsule versus tablet form followed by misoprostol for early medical abortion.* Eur J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol., 116, 211-216.
- Livshits, A., Machtinger, R., David, L. B., Spira, M., Moshe-Zahav, A., & Seidman, D. S. (2009). *Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study.* Fertil.Steril., 91, 1877-1880.
- Lohr, P. A., Reeves, M. F., Hayes, J. L., Harwood, B., & Creinin, M. D. (2007). *Oral mifepristone and buccal misoprostol administered simultaneously for abortion: a pilot study.* Contraception, 76, 215-220.
- Lohr, P. A., Wade, J., Riley, L., Fitzgibbon, A., & Furedi, A. (2010). *Women's opinions on the home management of early medical abortion in the UK.* J Fam.Plann.Reprod.Health Care, 36, 21-25.
- Middleton, T., Schaff, E., Fielding, S. L., Scahill, M., Shannon, C., Westheimer, E. et al. (2005). *Randomized trial of mifepristone and buccal or vaginal misoprostol for abortion through 56 days of last menstrual period.* Contraception, 72, 328-332.
- Odeh, M., Tendler, R., Sosnovsky, V., Kais, M., Ophir, E., & Bornstein, J. (2010). *The effect of parity and gravidity on the outcome of medical termination of pregnancy.* Isr.Med Assoc.J, 12, 606-608.
- Peyron, R., Aubeny, E., Targosz, V., Silvestre, L., Renault, M., Elkik, F. et al. (1993). *Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol.* N.Engl.J Med, 328, 1509-1513.
- Schaff, E. A., Eisinger, S. H., Stadalius, L. S., Franks, P., Gore, B. Z., & Poppema, S. (1999). *Low-dose mifepristone 200 mg and vaginal misoprostol for abortion.* Contraception, 59, 1-6.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., Eisinger, S. H., Stadalius, L. S., & Fuller, L. (2000). *Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days.* Contraception, 61, 41-46.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., & Westhoff, C. (2001a). *Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion.* Contraception, 64, 81-85.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., & Westhoff, C. (2001b). *Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion.* Contraception, 64, 81-85.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., & Westhoff, C. (2001c). *Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol at one day after mifepristone for early medical abortion.* Contraception, 64, 81-85.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., & Westhoff, C. (2002). *Randomized trial of oral versus vaginal misoprostol 2 days after mifepristone 200 mg for abortion up to 63 days of pregnancy.* Contraception, 66, 247-250.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., Westhoff, C., Ellertson, C., Eisinger, S. H., Stadalius, L. S. et al. (2000a). *Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial.* JAMA, 284, 1948-1953.
- Schaff, E. A., Fielding, S. L., Westhoff, C., Ellertson, C., Eisinger, S. H., Stadalius, L. S. et al. (2000b). *Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial.* JAMA, 284, 1948-1953.
- Schindler, A. M., Zanon, P., Obradovic, D., Wyss, R., Graff, P., & Herrmann, W. L. (1985). *Early ultrastructural changes in RU-486-exposed decidua.* Gynecol.Obstet.Invest, 20, 62-67.
- Shannon, C., Wiebe, E., Jacot, F., Guilbert, E., Dunn, S., Sheldon, W. R. et al. (2006). *Regimens of misoprostol with mifepristone for early medical abortion: a randomised trial.* BJOG., 113, 621-628.
- Shi, Y. E., Ye, Z. H., He, C. H., Zhang, G. Q., Xu, J. Q., Van Look, P. F. et al. (1993). *Pharmacokinetic study of RU 486 and its metabolites after oral administration of single doses to pregnant and non-pregnant women.* Contraception, 48, 133-149.
- Spitz, I. M., Bardin, C. W., Benton, L., & Robbins, A. (1998). *Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States.* N.Engl.J Med, 338, 1241-1247.
- Swahn, M. L. & Bygdeman, M. (1988a). *The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin.* Br.J Obstet.Gynaecol., 95, 126-134.
- Swahn, M. L. & Bygdeman, M. (1988b). *The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandin and oxytocin.* Br.J Obstet.Gynaecol., 95, 126-134.
- Tang, O. S., Chan, C. C., Ng, E. H., Lee, S. W., & Ho, P. C. (2003a). *A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation.* Hum.Reprod., 18, 2315-2318.
- Tang, O. S., Chan, C. C., Ng, E. H., Lee, S. W., & Ho, P. C. (2003b). *A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation.* Hum.Reprod., 18, 2315-2318.
- Thong, K. J. & Baird, D. T. (1992). *Induction of abortion with mifepristone and misoprostol in early pregnancy.* Br.J Obstet.Gynaecol., 99, 1004-1007.

- von, H. H., Honkanen, H., Piaggio, G., Bartfai, G., Erdenetungalag, R., Gemzell-Danielsson, K. et al. (2003a). *WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion*. I: Efficacy. BJOG., 110, 808-818.
- von, H. H., Honkanen, H., Piaggio, G., Bartfai, G., Erdenetungalag, R., Gemzell-Danielsson, K. et al. (2003b). *WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion*. I: Efficacy. BJOG., 110, 808-818.
- von, H. H., Piaggio, G., Wojdyla, D., Marions, L., My Huong, N. T., Tang, O. S. et al. (2009). *Two mifepristone doses and two intervals of misoprostol administration for termination of early pregnancy: a randomised factorial controlled equivalence trial*. BJOG., 116, 381-389.
- World Health Organisation. *Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial*. World Health Organisation Task Force on Post-ovulatory Methods of Fertility Regulation(2000). BJOG., 107, 524-530.
- Winikoff, B., Dzuba, I. G., Creinin, M. D., Crowden, W. A., Goldberg, A. B., Gonzales, J. et al. (2008). *Two distinct oral routes of misoprostol in mifepristone medical abortion: a randomized controlled trial*. Obstet.Gynecol., 112, 1303-1310

Hoofdstuk 3 Zwangerschapsafbreking in het tweede trimester

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende instrumentele en medicamenteuze behandeling (inclusief mengvormen) voor zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?

Inleiding

Wat is de optimale zwangerschapsafbreking in het tweede trimester? Wat zijn voor- en nadelen van instrumentele behandelingen (dilatatie en evacuatie na priming door middel van misoprostol) versus medicamenteuze behandelingen? Hoe staat het met de doelmatigheid, doeltreffendheid, veiligheid en complicaties?

De grens van het eerste en tweede trimester werd door de ledenvergadering van het NGvA van september 2009 vastgesteld. Het tweede trimester begint bij een amenorroe van 13+0 weken corresponderend met een BPD van >22.9 mm. In de richtlijn 'Begeleiding van vrouwen die een zwangerschapsafbreking overwegen' is het einde van het eerste trimester gesteld op 91 dagen amenorroe. De bovengrens ligt wettelijk vooralsnog bij de levensvatbaarheidsgrens, die momenteel gesteld is op 24 weken amenorroe. Een en ander hangt af van de opvattingen omtrent de levensvatbaarheid, die onder andere afhankelijk is van medisch technische ontwikkelingen op neonatologisch gebied. Daarnaast bepaalt iedere abortuskliniek zijn eigen grenzen afhankelijk van de toegekende vergunning en de competenties van de abortusartsen in de betreffende kliniek.

In de Nederlandse abortushulpverlening worden de tweede trimester behandelingen in principe door middel van dilatatie en evacuatie (D&E) uitgevoerd. In de gevonden literatuur werd gezocht naar de duur van de behandeling, tijdsinvestering van cliënt en professional, veiligheid en de complicaties van de methoden. Ten aanzien van complicaties werd in september 2011 een aanvullende search verricht met specifieke termen (Asherman, DIS, laag geboorte gewicht en prematuriteit). Deze search resulteerde niet in concrete resultaten over Asherman en DIS. Het lijkt de werkgroep zinvol om een landelijke registratie op te zetten om gegevens te verzamelen over late complicaties van D&E in het tweede trimester.

Instrumentele zwangerschapsafbreking

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende instrumentele behandeling (inclusief mengvormen) voor zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?

Inleiding

Onder instrumentele zwangerschapsafbreking wordt verstaan iedere zwangerschapsafbreking, waarbij gebruikt wordt gemaakt van instrumenten, dus zowel dilatatoren, (zuig)curesses als evacuatietangen. Vanaf 12-14 weken wordt dit in het algemeen gedaan na cervixpriming door middel van misoprostol analoog aan de richtlijn van de WHO.

Bij verder gevorderde zwangerschappen worden in de abortusklinieken die deze ingrepen uitvoeren verschillende regimes gebruikt. Namelijk: priming of met misoprostol 400 microgram sublinguaal of vaginaal als priming, waarbij deze dosis na 3 uur eventueel herhaald wordt op geleide van de cervixrijping; of de two step methode bij zwangerschappen vanaf 18 weken bij nulliparae en vanaf 20 weken bij multiparae (in eerste zitting worden de vliezen gebroken en de navelstreng doorgenomen, waarna in tweede instantie evacuatie plaatsvindt).

Samenvatting van de literatuur

Tot 2005 werd geen relevante literatuur gevonden. In 2010 werden zes artikelen gevonden over vroege en late complicaties van D&E. Een was van dermate matige kwaliteit, dat deze buiten beschouwing is gelaten (Pauli), de andere vijf worden hierna beschreven.

Lohr (2008) heeft een review geschreven, waarin ze de huidige gangbare behandelmethoden in het tweede trimester bespreekt, evenals hun veiligheid, voor- en nadelen, aanvaardbaarheid en geassocieerde complicaties. Daarbij komen ook methoden aan de orde die de chirurgische beëindiging van een tweede trimester zwangerschap veiliger en efficiënter maken, zoals cervicale voorbereiding en behandeling onder echoscopie. Hoewel het discussie blijft of chirurgische of medicamenteuze behandeling in het tweede trimester de voorkeur geniet, stelt zij dat het multifactorieel bepaald wordt welke methode wordt gehanteerd. Gespecialiseerde opleiding en het uitvoeren van een voldoende aantal behandelingen zijn noodzakelijk om een D&E veilig uit te voeren. Procedurele keuze wordt ook beïnvloed door de beschikbaarheid van de benodigde uitrusting; de mogelijkheid tot het boeken van tijd op een behandelkamer; beleid met betrekking tot faciliteiten; acceptatie door de staf en voorkeur van de patiënten. Wanneer D&E wordt aangeboden blijken vrouwen niet gerandomiseerd te willen worden voor een medicamenteuze ingreep (Grimes, 2004).

Voordelen voor zowel hulpverlener als patiënt zijn dat de procedure gepland kan worden, behandeltijd kort is en een opname in een ziekenhuis niet noodzakelijk is.

De chirurgische behandeling in het tweede trimester van de zwangerschap is in ontwikkeling. Variaties in methoden van cervicale voorbereiding, instrumentatie en aanvullende behandelingen als feticide vinden

plaats om tot een zo veilig en efficiënt mogelijke evacuatie van de uterus te komen.

De cervicale voorbereiding kan plaatsvinden door mechanische dilatatie, langzaam uitzettende osmotische dilatatoren, en medicamenteus door misoprostol of mifepriston. Daarbij worden laminaria en Dilapan eerder gebruikt bij langere zwangerschapsduur, waardoor het risico op beschadiging van de cervix en de kans op perforatie afneemt ten opzichte van alleen mechanische dilatatie. Overigens is de voorkeur voor Dilapan of laminaria vooral afhankelijk van degene die de hulp verstrekt; zijn osmotische dilatatoren niet overal voor handen en vereisen ze een opname met een overnachting.

Misoprostol is onderzocht als alternatief en is goedkoop, bijna overal beschikbaar en kan eventueel zelf worden toegepast op een groot aantal manieren, zoals oraal, vaginaal, buccaal en sublinguaal. De ideale dosis, route en limiet wat betreft de gestatieduur zijn echter nog niet vastgesteld. Buccale misoprostol in doses van 400-800 mcg lijkt een adequate cervicale voorbereiding te geven tot 18 weken gestatie (zie aangepaste module met betrekking tot priming). Vrouwen blijken ook de voorkeur te geven aan een behandeling op één dag. Verder onderzoek is nodig om het nut te bepalen van gecombineerde regimes, met name voor langere gestaties.

De meest voorkomende complicatie van tweede trimester chirurgische zwangerschapsafbreking is overmatig bloedverlies, waarbij het risico toeneemt met de duur van de zwangerschap. Dit excessieve bloedverlies kan een gevolg zijn van beschadiging van cervix of uterus, een incomplete procedure of van falen van de uterus om te contraheren. Tevens neemt het risico van het optreden van DIS (Diffuus Intravasale Stolling) toe in het tweede trimester.

Uterusperforatie is een potentieel gevaarlijke complicatie bij een tweede trimester chirurgische zwangerschapsafbreking, met een incidentie van 0.2-0.4%. Het routinematig gebruik van echoscopie tijdens de procedure blijkt de kans op perforatie te doen afnemen (Darney, 1989). Zie hoofdstuk 5 voor verdere uitwerking over de rol van echoscopie bij de behandeling.

Recente studies met betrekking tot D&E en toekomstige zwangerschapscomplicaties stelden geen verbanden vast. Vroegtijdige partus lijkt minder waarschijnlijk wanneer laminaria werden gebruikt ten opzichte van mechanische dilatatie, mogelijk ten gevolge van geringere beschadiging van de cervix. Volgens Lohr bestaan er geen data over de invloed van misoprostol, waarna meestal nog additioneel mechanisch gedilateerd wordt, en de uitkomst van volgende zwangerschappen. Dit is inmiddels wel zo, zie verder bij Winner en Nucatola.

Lohr stelt vast dat D&E een veilige, kosteneffectieve methode van zwangerschapsbeëindiging is voor vrouwen die voor deze methode kunnen kiezen in het tweede trimester van de zwangerschap.

In een studie van Jackson uit 2006 wordt geëvalueerd of vrouwen met een midtrimester (12-24 weken gestatie) D&E in de anamnese een groter risico hebben op complicaties in een volgende zwangerschap vergeleken met een controlegroep die deze procedure niet onderging.

Het betreft een retrospectieve cohortstudie naar vrouwen met een D&E tijdens het midtrimester, waarbij dilatatie door middel van laminaria japonica werd bewerkstelligd.

Van de 317 vrouwen die D&E ondergingen hadden 85 een vitale volgende zwangerschap. Deze vrouwen

bevielen iets vroeger dan de 170 vrouwen uit de controlegroep (bij 38.9 versus 39.5 weken $p=0.001$), terwijl er geen significant verschil was tussen de twee groepen met betrekking tot geboortegewicht, spontane voortijdige partus, abnormale placentatie en algeheel aantal complicaties.

Deze studie heeft enkele beperkingen. Om een verschil in voortijdige partus < 37 weken aan te kunnen geven zouden de te onderzoeken groepen respectievelijk uit 169 en 338 moeten bestaan. Gebrek aan verschil met betrekking tot minder frequente zwangerschapscomplicaties kan op een type II fout berusten. Ook kan deze studie de invloed van D&E op andere reproductieve uitkomsten als toekomstige fertiliteit, EUG, neonatale uitkomsten of een volgende spontane abortus tijdens het eerste of tweede trimester van de zwangerschap niet beoordelen.

Overigens komt de studie tot een acuut complicatierisico van 0.3%, hetgeen valt binnen de in de literatuur bekende grenzen (0.23%- 0.69%) (Grimes, 1977, Cates, 1982).

Turok vergeleek in een retrospectieve cohortstudie de uitkomst en kosten tussen de zwangerschapsafbreking van vrouwen die een tweede trimester D&E in een in abortushulpverlening gespecialiseerde kliniek, in een ziekenhuis door een arts assistent of een inductie in een ziekenhuis ondergingen.

Het betrof vrouwen met een zwangerschapsduur van 13-24 weken in het ziekenhuis en van 13-21 weken in de kliniek.

Grote complicaties traden op bij 11% van de vrouwen die een D&E in het ziekenhuis ondergingen; bij 10% in geval van inductie in het ziekenhuis en bij 1% van de vrouwen die een D&E ondergingen in de gespecialiseerde kliniek.

Ook de kosten waren zeer verschillend; \$1.105,- voor een behandeling in de gespecialiseerde kliniek, \$4.425,- voor een D&E in het ziekenhuis en \$5.029,- voor een inductie in het ziekenhuis.

De conclusie luidt dat een beëindiging van de zwangerschap tijdens het tweede trimester door middel van D&E bij geselecteerde patiënten in een gespecialiseerde kliniek veiliger en goedkoper kan zijn dan een D&E of een inductie in het ziekenhuis, waarbij met name de vaardigheid van degene die de zwangerschapsafbreking verricht een grote rol speelt.

Het doel van de studie van Nucatola was om het aantal ernstige complicaties te bepalen tijdens een tweede trimesterabortus door middel van D&E na een cervicale voorbereiding met behulp van misoprostol bij een gestatie van 12-16 weken, bij 6.620 ingrepen door middel van een retrospectieve data analyse.

De onderzoeker stelt dat cervicale voorbereiding de duur van de procedure bekort, minder pijn en bloedverlies geeft en daarmee tot de standaard procedure behoort bij de tweede trimester zwangerschapsafbreking.

Uit het onderzoek blijkt een perforatie risico van 0.45/1000, vergeleken met getallen uit de literatuur van 0,8-7/1000 voor abortussen door middel van D&E. Misoprostol blijkt als cervicale voorbereiding geen verhoogd risico op perforatie te geven.

De studie van Winer (9) is een casecontrol studie om de invloed van misoprostol op het risico van late spontane abortus en vroegtijdige partus in de volgende zwangerschappen na te gaan. 245 vrouwen met een partus bij 16-36 weken en 490 controles die bevielen vanaf 37 weken werden in deze studie opgenomen. Veertig cases (16.3%) en 56 controles (11.5%) hadden een anamnese waaruit bleek dat rijping van de cervix door middel van misoprostol alleen of in combinatie met mifepriston in het kader van een vacuümcurettage, een evacuatie of een medicamenteuze zwangerschapsafbreking had plaatsgevonden. Komend tot een OR van 1.33 (CI 0.81-2.17) is de conclusie dat de resultaten bevestigen dat inductie van abortus door middel van misoprostol veilig is voor volgende zwangerschappen.

Conclusie

Niveau 3	D&E is een veilige en goedkope methode om een zwangerschapsafbreking in het tweede trimester uit te voeren. <i>C Lohr 2008; Turok 2008</i>
-----------------	---

Cervix priming tweede trimester

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van priming in een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?

Inleiding

In de huidige richtlijn Behandeling uit 2012 wordt aanbevolen om misoprostol als cervicale priming te gebruiken bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking. In deze module wordt uitgezocht of deze aanbeveling nog steeds juist is.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling:

Wat is het effect van priming voorafgaand aan dilatatie en evacuatie op het voorkomen van de hieronder opgesomde uitkomstmaten in vergelijking tot geen priming voorafgaand aan dilatatie en evacuatie bij vrouwen met verzoek voor tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking?

Uitkomstmaten op korte termijn:

- complicaties op korte termijn (perforatie uterus, scheur cervix, > 500 ml bloedverlies, incomplete zwangerschapsafbrekingen, PID)
- diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm)
- noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep
- benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep
- duur ingreep
- buikpijn
- misselijkheid

Uitkomstmaten bij een volgende zwangerschap:

- vroeggeboorte (partus prematurus en immaturus)
- afwijkende placentatie (bij voorbeeld placenta praevia of abruptio)
- infertiliteit
- laag geboortegewicht
- serotiniteit
- miskraam (tot 18 weken)

In de databases Medline (OVID) en Embase is vanaf 2010 gezocht naar priming bij een instrumentele zwangerschapsafbreking. De zoekverantwoording is weergegeven in de bijlage. De literatuurzoekactie

leverde 61 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: origineel onderzoek, gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van priming versus geen priming bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking of observationeel onderzoek naar het effect van priming op de lange termijn, en met minimaal met één van de hierboven genoemde uitkomstmaten. Voor de korte termijn uitkomstmaten kwamen alleen gerandomiseerde onderzoeken in aanmerking.

Resultaten nieuwe zoekactie

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie twee studies voorgeselecteerd (Kapp et al., 2013; Newman et al., 2014). Na raadpleging van de volledige tekst werden beide studies definitief geëxcludeerd, omdat deze studies niet voldoen aan de inclusiecriteria:

- De systematic review van Kapp 2013 ligt aan de basis van de onlangs ge-update WHO-richtlijn. Voor het onderwerp “priming voorafgaand aan een tweede trimester zwangerschapsafbreking” verwijst Kapp 2013 naar de Cochrane systematic review van Newman in 2010. Newman (2010) onderzocht echter alleen de vraag of een bepaalde priming techniek de voorkeur heeft.
- Ook in het recent verschenen gerandomiseerde onderzoek van Newman (2014) worden twee methoden van priming met elkaar vergeleken.

Naast de search resultaten identificeerde de werkgroep nog twee additionele observationele studies (Oliver-Williams et al., 2013; Klemetti et al. 2012).

Resultaten zoekactie uit richtlijn Behandeling 2012

De literatuur van de NGvA-richtlijn Behandeling uit 2012 is opnieuw bekeken. Geen van de 4 geïncludeerde studies bleek de effectiviteit van priming in het tweede trimester te hebben onderzocht, i.e. priming versus geen priming (zie hieronder).

	<i>Interventie</i>	<i>Controle</i>
Carbonell 2007	Vaginal Misoprostol	Sublingual Misoprostol
Edelman 2006	Laminaria + misoprostol	Laminaria
Goldberg 2005	Misoprostol	Laminaria
Patel 2006	Geen vergelijkend onderzoek	

Samenvatting literatuur

Complicaties op lange termijn (bij een volgende zwangerschap)

Een Schotse cohortstudie (Oliver-Williams et al., 2013) toont de verandering in methode van zwangerschapsafbreking gedurende de laatste 30 jaar en de afname van het aantal vroeggeboortes in die periode. Dit effect verklaren de auteurs door de modernisatie van zwangerschapsafbreking, i.e. het gebruik van misoprostol als priming naast de toename van het aantal volledig medicamenteuze zwangerschapsafbrekingen.

De Finse observationele studie van Klemetti (2012) ondersteunt de historische bevinding dat een instrumentele zwangerschapsafbreking zonder voorafgaande priming invloed kan hebben op de uitkomst van de eerstvolgende zwangerschap. Vooral het aantal vroeggeboorten < 28 weken neemt toe, waarbij het risico op vroeggeboorte oploopt met het aantal instrumentele zwangerschapsafbreking in de voorgeschiedenis zonder priming. Drie instrumentele zwangerschapsafbrekingen zonder voorafgaande priming in de voorgeschiedenis gaven een significante toename van het aantal premature partussen < 37 weken en tevens een significant lager geboortegewicht. Overigens betrof het in 91% van de gevallen zwangerschapsafbrekingen uitgevoerd in het eerste trimester van de zwangerschap.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat vroeggeboorte bij een volgende zwangerschap is laag, omdat de onderzoeken observationeel zijn opgezet.

Conclusies

-	Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden waarin priming voorafgaand aan een tweede trimester zwangerschapsafbreking vergeleken is met geen priming.
---	--

Laag GRADE	<i>Complicaties op de lange termijn</i>
	Er lijkt een verband te zijn tussen het gebruik van priming en een afname van het aantal vroeggeboortes. <i>Bron</i> Oliver-Williams et al., 2013; Klemetti et al., 2012

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De vraag of priming in het tweede trimester voorafgaand aan een D&E ingreep moet plaatsvinden, lijkt voor de rest van de wereld een gepasseerd station. De aandacht in recent gerandomiseerd onderzoek voor de korte termijn uitkomstmaten is alleen gericht op de vraag wat de meest optimale methode van priming is en niet op de vraag of priming effectief is.

De kwaliteit van bewijs voor het verminderen van het risico op lange termijn complicaties bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het tweede trimester door voorafgaande priming is laag, vooral vanwege beperkingen in opzet en uitvoering van de studies (observationeel onderzoek).

Balans van gunstige en ongunstige effecten van priming

De systematic review voor de lange termijn uitkomstmaten (observationeel onderzoek) laat zien dat er mogelijk een verband is tussen het gebruik van priming en een afname van het aantal vroeggeboortes.

De observationele onderzoeken van Scholten 2013 en Zhou 1999 ondersteunen een mogelijk verband tussen een geïnduceerde zwangerschapsafbreking en een partus prematurus in een volgende zwangerschap:

- In een groot Nederlands retrospectief cohortonderzoek (Scholten et al., 2013) wordt gesteld dat er een sterke positieve correlatie bestaat tussen vroegtijdige partus, cervicale incompetentie, placentale problemen en post partum haemorrhagie en vrouwen die "opbiechten" een eerdere zwangerschapsafbreking te hebben doorgemaakt. Alhoewel het een cohortstudie betreft met enorme onderzoek aantallen (bijna 1.400.000 vrouwen) is er toch onzekerheid over de gevonden associatie omdat in de analyse mogelijk onvoldoende gecorrigeerd is voor potentiële confounders. Tevens is de toegepaste methode van zwangerschapsafbrekingen en het aantal voorafgaande zwangerschapsafbrekingen niet bekend, waardoor er grote twijfels zijn over de generaliseerbaarheid van de gevonden associatie.
- In een oude studie van Zhou uit 1999 werd vastgesteld dat het hebben van één of meer geïnduceerde zwangerschapsafbrekingen in de anamnese een grotere kans gaf op zowel een partus prematurus als een serotiene partus.

Waarden en voorkeuren van patiënten

Tegengaan van complicaties bij een volgende zwangerschap is voor de toekomst van het individu van belang.

Professioneel perspectief

De WHO beveelt in haar richtlijn uit 2014 (WHO 2014) voor priming van de cervix bij een tweede trimester zwangerschapsafbreking het volgende aan:

- Prior to surgical abortion, cervical preparation is recommended for all women with a pregnancy over 12 to 14 weeks of gestation.

[Strong recommendation; quality of evidence on randomized controlled trials: low]

- All women undergoing dilatation and evacuation (D&E) with a pregnancy over 14 weeks of gestation should receive cervical preparation prior to the procedure.

[strong recommendation; quality of evidence on randomized controlled trials: low to moderate]

- The recommended methods of cervical preparation prior to dilatation and evacuation (D&E) after 14 weeks of gestation are osmotic dilators or misoprostol.

[strong recommendation; quality of evidence on randomized controlled trials: moderate]

Gezien de farmacologische eigenschappen van misoprostol heeft vaginale priming de voorkeur boven sublinguale priming bij vrouwen met een sectio in de anamnese.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

De werkgroep is zich er van bewust dat implementatie van deze richtlijn logistieke aanpassing van het werkproces in de klinieken nodig maakt. Hiervoor dient een implementatietraject met tijdsplan gestart te worden.

Rationale voor de aanbeveling

Bij het opstellen van onderstaande aanbevelingen is groot gewicht toegekend aan de gevonden complicatiereductie op lange termijn en de farmacologische eigenschappen van misoprostol. De werkgroep vindt de bevindingen voldoende reden om priming bij een tweede trimester zwangerschapsafbreking aan te bevelen en is daarmee ook in lijn met de recent aangepaste WHO-aanbevelingen over priming.

Aanbeveling

Prime altijd met misoprostol bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking tenzij gecontra-indiceerd.

Prime bij voorkeur vaginaal met misoprostol bij patiënten met een sectio in de anamnese.

Kennishiaat

Er is behoefte aan systematisch onderzoek naar de consequenties van een zwangerschapsafbreking op de volgende zwangerschappen en de rol die priming daarin heeft.

Literatuur

- Carbonell JL, Garcia Gallego F, Perez Llorente M, Bermudez SB, Sanchez Sala,E, Varela Gonzale L, Sanches Texido C. Vaginal vs. sublingual Misoprostol with mifepristone for cervical primin in second-trimester abortion by dilation and evacuation: a randomized clinical trial. *Contraception* 2007;75:230-7.
- Edelman AB, Buckmaster JG, Goetsch MF, Nichols MD, Jensen JT. Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second trimester dilation and evacuation procedure: A randomized clinical trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006;194:425-30.
- Goldberg AB, Drey EA, Withaker AK, Mi-Suk Kang, Meckstroth KR and Darney PD. Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical abortion: a randomized trial. *Obestetrics and Gynecology* 2005;106(2):234-41.
- Kapp N, Whyte P, Tang J, Jackson E, Brahmi D. A review of evidence for safe abortion care. *Contraception* 2013 Sep;88(3):350-63.
- Klemetti R, Gissler M, Niinimäki M, Hemminki E. Birth outcomes after induced abortion: a nationwide register-based study of first births in Finland. *Human.Reprod* 2012; (27)11: 3315-3320.
- Newmann S, Dalve-Endres A, Diedrich J, Steinauer J, Meckstroth K, Drey E. Cervical preparation for second trimester dilation and evacuation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8:CD007310.
- Newmann SJ, Sokoloff A, Tharyil M, Illangasekare T, Steinauer JE, Drey E. Same-day synthetic osmotic dilators compared with overnight laminaria before abortion at 14-18 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2014;123(2 Pt 1):271-8.
- Oliver-Williams C et al. Termination no longer associated with preterm birth in Scotland. *BMJ* 2013;347:f4531.
- Patel A, Talmont E, Morfesis J, Pelta M, Gatter M, Momtaz MR, Piotrowski H, Cullins V. The Planned Parenthood Federation of America Buccal Misoprostol Waiver Group. Adequacy and safety of buccal Misoprostol for vervical preparation prior to termination of second-trimest pregnancy. *Contraception* 2006;73:420-30.
- Scholten BL, Page-Christiaens GCML, Franx A, Hukkelhoven CWPM, Koster MPH. The influence of pregnancy termination on the outcome of subsequent pregnancies. *BMJ Open* 2013;3:e002803.
- WHO. Clinical practice handbook for Safe Abortion. World Health Organization 2014: ISBN 978 92 4 154871 7.
- Zhou W. Toft-Soerenson H, Olsen J. Induced abortion and subsequent pregnancy duration. *Obs&Gynecology* 1999;(94)6: 948-953.

Bijlage

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid MEDLINE(R) <2010 to January Week 2 2015>	1 "priming vraag 2015".ti. (0) 2 exp Abortion, Induced/ (32821) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (8087) 4 2 or 3 (35622) 5 "onderdeel interventie".ti. (0) 6 "instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0) 7 Vacuum Curettage/ (890) 8 ((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (960) 9 (vacuum adj5 suction*).tw. (251) 10 (dilatat* adj5 curret*).tw. (20) 11 or/7-10 (1798) 12 ((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (1679) 13 11 or 12 (3287) 14 "interventie sensitief".ti. (0) 15 "medicatie opties voor priming".ti. (0) 16 Misoprostol/ (3371) 17 (misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (3602) 18 abortifacient agents.rn. (1449) 19 Laminaria/ (487) 20 Dilatation/ (8495) 21 18 and 20 (13) 22 dilapan.tw,rn. (58) 23 16 or 17 or 19 or 21 or 22 (4560) 24 13 and 23 (728) 25 (cervical adj5 priming).tw. (223) 26 (cervical adj5 priming).ti. (86) 27 "Dilapan-S".kw. (0) 28 "cervical priming".kw. (5) 29 "dilatation and evacuation".kw. (0) 30 "laminaria tents".kw. (99) 31 "osmotic dilators".kw. (0) 32 cervical priming.mp. (215) 33 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 22 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (14278) 34 "cervical priming compleet".ti. (0) 35 13 and 33 (905) 36 35 (905) 37 limit 36 to yr="2010 -Current" (195) 38 "filter systematic reviews".ti. (0) 39 meta analysis.pt. (51444) 40 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (81294) 41 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4253) 42 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (57648)	24

	43 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5874) 44 medline.tw. and review.pt. (42791) 45 (pooled adj3 analy*).tw. (7678) 46 or/39-45 (147660) 47 "filter systematic reviews".ti. (0) 48 37 and 46 (11) 49 from 48 keep 1-11 (11) 50 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0) 51 randomized controlled trial.pt. (380681) 52 controlled clinical trial.pt. (88346) 53 (randomized or randomised).ab. (334028) 54 placebo.ab. (147491) 55 drug therapy.fs. (1725254) 56 randomly.ab. (198505) 57 trial.ab. (287626) 58 groups.ab. (1272154) 59 or/51-58 (3256793) 60 59 not (exp animals/ not humans/) (2771603) 61 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0) 62 37 and 60 (86) 63 62 not 48 (79) 64 "filter medline observationele studies".ti. (0) 65 epidemiologic studies/ (6022) 66 exp case-control studies/ (685649) 67 exp cohort studies/ (1383651) 68 cross-sectional studies/ (183445) 69 (case adj3 control).af. (210863) 70 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129) 71 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129) 72 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (532132) 73 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1367730) 74 (observational adj5 (study or studies)).af. (59886) 75 or/65-74 (1976730) 76 "filter observationele studies einde".ti. (0) 77 (37 and 75) not (46 or 60) (33) 78 4 or 12 (35831) 79 78 and 11 and 33 (287) 80 79 and 46 (7) med 20150118 priming systrev 81 (79 and 60) not 46 (125) med 20150118 priming rct 82 (79 and 75) not (46 or 60) (26) med 20150118 priming observat	
Embase <2010 to 2015 January 16>	1 "embase search priming".ti. (0) 2 exp induced abortion/ (27704) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (34547) 4 2 or 3 (37494) 5 "onderdeel interventie".ti. (0) 6 "instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0) 7 exp vacuum aspiration/ (794)	37

8	((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (941)	
9	(vacuum adj5 suction*).tw. (298)	
10	(dilatat* adj5 curret*).tw. (27)	
11	((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (2028)	
12	7 or 8 or 9 or 10 or 11 (3455)	
13	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
14	"medicatie opties voor priming".ti. (0)	
15	misoprostol/ (9312)	
16	(misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (5621)	
17	exp Laminaria/ (679)	
18	hygroscopic cervical dilator/ or exp uterine cervix dilator/ or hygroscopic laminaria cervical dilator/ (34)	
19	curettage/ (9901)	
20	exp dilatation/ (9486)	
21	dilapan/ (77)	
22	cervical priming.mp. (276)	
23	dilapan.tw. (72)	
24	abortive agent/ or mifepristone/ or misoprostol/ or prostaglandin e2/ (60101)	
25	15 or 16 or 17 or 18 or 21 or 22 or 23 or 24 (60987)	
26	"cervical priming compleet".ti. (0)	
27	12 and 25 (1334)	
28	27 (1334)	
29	limit 28 to yr="2010 -Current" (421)	
30	"instumentele afbreking en priming vanaf 2010".ti. (0)	
31	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
32	meta analysis/ (86059)	
33	"systematic review"/ (83481)	
34	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (90315)	
35	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (82840)	
36	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (2710)	
37	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (277)	
38	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (13215)	
39	(pooled adj3 analy\$).tw. (12635)	
40	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2226)	
41	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (952728)	
42	review.pt. (1986008)	
43	41 and 42 (87514)	
44	or/32-40,43 (265026)	
45	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)	
46	29 and 44 (21)	
47	"filter rct volgens SIGN".ti. (0)	
48	Clinical trial/ (837396)	
49	Randomized controlled trial/ or Randomization/ or Single blind procedure/ or Double blind procedure/ or Crossover procedure/ (455409)	
50	Placebo/ or Randomi?ed controlled trial\$.tw. (344301)	
51	(Rct or Random allocation or Randomly allocated or (Allocated adj2 random*)).tw. (40599)	
52	((single or double or treble or triple) adj blind\$).tw. (159662)	

53	Placebo\$.tw. (206038)	
54	Prospective study/ (270507)	
55	or/48-54 (1408021)	
56	Case study/ or Case report.tw. or Abstract report/ or letter/ (1205296)	
57	55 not 56 (1369581)	
58	"einde filter rct embase volgens SIGN".ti. (0)	
59	(29 and 57) not 44 (113)	
60	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
61	Clinical study/ (62356)	
62	Case control study/ (83684)	
63	Family study/ (10607)	
64	Longitudinal study/ (71593)	
65	Retrospective study/ (372422)	
66	Prospective study/ (270507)	
67	Randomized controlled trials/ (63204)	
68	66 not 67 (268730)	
69	Cohort analysis/ (185565)	
70	(Cohort adj (study or studies)).mp. (127608)	
71	(Case control adj (study or studies)).tw. (79263)	
72	(follow up adj (study or studies)).tw. (44791)	
73	(observational adj (study or studies)).tw. (70559)	
74	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (74932)	
75	(cross sectional adj (study or studies)).tw. (93230)	
76	or/60-65,68-74 (1158233)	
77	"einde filter observationele studies embase volgens SIGN".ti. (0)	
78	(29 and 76) not (44 or 57) (29)	
79	from 46 keep 1-21 (21)	
80	from 59 keep 1-113 (113)	
81	from 78 keep 1-29 (29)	
82	7 or 8 or 9 or 10 (1633)	
83	2 or 3 or 11 (37856)	
84	82 and 83 (1045)	
85	25 and 84 (374)	
86	85 (374)	
87	limit 86 to yr="2010 -Current" (102)	
88	87 and 44 (5) emb 20150118 priming systrev	
89	(87 and 57) not 44 (24) emb 20150118 priming rct	
90	(87 and 76) not (44 or 57) (8) emb 20150118 priming observat	

Uitgangsvraag

Wanneer en op welke manier moet misoprostol als cervicale priming gebruikt worden bij een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbrekingen?

Inleiding

Het antwoord op de uitgangsvraag ‘wat is de plaats van priming bij een instrumentele zwangerschapsafbreking in het tweede trimester’ uit de richtlijn Behandeling (2012) is geactualiseerd. Er werd eind 2015 al een voorlopige aanbeveling geformuleerd over de manier van gebruik en het meest geschikte tijdstip en de dosering van misoprostol.. Nu worden deze aanbevelingen onderbouwd middels een systematische literatuuranalyse.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag opnieuw te kunnen beantwoorden heeft de werkgroep zeven systematische literatuuranalyses gepland met de volgende PICO-vraagstellingen:

Welke wijze van gebruik?:

1. sublinguaal versus vaginaal misoprostol;

Ter informatie: oraal gebruik van misoprostol is niet meegenomen in verband met opnameprofiel en bijwerkingen.

Welke dosering?:

2. bij sublinguaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol;
3. bij vaginaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol.

Welk moment van gebruik?:

4. bij sublinguaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2;
5. bij vaginaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2.

Aantal giften?

6. bij sublinguaal gebruik: 1 gift versus meerder giften;
7. bij vaginaal gebruik: 1 gift versus meerdere giften.

Inclusie- en selectiecriteria

Type studies	- systematische reviews van RCTs voor de korte termijn uitkomstmaten - systematische reviews van observationeel onderzoek voor de lange termijn uitkomstmaten - oorspronkelijke RCTs voor de korte termijn uitkomstmaten - oorspronkelijke observationele studies voor complicaties bij een volgende zwangerschap
Type patiënten	- patiënten met een verzoek tot een tweede trimester instrumentele zwangerschapsafbreking
Type interventies	- vergelijking wijze van gebruik van misoprostol: vaginaal versus sublinguaal - vergelijking dosering misoprostol: 200 mcg versus 400 mcg - vergelijking moment van gebruik misoprostol - vergelijking aantal giften misoprostol
Type uitkomstmaten	<u>Uitkomstmaten op korte termijn:</u> A) Effecten priming - diameter cervicale kanaal bij start ingreep (mm) - 'noodzaak voor cervicale dilatatie tijdens ingreep - benodigd aantal millimeters dilatatie tijdens ingreep - duur ingreep - tevredenheid patiënt B) Bijwerkingen misoprostol - buikpijn voor de ingreep (bij voorkeur VAS) - misselijkheid/braken voor de ingreep - koude rillingen voor de ingreep C) Complicaties op korte termijn priming - perforatie uterus

	- scheur cervix - > 500 ml bloedverlies - incomplete zwangerschapsafbrekingen - PID) <u>Complicaties bij een volgende zwangerschap:</u> - vroeggeboorte (partus prematurus en immaturus) - afwijkende placentatie (bij voorbeeld placenta praevia of abruptio) - infertiliteit - laag geboortegewicht - serotiniteit - miskraam (tot 18 weken)
Type setting	- ziekenhuis of zelfstandige behandelkamer
Exclusiecriteria	-

In de databases Medline (OVID) en Embase is vanaf 2010 gezocht naar priming bij een instrumentele zwangerschapsafbreking. De zoekverantwoording is weergegeven in bijlage 1. De literatuurzoekactie leverde 108 treffers op. Geen studie voldeed aan de selectiecriteria.

Resultaten nieuwe zoekactie

Er zijn geen nieuwe studies gevonden.

Resultaten zoekactie uit richtlijn Behandeling 2012

De literatuur van de NGvA-richtlijn Behandeling uit 2012 is opnieuw bekeken (zie hieronder). Een van de 4 geïncludeerde studies onderzocht onder andere de wijze van gebruik van misoprostol in het tweede trimester, i.e. vaginaal versus sublinguaal misoprostol. De dosering van misoprostol was 600 mcg en voldeed echter niet aan de selectiecriteria. Daarom is deze studie niet meer meegenomen bij de revisie van de richtlijn.

	<i>Interventie</i>	<i>Controle</i>
Carbonell 2007	Vaginal Misoprostol	Sublingual Misoprostol
Edelma 2005	Laminaria + misoprostol	Laminaria
Goldberg 2005	Misoprostol	Laminaria
Patel 2006	Geen vergelijkend onderzoek	

Samenvatting literatuur

1. Vergelijking misoprostol sublinguaal versus vaginaal gebruik (**wijze van gebruik**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

2. Bij gebruik van sublinguaal misoprostol: vergelijking 200 mcg versus 400 mcg (**dosering**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

3. Bij gebruik van vaginaal misoprostol: vergelijking 200 mcg versus 400 mcg (**dosering**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

4. Bij gebruik van sublinguaal misoprostol: vergelijking gebruik op moment 1 versus gebruik op moment 2 (**moment van gebruik**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

5. Bij gebruik van vaginaal misoprostol: vergelijking gebruik op moment 1 versus gebruik op moment 2 (**moment van gebruik**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

6. Bij gebruik van sublinguaal misoprostol: vergelijking 1 gift misoprostol versus meerder giften misoprostol (**aantal giften**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

7. Bij gebruik van vaginaal misoprostol: vergelijking 1 gift misoprostol versus meerder giften misoprostol (**aantal giften**)

Er is geen studie gevonden die deze vraag heeft onderzocht.

Overwegingen

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is voor geen van de PICO-vraagstellingen te beoordelen, omdat geen studies gevonden zijn die de vragen hebben onderzocht.

Professioneel perspectief

Het professioneel perspectief is opgesteld door artsen uit de klinieken die een groot deel van de tweede trimesterbehandelingen in Nederland uitvoeren waar in de afgelopen decennia ervaring is opgedaan met verschillende manieren van cervicale priming met misoprostol.

In de praktijk voldoet zowel de sublinguale route als de vaginale route goed. Wel is het na een zwangerschapsduur vanaf 18 weken aan te raden te kiezen voor een langere inwerkingstijd, ook bij sublinguale toediening. Het kiezen voor een herhaling van de toediening kan overwogen worden bij geobjectiveerde onvoldoende rijping of een zwangerschapsduur van meer dan 20 weken.

Prudentie moet worden betracht bij een voorgeschiedenis met herhaalde chirurgie aan de uterus zoals keizersnedes, myectomien, septum resectie, chirurgie bij cornuaal EUG of eerdere (clandestiene) abortus (Berghella et al, 2009; Daponte et al, 2007; Goyal et al, 2009; Hayes et al, 2011; Stitely et al, 2015; Wang et al, 2010). Hierbij moet vooral gelet worden op de placentaallocalisatie en de kwaliteit van de placenta. Indien nodig moet een tweede of derdelijns-specialist in consult worden gevraagd. Ook bij een eerdere fluxus postpartum of een manuele placentaverwijdering is voorzichtigheid geboden. Hoe vaak dergelijk problemen voorkomen is niet duidelijk: in de literatuur is voorlopig alleen sprake van casuïstiek, maar deze rapportages lijken wel toe te nemen parallel aan de toename van het aantal keizersnedes

Het risico op een ruptuur is toegenomen na iedere keizersnede, maar zeker binnen 18 maanden na een eerdere keizersnede, vaginale bevalling na keizersnede, ernstige infectie na keizersnede, keizersnede bij prematuriteit i.v.m. onrijp onderste uterus segment.

Het is van belang op grond van de geschiedenis en het echo beeld een oordeel te vellen over de waarschijnlijke kwaliteit van het litteken en dan te besluiten tot wel of niet primen. Vaginaal primen zou hier van voordeel kunnen zijn, aangezien het proces beter beheersd wordt en vaak met minder bijwerkingen zoals uteruscontracties verloopt .

Mocht een instrumentele ingreep als te risicovol beschouwd worden dan dient de zwangerschapsbeëindiging in een klinische setting plaats te vinden

Balans van gunstige en ongunstige effecten

De balans van gunstige en ongunstige effecten is onzeker, omdat geen studie is gevonden die de vraagstellingen over de wijze van gebruik (vaginaal of sublinguaal), de dosering en het moment van gebruik bij een tweede trimester zwangerschapsafbreking heeft onderzocht.

Aanvaardbaarheid en haalbaarheid

Gezien de al bestaande praktijk, waarin priming in de meeste klinieken bij deze termijn al plaatsvindt, zal verdere implementatie en werken volgens deze richtlijn haalbaar zijn.

Rationale voor de aanbeveling

In vergelijking met de data afkomstig uit de literatuur is het aantal complicaties in Nederland laag. Desondanks wordt priming in het tweede trimester geadviseerd om het aantal complicaties op de korte en lange termijn nog te verminderen.

Aanbevelingen

Bij priming in het tweede trimester

- Geef 400 mcg misoprostol sublinguaal 1 uur voorafgaand aan de ingreep of vaginaal 3 uur voorafgaand aan de ingreep. Kies voor een langere inwerktijd bij sublinguaal gebruik en een zwangerschapsduur > 18 weken.
- Geef bij iedere priming een NSAID.
- Overweeg misoprostol te herhalen bij een zwangerschapsduur van > 20 weken of bij een geobjectiveerde onvoldoende rijping/dilatatie.

Kennishiaat

Studies naar de wijze van gebruik (vaginaal of sublinguaal), de dosering en het moment van gebruik voor priming met misoprostol bij een tweede trimester zwangerschapsafbreking ontbreken. Daarom

is er zeer dringend behoefte aan gerandomiseerd onderzoek dat antwoord geeft op de volgende vraagstellingen:

Welke wijze van gebruik?:

1. sublinguaal versus vaginaal misoprostol;

Ter informatie: oraal gebruik van misoprostol is niet meegenomen in verband met opnameprofiel en bijwerkingen.

Welke dosering?:

2. bij sublinguaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol;
3. bij vaginaal gebruik: 200 mcg versus 400 mcg misoprostol.

Welk moment van gebruik?:

4. bij sublinguaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2;
5. bij vaginaal gebruik: gebruik op moment 1 versus op moment 2.

Aantal giften?

6. bij sublinguaal gebruik: 1 gift versus meerder giften;
7. bij vaginaal gebruik: 1 gift versus meerdere giften.

Literatuur

- Berghella V, Airolti J, O'Neill AM, Einhorn K, Hoffman M. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean: a systematic review. *BJOG*. 2009;116(9):1151-7.
- Daponte A, Nzewenga G, Dimopoulos KD, Guidozzi F. Pregnancy termination using vaginal misoprostol in women with more than one caesarean section. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(6):597-600.
- Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009;113(5):1117-23
- Hayes E, Ayida G, Crocker A. The morbidly adherent placenta: diagnosis and management options. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* 2011;23:448-53.
- Stitely ML, Craw S, Africano E, Reid R. Uterine Scar Dehiscence Associated with Misoprostol Cervical Priming for Surgical Abortion: A Case Report. *J Reprod Med*. 2015;60(9-10):445-8.
- Wang G, Li D, Manconi F, Dong B, Zhang Y, Sun B. Timing and indication for curettage after medical abortion in early pregnant women with prior uterine incision. *Contraception* 2010;81:62-6.

Bijlage 1

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Ovid MEDLINE(R) <2010 to week 26 2015	1 "priming vraag 2015".ti. (0) 2 exp Abortion, Induced/ (32821) 3 ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (8087) 4 2 or 3 (35622) 5 "onderdeel interventie".ti. (0) 6 "instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0) 7 Vacuum Curettage/ (890) 8 ((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (960) 9 (vacuum adj5 suction*).tw. (251) 10 (dilatat* adj5 curret*).tw. (20) 11 or/7-10 (1798) 12 ((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (1679) 13 11 or 12 (3287) 14 "interventie sensitief".ti. (0) 15 "medicatie opties voor priming".ti. (0) 16 Misoprostol/ (3371) 17 (misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (3602) 18 abortifacient agents.rn. (1449) 19 Laminaria/ (487) 20 Dilatation/ (8495) 21 18 and 20 (13) 22 dilapan.tw,rn. (58) 23 16 or 17 or 19 or 21 or 22 (4560) 24 13 and 23 (728) 25 (cervical adj5 priming).tw. (223) 26 (cervical adj5 priming).ti. (86) 27 "Dilapan-S".kw. (0) 28 "cervical priming".kw. (5) 29 "dilatation and evacuation".kw. (0) 30 "laminaria tents".kw. (99) 31 "osmotic dilators".kw. (0) 32 cervical priming.mp. (215) 33 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 22 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 (14278) 34 "cervical priming compleet".ti. (0) 35 13 and 33 (905) 36 35 (905) 37 limit 36 to yr="2010 -Current" (195) 38 "filter systematic reviews".ti. (0) 39 meta analysis.pt. (51444) 40 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (81294)	

41	(quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4253)
42	(systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (57648)
43	(methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5874)
44	medline.tw. and review.pt. (42791)
45	(pooled adj3 analy*).tw. (7678)
46	or/39-45 (147660)
47	"filter systematic reviews".ti. (0)
48	37 and 46 (11)
49	from 48 keep 1-11 (11)
50	"sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
51	randomized controlled trial.pt. (380681)
52	controlled clinical trial.pt. (88346)
53	(randomized or randomised).ab. (334028)
54	placebo.ab. (147491)
55	drug therapy.fs. (1725254)
56	randomly.ab. (198505)
57	trial.ab. (287626)
58	groups.ab. (1272154)
59	or/51-58 (3256793)
60	59 not (exp animals/ not humans/) (2771603)
61	"filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
62	37 and 60 (86)
63	62 not 48 (79)
64	"filter medline observationele studies".ti. (0)
65	epidemiologic studies/ (6022)
66	exp case-control studies/ (685649)
67	exp cohort studies/ (1383651)
68	cross-sectional studies/ (183445)
69	(case adj3 control).af. (210863)
70	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129)
71	(cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (227129)
72	(follow-up adj5 (study or studies)).af. (532132)
73	(longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1367730)
74	(observational adj5 (study or studies)).af. (59886)
75	or/65-74 (1976730)
76	"filter observationele studies einde".ti. (0)
77	(37 and 75) not (46 or 60) (33)
78	4 or 12 (35831)
79	78 and 11 and 33 (287)
80	79 and 46 (7) med 20150118 priming systrev
81	(79 and 60) not 46 (125) med 20150118 priming rct
82	(79 and 75) not (46 or 60) (26) med 20150118 priming observant
84	79 (303)
85	limit 84 to yr="2014 -Current" (14)

Embase	1	"embase search priming".ti. (0)	
<2010 to	2	exp induced abortion/ (27704)	
6 juli 2015	3	("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af. (34547)	
	4	2 or 3 (37494)	
	5	"onderdeel interventie".ti. (0)	
	6	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
	7	exp vacuum aspiration/ (794)	
	8	((vacuum adj5 aspirat*) or (vacuum adj5 curret*)).tw. (941)	
	9	(vacuum adj5 suction*).tw. (298)	
	10	(dilatat* adj5 curret*).tw. (27)	
	11	((surgical adj3 abortio*) or (medical adj3 abortio*)).tw. (2028)	
	12	7 or 8 or 9 or 10 or 11 (3455)	
	13	"instrumentele zwangerschapsafbreking".ti. (0)	
	14	"medicatie opties voor priming".ti. (0)	
	15	misoprostol/ (9312)	
	16	(misoprostol or cytotec or mifegyne).tw. (5621)	
	17	exp Laminaria/ (679)	
	18	hygrosopic cervical dilator/ or exp uterine cervix dilator/ or hygrosopic laminaria cervical dilator/ (34)	
	19	curettage/ (9901)	
	20	exp dilatation/ (9486)	
	21	dilapan/ (77)	
	22	cervical priming.mp. (276)	
	23	dilapan.tw. (72)	
	24	abortive agent/ or mifepristone/ or misoprostol/ or prostaglandin e2/ (60101)	
	25	15 or 16 or 17 or 18 or 21 or 22 or 23 or 24 (60987)	
	26	"cervical priming compleet".ti. (0)	
	27	12 and 25 (1334)	
	28	27 (1334)	
	29	limit 28 to yr="2010 -Current" (421)	
	30	"instumentele afbreking en priming vanaf 2010".ti. (0)	
	31	"filter systematic reviews & meta-analyses Embase".ti. (0)	
	32	meta analysis/ (86059)	
	33	"systematic review"/ (83481)	
	34	(meta-analy\$ or metaanaly\$).tw. (90315)	
	35	(systematic\$ adj4 (review\$ or overview\$)).tw. (82840)	
	36	(quantitativ\$ adj5 (review? or overview?)).tw. (2710)	
	37	(methodologic adj5 (overview? or review?)).tw. (277)	
	38	(review\$ adj3 (database? or medline or embase or cinahl)).tw. (13215)	
	39	(pooled adj3 analy\$).tw. (12635)	
	40	(extensive adj3 review\$ adj3 literature).tw. (2226)	
	41	(meta or synthesis or (literature adj8 database?) or extraction).tw. (952728)	
	42	review.pt. (1986008)	
	43	41 and 42 (87514)	
	44	or/32-40,43 (265026)	
	45	"einde filter systrev meta analysis embase".ti. (0)	

46	29 and 44 (21)	
47	"filter rct volgens SIGN".ti. (0)	
48	Clinical trial/ (837396)	
49	Randomized controlled trial/ or Randomization/ or Single blind procedure/ or Double blind procedure/ or Crossover procedure/ (455409)	
50	Placebo/ or Randomized controlled trial\$.tw. (344301)	
51	(Rct or Random allocation or Randomly allocated or (Allocated adj2 random*)).tw. (40599)	
52	((single or double or treble or triple) adj blind\$.tw. (159662)	
53	Placebo\$.tw. (206038)	
54	Prospective study/ (270507)	
55	or/48-54 (1408021)	
56	Case study/ or Case report.tw. or Abstract report/ or letter/ (1205296)	
57	55 not 56 (1369581)	
58	"einde filter rct embase volgens SIGN".ti. (0)	
59	(29 and 57) not 44 (113)	
60	"filter observationele studies embase".ti. (0)	
61	Clinical study/ (62356)	
62	Case control study/ (83684)	
63	Family study/ (10607)	
64	Longitudinal study/ (71593)	
65	Retrospective study/ (372422)	
66	Prospective study/ (270507)	
67	Randomized controlled trials/ (63204)	
68	66 not 67 (268730)	
69	Cohort analysis/ (185565)	
70	(Cohort adj (study or studies)).mp. (127608)	
71	(Case control adj (study or studies)).tw. (79263)	
72	(follow up adj (study or studies)).tw. (44791)	
73	(observational adj (study or studies)).tw. (70559)	
74	(epidemiologic\$ adj (study or studies)).tw. (74932)	
75	(cross sectional adj (study or studies)).tw. (93230)	
76	or/60-65,68-74 (1158233)	
77	"einde filter observationele studies embase volgens SIGN".ti. (0)	
78	(29 and 76) not (44 or 57) (29)	
79	from 46 keep 1-21 (21)	
80	from 59 keep 1-113 (113)	
81	from 78 keep 1-29 (29)	
82	7 or 8 or 9 or 10 (1633)	
83	2 or 3 or 11 (37856)	
84	82 and 83 (1045)	
85	25 and 84 (374)	
86	85 (374)	
87	limit 86 to yr="2010 -Current" (102)	
88	87 and 44 (5) emb 20150118 priming systrev	
89	(87 and 57) not 44 (24) emb 20150118 priming rct	

	90	(87 and 76) not (44 or 57) (8)	emb 20150118 priming observat	
	91	85 (396)		
	92	limit 91 to yr="2014 -Current" (44)		
	93	92 and (44 or 57 or 76) (16)		
	94	92 not 93 (28)		

Mengvormen

Uitgangsvraag

Is de two step methode bruikbaar voor een zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?

Inleiding

Met mengvorm wordt de al beschreven two step methode bedoeld (zie Instrumentele zwangerschapsafbreking, inleiding). Bij een specifieke search in maart 2010 werden twee referenties uit Zweden gevonden, die voor ons niet toegankelijk zijn. De RCOG noemt de two step wel in haar beschrijving van mogelijkheden in het tweede trimester. Ook leverde de search een artikel op waarin een onderzoek werd beschreven naar foeticide vóór de behandeling door middel van KCl (Elimian 1999).

Samenvatting van de literatuur

Elimian (1999) bekeek in een retrospectief statusonderzoek 68 casussen om het effect van cardiale punctie met KCl op het verloop van de behandeling met PGE2 te bestuderen met betrekking tot tijd tot expulsie en benodigde dosis PGE2. Tweeëntwintig vrouwen kregen bovengenoemde voorbehandeling. Van de gemiddelde tijd tot expulsie wordt gerapporteerd dat deze korter is wanneer er sprake is van spontane IUVD (intra-uterine vruchtdood) in vergelijking met intacte zwangerschappen. Hoewel de cardiale punctiegroep statistisch iets afweek met betrekking tot gestatieduur (21.7 +/- 1.7 weken versus 20.3 +/- 1.4 weken) bleek de benodigde gemiddelde dosis PGE2 en het tijdsinterval van begin van de behandeling met PGE2 tot expulsie significant minder en korter in de groep met de cardiale punctie.

Conclusie

Niveau 3	Het lijkt erop dat foeticide de benodigde prostaglandine dosis verlaagt en de tijd tot spontane expulsie bekort. <i>B Elimian 1999</i>
-----------------	--

Medicamenteus

Uitgangsvraag

Wat is de meest doelmatige en doeltreffende medicamenteuze behandeling (inclusief mengvormen) voor zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?

Inleiding

De medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het tweede trimester bestaat uit het toedienen van mifepriston op dag één gevolgd door misoprostol volgens diverse schema's bij opname twee dagen later. Deze behandeling wordt in Nederland alleen in de ziekenhuizen toegepast.

Voor de standaardprocedure in de Nederlandse ziekenhuizen verwijzen wij naar de richtlijn Zwangerschapsafbreking tot 24 weken van de NVOG (2005).

Samenvatting van de literatuur

In een dubbelblinde RCT onderzochten Dickinson et al. (2002) de effectiviteit en bijwerkingen van drie verschillende doseringen vaginale misoprostol ter beëindiging van zwangerschappen van 14 tot 30 weken (Shannon e.a., 2004). Hierbij werden 150 vrouwen gerandomiseerd over drie groepen met verschillende doseringen. Onduidelijk in deze studie is of een deel van de zwangerschapsafbrekingen plaatsvond op sociale indicatie. Bij hooguit 22 van de vrouwen was dit mogelijk het geval: bij deze vrouwen was de indicatie voor de zwangerschapsafbreking 'maternal reasons', bij de overige was er sprake van foetale sterfte of foetale afwijkingen. Dat maakt het moeilijk de resultaten van deze studie te interpreteren voor gebruik in de richtlijn. In de groep met de laagste dosering was de tijd tot abortus langer dan in de andere groepen (18,2 uur vs. 15,1 en 13,2 uur, $p = 0,035$), had een kleiner percentage een abortus binnen 24 uur ($p = 0,013$) en een hoger percentage een abortus na 48 uur ($p = 0,021$). Er was geen verschil in bijwerkingen tussen de drie groepen.

In de studie van Wong et al. werden twee verschillende regimes van vaginale toediening van misoprostol vergeleken bij vrouwen met een zwangerschap van 14 tot 20 weken. Bij de groep met de hoge dosering (400 µg elke drie uur, max. vijf keer in 24 uur) was de tijd tot abortus vanaf de eerste dosering korter dan in de groep met de lage dosering (400 µg elke zes uur, max. drie keer in 24 uur), de tijd tot abortus in deze groepen was 24,4 versus 43,4 uur gemiddeld ($p < 0,01$). Het succespercentage zwangerschapsafbrekingen binnen 48 uur was in deze groep ook hoger (90,5% versus 75,7%, $p < 0,02$). De ervaren bijwerkingen in beide groepen kwamen min of meer overeen, behalve dat vrouwen in de hoge dosisgroep meer koorts hadden.

Ngai et al. (2000) vergeleken in een enkelblind gerandomiseerd onderzoek de verschillen in effecten en bijwerkingen van orale toediening van misoprostol 400 µg met vaginale toediening van

misoprostol 200 µg. De misoprostol werd placebogecontroleerd gegeven nadat alle 142 vrouwen, die 14 tot 20 weken zwanger waren, in dit onderzoek mifepriston hadden gekregen. Gemiddeld kregen vrouwen iets meer dan vier doseringen misoprostol, ongeacht of dit via de orale of de vaginale weg werd toegediend. Echter, gezien het verschil in dosering van beide toedieningswegen, kan geconcludeerd worden dat voor een effectieve dosis via de orale weg een dubbele dosis misoprostol vereist is in vergelijking met toediening via de vaginale route. Bijwerkingen zoals misselijkheid, duizeligheid, braken en moeheid waren vergelijkbaar in beide groepen. Wel hadden vrouwen die misoprostol kregen toegediend via de orale weg meer last van diarree dan vrouwen die dit middel vaginaal kregen. Vrouwen bij wie binnen 24 uur geen abortus was opgetreden hadden geen verschil in voorkeur voor een van beide methoden. Bij vrouwen bij wie de abortus wel binnen 24 uur geslaagd was ging de voorkeur grotendeels uit naar de orale toedieningswijze, omdat zij dit geschikter achtten, het minder pijnlijk vonden of vanwege de privacy.

In de literatuursearch uitgevoerd in 2010 werden diverse artikelen gevonden over medicamenteuze zwanerschapsafbrekingen in het tweede trimester, waarvan een aantal hieronder wordt samengevat.

Nor Azlin et al. (2006) vergeleken misoprostol 200 mcg vaginaal iedere twaalf uur (maximaal vier doses) met Gemeprost 3 mg vaginaal iedere drie uur (maximaal vijf doses) in een prospectieve gerandomiseerde studie bij 54 vrouwen met een zwangerschapsduur van 14 tot 26 weken. Ze keken naar de tijd tot abortus, bijwerkingen, pijnbeleving en kosten. Er was geen significant verschil tussen het aantal vrouwen in beide groepen dat binnen 48 uur beviel. De vrouwen in de misoprostol groep bevielen wel sneller (19.15uur+14.70 versus 28.26uur+48.52) maar ook dit verschil was niet significant. De bijwerkingen en pijnbeleving waren in beide groepen gelijk, alleen was er significant meer koorts in de Gemeprostgroep. Bij beide groepen moest nagecuretteerd worden: 29,6% bij de misoprostolgroep en 37% bij de Gemeprost groep. Misoprostolbehandeling is veel goedkoper dan Gemeprost: \$ 0.60-2.30 versus \$ 48-122.

In de studie door Bhattacharyya et al. (2006) werden 138 vrouwen (14 tot 20 weken) gerandomiseerd voor verschillende schema's van misoprostol: groep A 400 mcg misoprostol vaginaal iedere drie uur en groep B een oplaaddosis van 600 mcg , gevolgd door 200 mcg iedere drie uur, waarbij in beide groepen na twaalf uur een toedieningspauze van twaalf uur werd ingelast. De tijd van inductie naar abortus was niet verschillend in beide groepen (ongeveer twaalf uur), alleen vrouwen met drie of meer kinderen bevielen sneller in groep B. Deze groep had ook significant minder misoprostol nodig en ook significant minder last van koorts. Maar weinig vrouwen zijn na 48 uur niet bevallen in deze studie; bij hoeveel vrouwen is ingegrepen omdat de placenta twee uur na de foetus nog niet geboren was, wordt niet vermeld.

Analoog aan onderzoek in het eerste trimester keken Chai et al. (2009) in 2009 in een gerandomiseerde prospective trial naar de mogelijkheid van het gelijktijdig toedienen van mifepriston en misoprostol in vergelijking met de standaard om misoprostol toe te dienen na 36-38 uur. 141 vrouwen werden gerandomiseerd: de tijd tot abortus was korter bij de standaardbehandeling: 4,9 uur vs 10 uur ($p < 0.0001$). Na 24 uur was 100% in de standaardgroep bevallen en 91.5% in de interventiegroep; $p = 0.028$. Koude rillingen en koorts traden ook significant minder vaak op bij de standaardbehandeling, dit komt waarschijnlijk omdat er veel minder misoprostol is gebruikt. Het voordeel van gelijktijdig starten van mifepriston en misoprostol is één kliniekbezoek minder voor de vrouw. Echter uit onderzoek blijkt dat dit voordeel niet opwegen tegen de nadelen, namelijk dat de vrouw thuis van de foetus bevalt, er meer misoprostol gebruikt moet worden voordat de afbreking slaagt en verder duurt bij gelijktijdige toediening de tijd tot abortus veel langer en is 9,5% van de vrouwen na 24 uur nog niet bevallen.

Oi Shan Tang et al. (2005) vergeleken orale en sublinguale toediening van 400 microgram misoprostol iedere drie uur in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij een zwangerschapsduur van 12-20 weken. De sample size van 120 is gebaseerd op de hypothese dat in de sublinguale groep 20% meer vrouwen binnen 24 uur bevalt. Dit wordt echter niet aangetoond: 91,%% vs 85% is niet significant. Aangezien de tijd tot abortus wel significant korter is concluderen zij dat sublinguaal toch superieur is boven oraal. Gezien de opzet is de vraag of zij deze conclusie mogen trekken.

Yilmaz et al. (2005, 2007) bekeken in twee studies of zij de grote variatie van absorptie van vaginale misoprostol konden verbeteren door de tabletten nat te maken met respectievelijk fysiologisch zout en azijnzuur. Ze vergeleken droog met natgemaakt met fysiologisch zout in 2007 en vonden daar geen verschillen; in 2005 vergeleken ze fysiologisch zout met azijnzuur en vonden dat azijnzuur de werking van misoprostol versnelde. Wel vermeldt Yilmaz echter dat onderzoekers vóór hen tegenstrijdige resultaten vonden. De studie met het azijnzuur was klein en de sample size gebaseerd op een kleine pilot.

Bhattacharjee et al. (2008) vergeleken in een gerandomiseerd niet geblindeerde trial bij bijna 300 vrouwen de toediening van sublinguale versus vaginale misoprostol. Zij vonden geen verschillen wat betreft complete abortus na 24 en 48 uur, tijd tot bevalling van de foetus en bijwerkingen. Wel hadden in beide groepen de vrouwen voorkeur voor sublinguale toediening.

Karsidag et al. (2009) vond in een groep van 49 vrouwen hetzelfde.

De enige gevonden referentie uit Nederland is van Jansen et al. (2008). Zij vergeleken bij 16 vrouwen mifepriston en misoprostol met dilapan en sulproston. Zij concluderen dat er geen verschil is in

effectiviteit, aangezien hun aanname dat ze een reductie van 50% tijd tot bevalling zouden bereiken van 36 naar 18 uur niet werd bereikt, en de sulproston groep al na 20 uur beviel. De sulprostongroep lag echter al 24 uur in het ziekenhuis bij de start van de sulproston. Ze hebben besloten hun protocol te wijzigen naar mifepriston en misoprostol.

Von Hertzen et al. (2009) deden een dubbelblinde gerandomiseerde multicenter trial in zeven landen en vergeleken de vaginale met de sublinguale toediening van misoprostol. Zij concluderen dat vaginale toediening bij nullipara een hogere effectiviteit heeft (lagere failure rate na 24 uur). Verder vonden ze alleen meer koorts bij vaginale toediening.

Hamoda et al. (2005) vergeleken de sublinguale route en de vaginale route, maar de power is te klein voor echte conclusies wat betreft effectiviteit; hun berekening van de sample size was inadequaet. De vrouwen vonden hun eigen route acceptabel. De vrouwen in de sublinguale groep hadden meer last van een vieze smaak in de mond, in de vaginale groep meer flushing en lethargie. De sublinguaal groep kreeg meer pijnstilling.

Caliskan et al. (2009) vonden in een gerandomiseerde studie bij 162 vrouwen dat 100 mcg sublinguaal in twaalf doses om de twee uur net zo effectief was als 200 mcg sublinguaal met hetzelfde tijdschema. Omdat de mediane behandelduur na opname varieert van 12 tot 18 uur (Dickinson et al., 2002; Tang et al., 2005; Yilmaz et al., 2007; Bhattacharjee et al., 2008; Karsidag et al., 2009; Caliskan et al., 2009) en de praktische consequenties daarvan is een dergelijke behandeling in de abortuskliniek setting in Nederland onmogelijk.

Het is een nadeel van de medicamenteuze behandeling dat in 10-30% van de gevallen alsnog chirurgisch moet worden ingegrepen in verband met retentie van de placenta en haemorrhagie (Dickinson et al., 2002; Nor Azlin et al., 2006; Yilmaz et al., 2005; 2007).

Het valt op dat een deel van deze studies gedaan zijn bij intra-uteriene vruchtdood en/of foetale afwijkingen (Yilmaz et al., 2005; 2007; Karsidag et al., 2009; Jansen et al., 2008).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat een hoge startdosis (600 mcg) met misoprostol alleen en het frequenter toedienen van de vervolgdosis de effectiviteit verbetert van medicamenteuze zwangerschapsafbreking in het tweede trimester. A2 <i>Dickinson, 2002</i> B <i>Wong, 2000; Bhattacharyya, 2006</i>
-----------------	--

Niveau 2	Het is aannemelijk dat het tegelijkertijd geven van mifepriston en misoprostol minder effectief is dan het toedienen van mifepriston 36-48 uur voor de misoprostol <i>B Chai, 2009</i>
Niveau 3	Bij nulliparae lijkt vaginale toediening van misoprostol effectiever dan sublinguale toediening, bij overige vrouwen niet. <i>B von Hertzen, 2009</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat vrouwen de voorkeur geven aan sublinguale toediening van misoprostol. <i>B Bhattacharjee, 2008</i>

Instrumenteel versus medicamenteus

Uitgangsvraag

Wat is de optimale zwangerschapsafbreking in het tweede trimester van de zwangerschap?

Inleiding

Om de uitgangsvraag 'wat is de optimale zwangerschapsafbreking in het tweede trimester' te kunnen beantwoorden is gezocht naar studies die medicamenteuze, instrumentele en mengvormbehandelingen vergelijken. Hierover blijkt weinig literatuur te bestaan.

Samenvatting van de literatuur

Een poging om medicamenteuze (mifepriston gevolgd door misoprostol) en instrumentele zwangerschapsafbreking (na laminaria plaatsing in plaats van priming van de cervix met misoprostol) in het tweede trimester met elkaar te vergelijken is ondernomen door Grimes et al. (2004). De uitkomst leek in het voordeel van de instrumentele zwangerschapsafbreking uit te vallen. Vrouwen die de medicamenteuze combinatie kregen toegediend ervoeren significant meer pijn dan vrouwen die dilatatie en evacuatie ondergingen ($p = 0,03$; bij vergelijking van pijn op een vijfpuntsschaal). Wat de overige uitkomstmaten betreft werden geen verschillen gevonden. Het aantal vrouwen dat deel wilde nemen was gering ($n=18$) omdat vrouwen de voorkeur gaven aan een instrumentele behandeling en niet gerandomiseerd wilden worden. Het onderzoek is daarom vroegtijdig gestaakt.

In 2010 zijn twee pogingen tot een systematische review van de literatuur over dit onderwerp gevonden. Grossmann et al. zochten naar engelstalige RCT's en cohortstudies op Pubmed met als zoektermen: tweede trimester abortus, mid-trimester abortion, dilatation and evacuation, mifepriston en misoprostol. Omdat ze weinig vonden hebben ze het uitgebreid met cohortstudies en opeenvolgende casestudies met meer dan 400 bestudeerde patiënten. Ze keken hierbij vooral naar de complicaties zoals uterusperforatie of ruptuur; bloeding waarvoor transfusie nodig was; incomplete abortus waarvoor chirurgische evacuatie nodig was; cervicale laesies; infectie en andere gerapporteerde complicaties. Ze vonden slechts een RCT, namelijk de al genoemde van Grimes et al. (2004), een retrospectieve cohortstudie waaruit een OR van 0.1 (CI 0.0-0.3) voor adverse events werd berekend voor D&E vs medicamenteuze behandeling.

Vijf artikelen bestudeerden meer dan 400 gevallen van D&E. Daarnaast vonden zij een caseserie met mifepriston-misoprostol.

Table 2. Summary of complications reported in six single-method studies: five D&E studies and one mifepristone–misoprostol study

Country/year	D&E					Mifepristone– misoprostol
	United States ⁹ 1972– 1981	United States ¹¹ 1979– 1980	Viet Nam ¹³ 1999– 2002	Canada ¹⁰ 1986– 1990	United States ¹² 2002– 2003	Scotland ⁴ 1994– 2001
Weeks of pregnancy	13–26	13–16.5	13–18	15–20	12–23.9	13–21
Number of cases	11,747	1,392	439	547	2,218	1,002
Uterine perforation	0.4%	0	0.5%	0.2%	0.2%	0
Uterine rupture	0	0	0	0	0	0.1%
Haemorrhage requiring transfusion	0.2%	0.6%	0.2% ^a	0.2%	0.09%	0.7%
Incomplete abortion	0.3%	1%	0	0.4%	0.05%	8%
Cervical laceration with repair	1% ^b	0	0.2%	0	0.1%	0
Mild infection	0.8%	4.1% ^c	0	2%	0.09%	2.6% ^d
Severe infection	0.06%		0	0.4%	0.05%	0

a There were no cases requiring transfusion. The one case of haemorrhage required a hysterectomy.

b This series included cases in which laminaria or other forms of cervical preparation were not used, and a higher proportion of cases at 18 weeks or higher gestation that did not receive laminaria experienced cervical lacerations.

c Among the 507 women with follow-up data. Prophylactic antibiotics were not used. Severity of infection was not clearly defined.

d Among the 354 women with follow-up data.

Ze concluderen dat de gevonden evidence suggereert dat D&E, wanneer in getrainde handen, de voorkeur heeft boven medicamenteuze zwangerschapsafbreking voor wat betreft complicaties. Deze constatering is voorbarig omdat de medicamenteuze ingreep in de literatuur over het algemeen latere zwangerschapsafbrekingen betreft. Ze stellen voor om een grote gerandomiseerde trial uit te voeren. Lohr (2008) deed een systematic review op Cochrane op zoek naar studies die D&E en medicamenteuze abortus in het tweede trimester vergeleken en vond ook alleen de twee al eerder genoemde studie van Grimes et al. (2004) en een eerdere studie van Grimes uit 1984.

In de al eerder aangehaalde publicatie van *Reproduction Health Matters* staat een essay van Grimes (2008) - die veel onderzoek deed naar instrumentele zwangerschapsafbreking - waarin hij pleit voor de instrumentele zwangerschapsafbreking op bioethische en biologische gronden. Zo wordt vermeden dat een vrouw moet bevallen van een niet gewenste foetus onder begeleiding van assisterend personeel en komt de last van de zwangerschapsafbreking voornamelijk bij de arts te liggen.

Conclusies

Niveau 3	Vrouwen in het tweede trimester van de zwangerschap lijken bij zwangerschapsafbreking via D&E minder pijn te ervaren dan bij abortus met behulp van mifepriston en misoprostol. <i>B Grimes, 2004</i>
-----------------	--

Niveau 3	D&E wordt steeds veiliger door de cervicale voorbereiding met misoprostol en het toenemend gebruik van echoscopie. <i>A2 Grossman, 2008</i> <i>D Lohr, 2008</i>
-----------------	---

Niveau 1	Het aantal complicaties bij zowel instrumentele als medicamenteuze zwangerschapsafbreking is laag, waarbij die van D&E lager zijn. <i>A1 Grossman, 2008</i>
-----------------	--

Niveau 4	Grimes geeft aan dat D&E de te verkiezen methode is bij zwangerschapsafbreking op sociale indicatie aangezien het de last van de zwangerschapsafbreking ook bij de arts legt en niet alleen bij de ongewenste zwangere en het paramedisch personeel. <i>D Grimes, 2008</i>
-----------------	---

Overwegingen

In de abortusklinieken in Nederland vindt zwangerschapsafbreking in het tweede trimester plaats door middel van D&E, waarbij in meer of mindere mate cervixpriming plaatsvindt, afhankelijk van de duur van de zwangerschap. Zo wordt er tot een amenorroeduur tot 20 weken over het algemeen volstaan met een eenmalige dosis van 400 microgram misoprostol vaginaal dan wel sublinguaal voor de behandeling en wordt deze dosis na 3 uur zonodig herhaald op geleide van de cervixrijping bij een amenorroeduur vanaf 20 weken. In de Nederlandse ziekenhuizen wordt zwangerschapsafbreking in het tweede trimester in de meerderheid van de gevallen uitgevoerd op sociale indicatie bij foetale afwijkingen. Zeker bij de zwangerschappen die verder gevorderd zijn dan de 18^e week gebeurt dit medicamenteus. Verkiest de vrouw een beëindiging door middel van D&E dan wordt zij verwezen naar een van de abortusklinieken.

Niet alleen in Nederland, maar ook in de Verenigde Staten, Canada, Engeland en Wales vindt het

merendeel van de electieve tweede trimester zwangerschapsafbrekingen plaats door middel van D&E. Dit in tegenstelling tot de Noordegropese landen, waar veel medicamenteuze ingrepen plaatsvinden.

In de abortusklinieken wordt medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet aangeboden omdat de behandelingen poliklinisch en ten hoogste binnen 24 uur plaats moeten vinden.

Op grond van de gevonden literatuur is niet aangetoond of de medicamenteuze afbreking of de D&E in het tweede trimester de beste behandelmethodes is. De werkgroep is echter van mening dat D&E veiliger, doelmatiger en doeltreffender is, mits de abortusarts over goede vaardigheden beschikt.

Vrouwen geven meestal de voorkeur aan D&E omdat deze ingreep poliklinisch kan plaatsvinden. Het zou wenselijk zijn dat per regio ziekenhuizen en abortusklinieken afspraken maken over onderlinge verwijzingen.

De veiligheid van zwangerschapsafbreking wordt behalve door de methode vooral bepaald door de zwangerschapsduur. De tabel laat zien dat uitstel van zwangerschapsafbreking de behandeling onveiliger maakt (zie tabel 2). In het geval van tweede trimester D&E is het daarom noodzakelijk deze ingreep door getrainde artsen in gespecialiseerde tweede trimester klinieken te laten verrichten (Turok, 2008).

Van 1993 tot 2005 zijn aan de commissie die maternale sterfte in Nederland onderzoekt, twee sterfgevallen gerapporteerd na een zwangerschapsafbreking (persoonlijke communicatie dr. J.J.M. van Roosmalen, voorzitter van de commissie). Ruwweg is dit een incidentie van 0,5 per 100.000 zwangerschapsafbrekingen. De doodsoorzaak was in geen van beide gevallen een direct gevolg van de zwangerschapsafbreking.

Table 2. Case-Fatality Rates for Legal Abortion, by Procedure and Gestational Age, United States, 1972 to 1987*

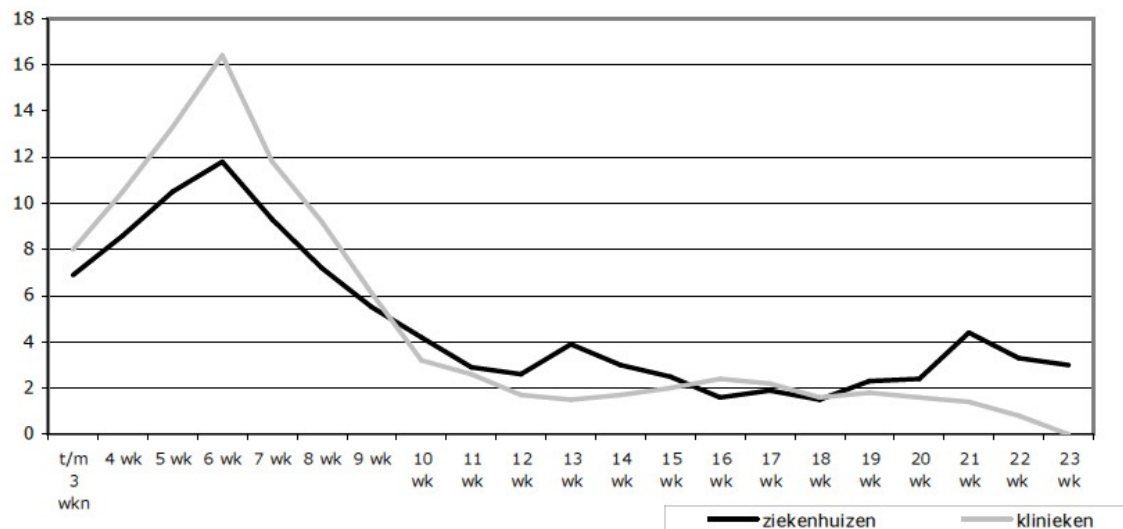
Procedure	Gestational Age						Total
	≤8 wk	9–10 wk	11–12 wk	13–15 wk	16–20 wk	≥21 wk	
Curettage	0.3	0.7	1.1				0.5
Dilation and evacuation†				2.0	6.5	11.9	3.7
Labor induction				3.8	7.9	10.3	7.1
Total‡	0.4	0.7	1.1	2.2	6.9	10.4	1.0

* Deaths per 100 000 abortions. Data obtained from Lawson et al. (33).

† Dilation and evacuation is instrumental abortion through the cervix at 13 or more weeks of gestation.

‡ Includes deaths from other rare procedures, such as hysterotomy or hysterectomy.

Relatieve verdeling van zwangerschapsduur bij zwangerschapsafbrekingen in 2009, verricht in ziekenhuizen respectievelijk klinieken, als percentage van het totaal aantal zwangerschapsafbrekingen in ziekenhuizen respectievelijk klinieken (IGZ, 2010; p.20).



Van het totaal aantal afbrekingen is het aandeel tweede trimesterbehandelingen (zwangerschapsafbreking boven de 13 weken) 16,2% (5.257).

De meeste zwangerschapsafbrekingen in het tweede trimester, 4.688 van de 5.257 (89,2%), vonden plaats in de negen abortusklinieken met een tweede trimestervergunning. De overige 569 afbrekingen in het tweede trimester (10,8%) vonden plaats in 46 ziekenhuizen, waarvan de meeste in academische centra (IGZ, 2010; p.23).

Het aandeel van de ziekenhuizen in de tweede trimester zwangerschapsafbrekingen is sinds 2000 verdrievoudigd van 3,4% naar 10,8% (IGZ, 2010; p. 42). Met name in de jaren 2007-2008 was er een relatieve stijging in tweede trimesterafbrekingen, vooral in de periode 20 tot 24 weken, in ziekenhuizen. In 2006 was 7,4% van alle zwangerschapsafbrekingen in ziekenhuizen een afbreking tussen 20 en 24 weken (140); in 2007 was dit 11,5% (227) en in 2008 13,4% (276) (IGZ, 2010; p. 37). In 2009 werden in ziekenhuizen 288 afbrekingen tussen 20 en 24 weken uitgevoerd: een kleine stijging ten opzichte van 2008 (4%). Het relatieve aandeel van deze groep ten opzichte van alle afbrekingen in ziekenhuizen daalde iets, naar 13,2% (IGZ, 2010; p. 23-24).

Totaal aantal zwangerschapsafbrekingen 2009 per provincie, naar ziekenhuis of kliniek, met vermelding van het aantal tweede trimester zwangerschapsafbrekingen en apart opgegeven overtijdbehandelingen (IGZ, 2010; p. 42).

	Totaal		Ziekenhuizen		Klinieken		
	Totaal	Waarvan 2 ^e trimester	Totaal	Waarvan 2 ^e trimester	Totaal	Waarvan otb	Waarvan 2 ^e trimester
Groningen	1.359	1	72	1	1.287	617	0
Friesland	117	12	117	12	--	--	--
Drenthe	73	3	73	3	--	--	--
Overijssel	1.703	68	86	68	1.617	481	0
Gelderland	2.015	83	99	66	1.916	684	17
Flevoland	362	0	362	0	--	--	--
Utrecht	2.468	727	119	85	2.349	0	642
Noord-Holland	9.626	2.416	751	110	8.875	2.682	2.306
Zuid-Holland	10.538	1.390	386	129	10.152	2.198	1.261
Zeeland	423	0	9	0	414	161	0
Noord-Brabant	2.078	61	80	61	1.998	515	0
Limburg	1.665	496	45	34	1.620	314	462
Totaal	32.427	5.257	2.199	569	30.228	7.652	4.688

Er is niet veel onderzoek gedaan, waarbij D&E en andere (medicamenteuze) behandelmethoden worden vergeleken, maar op het congres van Fiapac in oktober 2010 presenteerde Marijke Alblas (2010) de resultaten van een onderzoek waarbij D&E en medicamenteuze inductie met misoprostol bij een zwangerschapstermijn van 13-20 weken werden vergeleken. Tweehonderdtwintig vrouwen ondergingen D&E met misoprostol als cervicale priming en 84 ondergingen een medicamenteuze inductie. D&E was effectiever, leidde tot een kortere opnameduur en tot minder ernstige complicaties.

Ook in Nederland zou het nu mogelijk moeten zijn een dergelijk onderzoek te verrichten door ziekenhuizen en abortusklinieken te vergelijken.

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd om in abortusklinieken bij vrouwen in het tweede trimester D&E toe te passen.

Bij een zwangerschapsafbreking in het ziekenhuis zou de vrouw de keus tussen medicamenteus en D&E aangeboden moeten worden, waarbij dan in het laatste geval verwijzing naar een abortuskliniek kan plaatsvinden.

De werkgroep vindt het wenselijk om een landelijke werkgroep in te stellen voor de ontwikkeling van een registratiesysteem voor late complicaties van zwangerschapsafbreking in het tweede trimester.

Het verdient aanbeveling om bij één laagtransversale sectie in de anamnese een zwangerschapsafbreking in het tweede trimester uit te voeren door middel van D&E en met priming met misoprostol.

Referenties

- Igz (2010). *Jaarrapportage 2009 van de Wet afbreking zwangerschap* Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg www.igz.nl.
- Lohr PA, *Surgical Abortion in the Second Trimester*, *Reproductive Health Matters*, Volume 16, Number 31, supplement 2008,151-61
- Grimes DA, Smith MS, Witham AD. *Mifepriston and Misoprostol versus dilatation and evacuation for midtrimester abortion: a pilot randomised controlled trial*, *BJOG*, 2004; 111:148-53
- Darney P, Sweet RL, *Routine ultrasonography for second trimester abortion reduces incidence of uterine perforation*, *J Ultrasound Med* 1989, 8:71-5
- Jackson JE, Grobman WA, Haney E, Casele H. *Mid-trimester dilation and evacuation with laminaria does not increase the risk for severe subsequent pregnancy complications*. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2007, 96(1):12-5
- Grimes DA, Schulz KF, Cates W, Jr., Tyler CW, Jr. *Mid-trimester abortion by dilatation and evacuation: a safe and practical alternative*. *N.Engl.J.Med.* 1977;296:1141-45
- Cates W. Fr., Schulz KF, Grimes DA, Horowitz AJ, Lyon FA, Kravitz FH et al. *Dilatation and evacuation procedures and second-trimester abortions. The role of physician skill and hospital setting*. *JAMA* 1982;248:559-63
- Turok DK, Gurtcheff SE, Esplin MS, Shah M, Simonsen SE, Trausch-Van HJ, et al. *Second trimester termination of pregnancy: a review by site and procedure type*. *Contraception* 2008;77(3):155-61
- Nucatola D, Roth N, Saulsberry V, Gatter M. *Serious adverse events associated with the use of Misoprostol alone for cervical preparation prior to early second trimester surgical abortion (12-16 weeks)*. *Contraception* 2008;78(3):245-8
- Winer N, Resche-Rigon M, Morin C, Ville Y, Rozenberg P. *Is induced abortion with misoprostol a risk factor for late abortion or preterm delivery in subsequent pregnancies?* *European Journal of Obstetrics, Gynecology & Reproductive Biology* 2009;145(1):53-6
- Todd CS, Soler M, Castleman L, Rogers MK, Blumenthal PD. *Buccal Misoprostol as cervical preparation for second trimester pregnancy termination*. *Contraception*. 2002;65:415-8
- Goldberg AB, Drey EA, Withaker AK, Mi-Suk Kang, Meckstroth KR and Darney PD. *Misoprostol compared with laminaria before early second-trimester surgical abortion: a randomized trial*. *Obstetrics and Gynecology*, 2005;106(2):234-41

- Carbonell JL, Garcia Gallego F, Perez Llorente M, Bermudez SB, Sanchez Sala, E, Varela Gonzale L, Sanches Texido C. *Vaginal vs. sublingual Misoprostol with mifepristone for cervical primin in second-trimester abortion by dilation and evacuation: a randomized clinical trial*. Contraception. 2007;75:230-7
- Edelman AB, Buckmaster JG, Goetsch MF, Nichols MD, Jensen JT. *Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second trimester dilation and evacuation procedure: A randomized clinical trial*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006;194:425-30
- Patel A, Talmont E, Morfesis J, Pelta M, Gatter M, Momtaz MR, Piotrowski H, Cullins V, the Planned Parenthood Federation of America Buccal Misoprostol Waiver Group. *Adequacy and safety of buccal Misoprostol for verrical preparation prior to termination of second-trimest pregnancy*. Contraception;2006;73:420-30
- Goldberg AB, Greenberg MB, Darney PD. *Misoprostol and Pregnancy*. NEJM. 2001;344(1):38-47
- Shannon CS, WinikoffB. *Misoprotol an emerging technology for women's health, reprot of a seminar*, Population Caouncil 2001, updated 2004:1-66
- Sivalal S, Sivasampu S. *Health technology assessment report, Misoprostol in pregnanacy*. Health technology assessment unit, medical development division, ministry of health Malaysia 2004: 4-29
- Goldberg AB, Carusi DA, Meckstroth KR, *Misporstol in pregnancy*. Current Women's Helath Reports 2003;3:475-83
- Ngai SW, Tang OS, Ho PC, *Prostaglandines for induction of second trimester termination and intrauterine death*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics an Gynaecology. 2003;17(5):765-75
- Vimala N, Mittal S, Kumar, S. *Sublingual Misoprostol before first trimester abortion: a comparative study using two dose regimens*. Indian J Med Sci. 2004;58(2)54-61
- Sharma S, Refaey H el, Stafford M, Purkayastha S, Parry M, Axby M. *Oral versus vaginal misoprotol administration administered one hour before surgical termination of pregnancy: a randomised controleed trial*. BJOG. 2005;112:456-60
- Berghella V, Airolidi J, O'Neill AM, Einhorn K, Hoffman M. *Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior ceasarean: a systematic review*. BJOG.2009; online 1151-57
- Goyal V. *Uterine Rupture in Second-Trimester Misoprostol-Induced Abortion After Cesarean Delivery, a systematic review*. Obstetrics and Gynecology. 2009;113(5)1117-23
- Naguib AH, Morsi Hm, Borg TF, Fayed ST, Hemeda HM. *Vaginal Misoprostol for second-trimester pregnancy termination after one previous caesarean delivery*. International Journal of Gynaecology and Obstetrics. 2010;108(1)48-51
- Ben-Ami I, Schneider D, Svirsky R, Smorgick N, Pansky M, Halperin R. *Safety of late second-trimester pregnancy termination by laminaria dilatation and evacuation in patients with previous multiple caesarean sections*. AJOG. 2009;201:154.e1-5
- Elimia A, Verma U, Tejani N. *Effect of causing fetal cardiac asystole on second-trimester abortion*. Obstetrics and gynecology. 1999;94(1)139-41
- Dickinson JE, Evans SF. *The optimization of intravaginal Misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2002;186-470-4
- Wong Ks, Ngai CSW, Yeo ELK, Tang LCH, Ho Pc. *A comparison of two regimens of intravaginal Misoprostol for termination of second trimester pregnancy: A randomized comparative trial*. Human Reproduction. 200;15:709-12
- Ngai SW, Tang OS, Ho PC. *Randomized comparison of vaginal (220 microgr every 3 h) and oral (400 microgr every 3h) Misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnanact*. Human Reproduction. 2000;15:2205-8
- Nor Azlin MI, Abdullah HSNA, Zainul Rashid MR, Jamil MA. *Misoprostol (Alone) in second trimester terminations of pregnancy: As effective as Gemeprost?* Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2006;26(6)546-9
- Bhattacharyya SK, Mukheri J, Kamilya GS, Ray S, Hazra A. *Two regimens of vaginal misporstol in second trimester termination of pregnancy – a prospective randomised trial*. Acta Obstetrica et Gynecologica. 2006;85:1458-62
- Chai J, Tang OS, Hong QQ, Chen QF, Cheng LN, NG E, Ho PC. *A randomized trial to compare dosing intervals of Misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion*. Human Reproduction. 2009;24(2):320-4

- Tang OS, Chan CCW, Kan ASY, Ho PC. *A prospective randomized comparison of sublingual and oral Misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12-20 weeks gestation.* Human Reproduction. 2005;20(11):3062-6
- Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Kahyaoglu S, Ozel M, Sut N, Danisman N. *Misoprostol moistened with acetic acid or saline for second trimester pregnancy termination: a randomized prospective double blind trial.* Human Reproduction. 2005;20(11):3067-71
- Yilmaz B, Kelekci S, Ertas IE, Ozel M, Sut N, Mollamahmutoglu L, Danisman N. *Randomized comparison of second trimester pregnancy termination utilizing saline moistened or dry Misoprostol.* Arch Gynecol Obstet. 2007;276:511-6
- Bhattacharjee N, Sha SP, Ghoshroy SC, Bhowmik S, Barui G. *A randomised comparative study on sublingual versus vaginal administration of Misoprostol for termination of pregnancy between 13 to 20 weeks.* Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2008;48:165-71
- Karsidag AYK, Buyukbayrak EE, Kars B, Dansuk R. *Vaginal versus sublingual Misoprostol for second-trimester pregnancy termination and effect on Doppler measurements.* International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009;106:250-3
- Jansen NE, Pasker-deJong P, Zondervan HA. *Mifepristone and Misoprostol versus Dilapan and sulprostone for second trimester termination of pregnancy.* The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2008;21(11):847-51
- von Hertzen H, Piaggio G, Wojdyla D, Nguyen TMH, Marions L, Okoev G, Khomassuridze A, Kereszturi A, Mittal A, Nair R, Daver R, Pretnar-Darovec A, Dickson K, Nguyen DH, Nguyen HB, Hoang TDT, Pereogoudov A and for the WHO Research Group on Post-ovulatory Methods of Fertility regulation. *Comparison of vaginal and sublingual Misoprostol for second trimester abortion: randomised controlled equivalence trial.* Human Reproduction. 2009;24(1):106-12
- Hamoda H, Ashok PW, Flett GMM, Templeton A. *A randomized trial of mifepristone in combination with Misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13-20 weeks gestation.* Human Reproduction. 2005;20(8):2348-54
- Caliskan E, Doger, E, Cakiroglu Y, Corakei A, Yucesoy I. *Sublingual Misoprostol 100 microgram versus 200 microgram for second trimester abortion a randomised trial.* The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care. 2009;14(1):55-60
- Grossman D, Blanchard K, Blumenthal P. *Complications after Second Trimester Surgical and Medical Abortion.* Reproductive Health Matters. 2008; 16(31 supplement):173-82
- Lohr PA, Hayes JL, Gemzell-Danielsson K. *Surgical versus medical methods for second trimester induced abortion.* Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008(1)
- Grimes DA. *The choice of second trimester abortion method: evolution, evidence and ethics.* Reproductive Health Matter. 2008;16(31 supplement):183-88
- RCOG. *The care of women requesting induced abortion* (hoofdstuk 7) 2004
- SFP. *Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks of gestation.* Contraception. 2007;76:486-495
- SFP. *Cervical preparation for surgical abortion from 20-24 weeks gestation.* Contraception. 2008;77:308-14
- Alblas M, Blanchard K, Constant D, Grossman D, Harries JJ, Lince N. *The efficacy, safety and acceptability of medical and surgical second trimester of pregnancy in Cape Town, South Africa.* Fiapac Congress 2010

Hoofdstuk 4 Antibioticabeleid

Uitgangsvraag

Welk antibioticabeleid heeft bij een instrumentele of een medicamenteuze zwangerschapsafbreking de voorkeur?

Inleiding

Voordat er speciale abortusklinieken en goed opgeleide abortusartsen waren kwamen infecties na een zwangerschapsafbreking vrij vaak voor. Met als mogelijke gevolgen infertiliteit, chronische buikklachten, extra-uterine graviditeit en neonatale problematiek. De volgende uitgangsvraag wordt beantwoord: welk antibioticabeleid heeft bij een instrumentele of een medicamenteuze zwangerschapsafbreking de voorkeur?

Hoewel er in Nederland geen landelijke gegevens over infecties na een zwangerschapsafbreking beschikbaar zijn lijkt het voorkomen van het aantal infecties niet opvallend (Inspectie Rapportage 2009). Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn dat de meeste klinieken in Nederland preventief antibiotica voorschrijven.

Er is een literatuursearch tot 2010 in Medline gedaan, hetgeen resulteerde in met name onderzoeken uit Amerika. Helaas is weinig literatuur over de complicaties ten gevolge van infecties in Nederland gevonden. De richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG), de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV), de Hartstichting betreffende endocarditis profylaxe, NHG-Standaarden, De Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB), en Soaids Nederland zijn voor de beantwoording van de uitgangsvraag geraadpleegd.

Definitie van antibiotische profylaxe: het korte tijd toedienen van antibiotica rondom een operatieve ingreep ter voorkoming van postoperatieve infecties in het operatiegebied (Van Kasteren, 2000).

Het profylaxebeleid na een zwangerschapsafbreking kan afgestemd worden op wondclassificatie volgens Mayhall. Zwangerschapsafbreking in het tweede of eerste trimester na Pelvic inflammatory disease (= PID) wordt geclassificeerd als 'schoon-besmet' wond. Hierdoor wegen de voordelen van profylaxe op tegen de mogelijke nadelen (Mayhall, 1993). Van Kasteren (2000) beschrijft de volgende criteria voor het voorschrijven van een antibioticagebruik: het dient gericht te zijn op de te verwachten verwerkers; het moet op het juiste tijdstip en niet onnodig lang worden toegediend; het moet een zo smal mogelijk spectrum hebben; het dient zo veilig en goedkoop mogelijk te zijn en het moet via de gewenste toedieningsweg te geven zijn.

Prevalentie van genitale bacteriële infecties

Uitgangsvraag

Welke genitale bacteriële infectie komt frequent voor bij vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan en hoe dient deze behandeld te worden?

Samenvatting van de literatuur

Recent is een screening op genitale bacteriële infecties onder jongeren van 16 tot 29 jaar in Amsterdam, Rotterdam en Zuid-Limburg uitgevoerd. In 15 maanden zijn ruim 630.000 uitnodigingen verstuurd. In drie rondes is dezelfde doelgroep onderzocht en zijn 3.735 infecties opgespoord. In de eerste ronde is 4,2% van de deelnemers *Chlamydia trachomatis* (CT) positief; in de tweede ronde 4,0% en in de derde ronde 3,5%. Voor de regio's is dit: Rotterdam 5,1%-4,9%-4,5% (ronde 1, 2, 3), Amsterdam: 3,6%-3,4%-2,9% en Limburg: 5,1%-4,7%-3,8% (van Bergen et al., 2010).

De prevalentie van *Chlamydia trachomatis*, serotypen D t/m K, bij abortuspatiënten ligt waarschijnlijk rond de 10% (gegevens van abortusklinieken uit Den Haag, Arnhem en Amsterdam). In Den Haag is in 1998 en 1999 gescreend bij respectievelijk 1.009 en 972 vrouwen; in Amsterdam in 1992 en in Arnhem waarschijnlijk vóór 1995.

Bij selectief screenen in de huisartsenpraktijk wordt in Arnhem al jaren een prevalentie van CT van 10% gevonden, waarbij het totale aantal aanvragen wel stijgt (ongepubliceerde gegevens). De prevalentie van CT onder de gehele Nederlandse bevolking lijkt nog steeds een stijgende lijn te vertonen, deels door een toegenomen bereidheid zich te laten testen op seksueel overdraagbare aandoeningen (SOA) (Mayhall, 1993; Epidemiologisch Bulletin, 2003; RIVM, 2009).

	Aantal nieuwe diagnoses via GGD soa-poliklinieken		
	2009	2008	2007
Chlamydia	9.771	9.433	7.801
LGV	84	100	69
Gonorroë	2.422	1.964	1.827
Syfilis	512	604	559
Hepatitis B (acute infectie)	198	212	220
Hepatitis C (acute infectie)	48	30	46
Genitale wratten	2.729	2.465	2.061
Primaire herpes genitalis	651	722	671

Tabel: Soa jaarcijfers uit de jaarrapportage 2009 van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Bij een cohortstudie in Nederland van 93.331 SOA-consulten vond men de volgende resultaten inzake bacteriële infecties: 10,5% CT (2008: 10,8%); 52 % was jonger dan 25 jaar; 17,3% van de met CT geïnfecteerden was 15-19 jaar; 12% was 20-24 jaar; van de met CT geïnfecteerde vrouwen had 4,2% ook gonorroë. Bij specifiek etnische groepen, onder meer uit Suriname, de Nederlandse Antillen en Aruba ligt het percentage infecties van gonorroë en CT hoger: 14,9% respectievelijk 15,8%. Uit bovenstaande tabel blijkt dat het aantal lymphogranuloma venerum (LGV)-infecties is gedaald. In 2009 betrof het 84 gevallen en in 2008 ging het om 100 gevallen. Het aantal syfilisinfecties neemt jaarlijks af. In 2007 4,3%; 2008 3,9%; 2009 2,8% (Vriend et al., 2009). Het lijkt dat CT de meest voorkomende bacteriële oorzaak is van SOA met een incidentie van 60.000 van de in totaal 110.000 gerapporteerde SOA's in Nederland (Karimi et al., 2010).

Bij 10-30% van de vrouwen met cervicitis is tevens sprake van een opstijgende ontsteking in het kleine bekken: Pelvic inflammatory disease (PID) met uiteindelijk tubaire infertiliteit bij $\pm 15\%$ en extra-uteriene graviditeit bij $\pm 9\%$ van de vrouwen na symptomatische PID. Ook kan neonatale pneumonie optreden (NVDV, Richtlijn SOA diagnostiek en therapie, 1997; NHG-Standaard Pelvic inflammatory disease, 2006).

Bij ongeveer 25-50% van de gevallen van PID zouden micro-organismen, die als commensaal in de lagere tractus genitalis leven, een rol spelen. Het gaat om endogene facultatief of obligaat anaërobe bacteriën (die men ook bij bacteriële vaginose ziet), zoals Bacteroides-species en peptostreptokokken, of aërobe bacteriën, zoals Escherichia coli, Streptokokken en Mycoplasma. Regelmatig worden bij een kweek meerdere micro-organismen gevonden, terwijl in 20% van de gevallen van PID de kweekresultaten/PCR negatief blijven. Er zijn aanwijzingen dat ook een subklinische PID ("silent PID") tot infertiliteit kan leiden (Trendmatige ontwikkelingen op de SOA-poliklinieken, 2003).

Bij $\pm 60\%$ van de vrouwen met PID kan men een associatie aantonen met exogene infectie met CT en/of Neisseria gonorrhoea. CT zou mogelijk bij $>40\%$ van de vrouwen naar endometrium en tuba opstijgen, vaak zonder klinische en soms zelfs zonder laparoscopische verschijnselen van PID. Bij een deel van die vrouwen is in de cervix geen CT meer aantoonbaar (Laar, 2005).

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat Chlamydia trachomatis de meest voorkomende genitale bacteriële infectie is. <i>C Vriend et al., 2009</i>
-----------------	---

Niveau 2	Het is aannemelijk dat Chlamydia trachomatis het meest voorkomt in de leeftijd van 15 tot 25 jaar. <i>C Vriend et al., 2009</i>
-----------------	---

Overwegingen

Aangezien de patiëntenpopulatie in de abortusklinieken voor een flink deel de leeftijdsgroep van 15-25 jaar betreft, kan een aanzienlijk aantal vrouwen besmet zijn met CT. Dat is 39,1% van het totale aantal zwangerschapsafbrekingen (Inspectie Rapportage 2009).

Aanbeveling

Aangezien Chlamydia trachomatis het meest voorkomt bij vrouwen tussen de 15-25 jaar, is het verstandig hen daarvoor na een instrumentele zwangerschapsafbreking aansluitend profylactisch te behandelen.

Antibioticabeleid bij een instrumentele zwangerschapsafbreking

Uitgangsvraag

Welk antibioticabeleid bij een instrumentele zwangerschapsafbreking heeft de voorkeur?

Samenvatting van de literatuur

Sawaya (1996) schrijft dat in Amerikaanse retrospectieve onderzoeken het risico op infectie wordt geschat op 0,5%. Uit prospectieve trials blijkt een incidentie van infectie van 5-20%. Om een infectie te voorkomen geven veel hulpverleners routinematig een antibioticum. Andere doen dat alleen bij vrouwen met een verhoogd risico (eerder een SOA/PID, wisselende seksuele contacten). Sawaya beschrijft twaalf randomized trials. In de groep vrouwen met antibioticumprofylaxe was het risico op een infectie 1-11%. In de placebogroep was het risico 5-23%. In de richtlijn van de NVOG betreffende de instrumentele zwangerschapsafbreking (2005) geeft men aan dat bij iedere instrumentele abortus een antibiotische profylaxe noodzakelijk is. Dit vermindert de kans op een postoperatieve ontsteking met ongeveer 50%. De meta-analyse van Sawaya toonde een 50% reductie van de kans op postoperatieve ontsteking bij profylactisch gebruik van antibiotica bij een instrumentele zwangerschapsafbreking

Stray-Pedersen (1991) onderzocht 1.193 vrouwen <35 jaar (53% < 25 jaar) vóór een eerste trimester zwangerschapsafbreking op onder andere CT. Er bleken 139 vrouwen (11,7%) CT geïnfecteerd te zijn en 0,8% hadden Neisseria gonorrhoeae. Groep B streptococci kwam bij 2,9% van de vrouwen voor. CT en gonorrhoe kwamen vooral voor bij teenagers. Bij 26 vrouwen (2,2%) ontwikkelde zich een PID en bij 13 vrouwen (0,9%) een endometritis. Van de CT-positieve vrouwen werden 95 pre- of perioperatief behandeld; waarvan twee vrouwen een PID (2,1%) kregen. Van 44 niet-behandelde vrouwen ontstond bij tien een PID (22,7%). In de groep van 108 vrouwen met een positieve test op Mycoplasma hominis, die niet behandeld was (22,1%) kregen acht (8,1%) een PID. In de groep van tien vrouwen die wel behandeld waren ontwikkelde niemand een PID.

Penney (2001) deed onderzoek bij een groep van 1.672 vrouwen met abortuswens op genitale infecties. Bij 1.613 vrouwen was de uitslag preoperatief bekend. Drie vrouwen waren positief voor gonorrhoe (0,2%); 91 hadden CT (5,6%) en bij 282 vrouwen (17,5%) vond men een bacteriële vaginose. Van de 1.672 vrouwen werden 826 ingedeeld in een profylaxegroep (Groep P). (De behandelende artsen waren niet op de hoogte van de testuitslagen). Medicatie: metronidazol 1 gram rectaal onmiddellijk voor de zwangerschapsafbreking en doxycycline 100 mg oraal 2 x dd gedurende 7 dagen. Vijfendertig vrouwen kregen een ontsteking (4,6%). Een groep van 846 vrouwen in een “screen en treat”-groep (groep S) kreeg voor CT doxycycline 100 mg 2 x dd gedurende 7 dagen; voor

gonorroe ciprofloxacin 250 mg en voor een bacteriële vaginose metronidazol 400 mg 2 x dd gedurende 7 dagen. In deze groep kregen 54 vrouwen een ontsteking (6,8%).

Miller (2001) deed onderzoek naar bacteriële vaginose bij een groep vrouwen voor een instrumentele zwangerschapsafbreking. Uiteindelijk werd informatie verkregen over de follow up bij 253 vrouwen. Daarvan hadden 154 (61%) een bacteriële vaginose. Een groep van 131 vrouwen kreeg preoperatief metronidazol en een groep van 122 vrouwen kreeg een placebo. Alle vrouwen kregen doxycycline als CT-profylaxe. Er was geen verschil tussen beide groepen wat betreft complicaties postabortum.

Crowley (1998) deed onderzoek bij vrouwen met een bacteriële vaginose voor een zwangerschapsafbreking. Zij waren allen gescreend op CT en zonodig daarvoor behandeld. Een groep van 131 vrouwen kreeg een placebo en een vergelijkende groep van 142 vrouwen kreeg preoperatief 2 gram metronidazol rectaal. In de placebogroep kregen 21 vrouwen een infectie (16%) en in de metronidazolgroep 12 vrouwen (8,5%).

Blackwell (1999) berekende dat de kosten van ziekenhuisopname voor een infectie postabortum tweemaal zo hoog zijn in vergelijking met screening op CT gecombineerd met profylaxe tegen CT en bacteriële vaginose.

In een RCT bleek dat doxycycline gedurende 3 dagen even effectief als gedurende zeven dagen (Lichtenberg, 2003). Azithromycine is weliswaar duurder maar omdat twee tabletten van 500 mg in een dosis voldoende zijn, is het makkelijker in gebruik en het komt de therapietrouw zeer ten goede (Pitsouni, 2007).

Bacteriële vaginose is in Nederland de meest voorkomende vaginale klacht bij vrouwen in de reproductieve leeftijd. Bacteriële vaginose is geen SOA of vaginale infectie (Dekker 2011). Van de vrouwen die een huisarts consulteren wegens vaginale klachten heeft 20% een bacteriële vaginose (Dekker 2005). De etiologie van een bacteriële vaginose is onbekend. De symptomen zijn een visachtige vaginale geur; grijs-witte, homogene, dunne, vaginale afscheiding en soms jeuk. De helft van de vrouwen heeft een symptoomloze bacteriële vaginose.

De diagnose wordt gesteld als drie van de vier Amselcriteria aanwezig zijn: homogene fluor, pH>4,5, positieve aminetest en clue cellen in het fysiologisch zout preparaat van de fluor (Amsel 1983).

De behandeling van bacteriële vaginose is symptomatisch; dat betekent dat medicamenteuze behandeling niet obligaat is. Een bacteriële vaginose kan behandeld worden met metronidazol of clindamycine. De werkzaamheid van de verschillende middelen en toedieningsvormen verschilt niet aantoonbaar (Oduyeba 2009). De NHG-standaard raadt aan de behandeling te starten met 2 gram

metronidazol of clindamycinecreme eenmaal daags gedurende één week. De partner hoeft niet mee behandeld te worden.

De richtlijn van de Nederlandse Hartstichting geeft aan dat geen endocarditis profylaxe nodig is bij een zwangerschapsafbreking of bij het plaatsen van een spiraaltje.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat antibioticaprofylaxe het risico op een opstijgende infectie vermindert. <i>A2 Sawaya, 1996</i> <i>B Penney, 2001</i> <i>C Stray-Pedersen, 1991</i> <i>D NVOG richtlijn, 2005</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat door de screening en behandeling van CT het percentage van PID daalt. <i>B Penney, 2001</i> <i>C Stray-Pedersen, 1991</i>
Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat de behandeling met metronidazol het risico van een genitale infectie vermindert. <i>B Crowley 1998, Miller, 2001</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het profylactisch behandelen van alle vrouwen met antibiotica in plaats van screening en behandeling de meest kosteneffectieve manier is om infectieuze complicaties na geïnduceerde zwangerschapsafbrekingen te voorkomen. <i>B Penney 2001; Mary 2010</i>
Niveau 4	De Hartstichting adviseert geen profylaxe bij zowel een abortuscurettage als bij het plaatsen van een spiraaltje ter voorkoming van een endocarditis.

Overwegingen

Het is opvallend dat het aantal complicaties na een zwangerschapsafbreking in Nederland behoorlijk lager is dan wat in buitenlandse literatuur vermeld staat. Het aantal complicaties bij de abortus- en overtijdbehandelingen in Nederland is laag. In rapportage van de Inspectie van 2009 worden van 33.000 zwangerschapsafbrekingen 264 complicaties gemeld, waarvan onduidelijk is hoeveel infecties geregistreerd werden, aangezien dit onder andere complicaties valt.

Een infectie als complicatie na een behandeling komt niet vaak voor in Nederland noch in het eerste noch in het tweede trimester. Dit is natuurlijk mede te danken aan de antibioticaprofylaxe. Er is onvoldoende bewijs om extra profylaxe te geven in het tweede trimester.

De tweede trimesterartsen zijn van mening dat bij een tweede trimesterbehandeling meer kans is op contaminatie. Daarom achten zij endocarditisprofylaxe aangewezen in het tweede trimester. De Hartstichting heeft zich alleen over de zuigcurettage uitgesproken en bij navraag bleek dat de Hartstichting niet op de hoogte was van het verschil tussen diverse methoden van de abortusbehandelingen en van in het bijzonder D&E als behandeling in het tweede trimester.

Medicamenteuze therapie bij bacteriële vaginose is alleen geïndiceerd bij hinderlijke klachten omdat de aandoening spontaan kan verdwijnen.

Hoewel in de buitenlandse literatuur vrijwel uitsluitend doxycycline wordt gegeven tegen CT heeft azithromycine de voorkeur. Waarschijnlijk heeft het met de prijs van doxycycline te maken dat men deze antibiotica voorschrijft. Weliswaar is azithromycine iets duurder maar aangezien azithromycine in een eenmalige dosis is in te nemen komt dat de therapietrouw zeer ten goede.

Wanneer de vrouw die een instrumentele zwangerschapsafbreking ondergaat borstvoeding geeft kan azithromycine worden ingenomen, behalve als het kind prematuur is (als het kind minder dan 3000 gram weegt). Metronidazol gaat over in de moedermelk die hierdoor een onaangename metaalsmaak krijgt. Toxicologische studies ontbreken, maar de beschikbare gegevens wijzen niet op een verhoogde incidentie van foetale schade. Indien therapeutische doseringen worden gebruikt is het niet waarschijnlijk dat enig effect op de baby zal optreden.

Bij bestaande PID: Ofloxacin 400 mg 2 dd gedurende veertien dagen; metronidazol 500 mg 2 dd gedurende veertien dagen. Of: ceftriaxon 250 mg i.m. (intra musculair), doxycycline 100mg 2 dd gedurende veertien dagen, metronidazol 500 mg 2 dd gedurende veertien dagen (RCOG, 2008; Martens et al., 1993; Walker et al., 1993; Soper et al., 1992; Peipert et al., 1999).

De therapie bij gonorroe, indien geen resistentie bepaald is, is op dit moment ceftriaxon 250 mg i.m. (intra musculair) (Farmacotherapeutisch Kompas, 2010).

Bij een allergie voor azitromycine is doxycycline een alternatief. Doxycycline 100 mg 2 dd gedurende zeven dagen. Bij allergie voor azitromycine of doxycycline wordt amoxicycline 500 mg driemaal daags gedurende zeven dagen voorgeschreven. De kuur dient zonder onderbreking te worden afgemaakt (Farmacotherapeutisch Kompas, 2010). Azithromycine geeft met vasoconstrictieve middelen, waaronder methergine en syntocinon, kans op arteriële spasmen en ischemische reacties.

Aanbevelingen

Er wordt geadviseerd om de cliënt na de instrumentele zwangerschapsafbreking op dezelfde dag 1.000 mg azithromycine als profylaxe te geven.

Bij een verdenking van een bacteriële vaginose wordt vier maal 500 mg metronidazol voorgeschreven.

Antibioticabeleid bij medicamenteuze zwangerschapsafbreking

Uitgangsvraag

Welk antibioticabeleid heeft bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking de voorkeur?

Samenvatting van de literatuur

In 2005 stierven vier vrouwen in de USA en in 2001 één vrouw in Canada na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking met mifepriston en misoprostol vaginaal door septische shock door *Clostridium sordellii*. Een dergelijk geval deed zich in 2009 voor in Portugal (21^{ste} European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011). De infectie ging gepaard met leucocytose, geen koorts en lage bloeddruk. Er is ook een vrouw gestorven aan een geruptureerde ectopische zwangerschap. De sterftecijfers bij een abortus zijn van 0,1 per 100.000 tot 8 weken zwangerschap tot 8,9 per 100.000 bij 21 of meer weken gestatie (Greene 2005).

Planned Parenthood analyseerde 72.195 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen met mifepriston en misoprostol vaginaal. Er werden 67 ernstige infecties gemeld (0,09%). Er was één sterfgeval door *Clostridium perfringens*. 78.794 vrouwen namen misoprostol buccaal; 20 vrouwen kregen een infectie (0,025%). Bij 35.837 vrouwen die de misoprostol buccaal namen en profylactisch doxycycline kregen kwamen twee infecties voor (0,005%). De zwangerschapsduur in deze groep was 56 dagen. In een groep met hetzelfde regime en een zwangerschapsduur van 63 dagen was het percentage infecties ook 0,005% (Planned Parenthood, 2005).

Uit een retrospectief onderzoek bleek dat het aantal ernstige infecties na medicamenteuze zwangerschapsafbreking daalde met 93% na een verandering van vaginale naar buccale toediening van misoprostol in combinatie met routinematig antibioticum gebruik. Gezien het geringe percentage complicaties is de vaginale toediening van misoprostol ook toelaatbaar (Fjerstad, 2009). In Nederland is een antibioticaprofylaxe na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet gebruikelijk.

Conclusies

Niveau 3	In de USA is het sterftecijfer bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking gelijk aan die van de chirurgische zwangerschapsafbreking bij zwangerschappen onder de acht weken. <i>C</i> <i>Greene, 2005</i>
-----------------	---

Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat antibioticum profylaxe bij medicamenteuze
-----------------	---

	zwangerschapsafbreking niet nodig is.
C	<i>Planned Parenthood 2005</i>

Overwegingen

Enige kanttekeningen zijn bij de studie van het Planned Parenthood te maken. Een at random vergelijkend onderzoek tussen misoprostol vaginaal en buccaal zou beter zijn. Het gaat om hele kleine aantallen infecties. Om een ontsteking te voorkomen krijgen 1.000 vrouwen onnodig een antibioticum toegediend. Het screenen en behandelen van een CT in combinatie met de medicamenteuze zwangerschapsafbreking kan gepaard gaan met het verminderen van vaginale infectie bij jongere vrouwen. CT-screening is meestal niet mogelijk gezien de tijdsinvestering, de test is 99,5% zeker. In de doelgroep die een zwangerschapsafbreking ondergaat valt een hoger percentage CT-infecties te verwachten.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat antibiotica profylaxe bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking niet noodzakelijk is.

Referenties

- Van Kasteren, et al. Optimaliseren van het antibiotica beleid in Nederland, V. SWAB-richtlijnen voor perioperatieve antibiotische profylaxe; Ned. Tijdschrift voor Geneeskunde Oktober 2000; 144(43)
- Mayhall C.G. Surgical infections including burns. Wenzel RP, editor, prevention and control of nosocomial infections. Baltimore 1993
- van Bergen et al. Chlamydia Screening 2008-2010: resultaten, conclusies en aanbevelingen. JEAM December 2010
- Trendmatige ontwikkelingen op de SOA-poliklinieken. Epidemiologisch Bulletin, Tijdschrift voor Volksgezondheid en Onderzoek in Den Haag 2003; 38 (1): 2-7.
- H.J. Vriend F.D.H. Koedijk, I.V.F van den Broek, M.G. van Veen, E.L.M. op de Coul, A.I. van Sighem, R.A. Verheij, M.A.B. van der Sande RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en milieu) Jaarrapportage 2009.
- Soa jaarcijfers GGD-soa poliklinieken 2008
- Richtlijn SOA Diagnostiek en therapie. Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie 1997 van de. Uitgegeven mede onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie en Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologen samenwerking met de Stichting SOA-bestrijding Tweede editie
- Karimi, A. et al. Chlamydia trachomatis-infecties, Epidemiology, diagnostics and treatment of urogenital Chlamydia trachomatis infections. Tijdschrift voor Infectieziekten; v o l . 5 n r . 6 – 2010
- NHG-Standaard 'Pelvic inflammatory disease' (Gebu 2006 (mrt); 40: 38-39.
- Laar M. Soa nemen opnieuw toe, voorlopige cijfers 2004. Soa Aids Magazine (Online) 2005, 2 blz. 28
- Jaarrapportage 2009 wet afbreking zwangerschap; inspectie gezondheidszorg; 11-02-2010; p21, 48
- Sawaya. USA Sawaya obstet Gynaecol 1996 87.884-90

Stray-Pedersen Larsson PG, Platz-Christensen JJ, Dalaker K, Eriksson K, Fåhræus L, Irminger K, Jerve F, Stray-Pedersen B, Wölner-Hanssen P. 1991

Penney GC, Grimshaw JM, Ramsay CR, Walker AE, MacLennan G, Stearns SC, McKenzie L, Glasier A. *BJOG*. 2004 Jul;111(7):726-33. PMID: 15198764

Miller *BJOG* 2004.111.982-8

Crowley oktober 1996- december 1998 Crowley T, Low N, Turner A, Harvey I, Bidgood K, Horner P.

Blackwell AL, Emery SJ, Thomas PD, Wareham K. *Int J STD AIDS*. 1999 Aug;10(8):508-13. PMID: 10471099

Miller L, Thomas K, Hughes PH, et al. Randomised treatment trial of bacterial vaginosis to prevent post-abortion complication. *BJOG* 2004; 111: 982-8. 37)

Mary N, Mahmood TA. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2010 Aug;24(4):539-49. Epub 2010 Jun 12. Review.

van Bergen et al, Chlamydia Screening 2008-2010: resultaten, conclusies en aanbevelingen ; JEAM. December 2010

Lichtenberg ES, Shott S. A randomized clinical trial of prophylaxis for vacuum abortion: 3 versus 7 days of doxycycline. *Ostet Gynecol* 2003; 101: 726-31. 36

Pitsouni E, Iavazzo C, Athanasiou S, Falagas ME. Single-dose azithromycin versus erythromycin or amoxicillin for Chlamydia trachomatis infection during pregnancy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:213-21)

RCOG richtlijnen Management of acute pelvic inflammatory disease. Green-top Guideline No. 32; November 2008

Martens MG, Gordon S, Yarborough DR, Faro S, Binder D, Berkeley A. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. *Southern Med J* 1993;86:604–10.

Walker CK, Kahn JG, Washington AE, Peterson HB, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993;168:969–78.

Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP. Microbial etiology of urban emergency department acute salpingitis: treatment with ofloxacin. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:653–60.

Peipert JF, Sweet RL, Walker CK, Kahn J, Rielly-Gauvin K. Evaluation of ofloxacin in the treatment of laparoscopically documented acute pelvic inflammatory disease (salpingitis). *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:138–44.

Richtlijnen farmcotheapeutisch kompas; Tractus genitalis femininus / Middelen bij vaginale aandoeningen) jaartal 2010; 6; 767.

Grimes DA, Schulz KF. Prophylactic antibiotics for intrauterine device insertion: a metaanalysis of the randomized controlled trials. *Contraception* 1999;60:57-63.

prophylactic antibiotics for intrauterine device insertion (Review) 15 Copyright © 2010 De Cochrane Collaboration. Geplaatst door John Wiley & Sons, Ltd ;BIJDRAGEN VAN AUTEURS
Grimes D en K Schulz ;L Lopez herzien van de zoekresultaten in 2007 en 2009

Richtlijnen endocarditis profylaxe; van der Meer Hartstichting

Michael F. Greene, M.D. 12-2005 new england journal of medicine 353;22hristin-Maitre S, Bouchard P, Spitz IM. Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* 2000;342:946-56.

Clostridium sordellii toxic shock syndrome after medical abortion with mifepristone and intravaginal misoprostol — United States and Canada, 2001–2005. *MMWR Morb Mortal; Wkly Rep* 2005;54:724.

Mary Fjerstad; 2009 / Fjerstad N *ebg J Med*; 2009 361(2).145-51

Planned Parenthood 2005. http://www.lifeissues.org/pp/report_05-06.pdf.

Dekker JH. Afdeling huisartsgeneeskunde UMCG. Vaginale aandoeningen: candidiasis, bacteriele vaginose en trichomoniasis; juli 2011 Seksoa.

Dekker JH, Boeke AJP, Gercama AJ, Kardolus GJ, Boukes FS. NHG-standaard Fluor vaginalis. Huiarts en Wetenschap. 2005;48:459-466

Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbiological and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983; 74:14-22

Oduyebo OO,Anorlu RI,Ogunsola FT.The effects of antimicrobial therapy on bacreriel vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst. Rev. 2009 ;3 : CD006055

Hoofdstuk 5 Echoscopie

Uitgangsvraag

Wanneer dient echoscopie toegepast te worden bij een zwangerschapsafbreking?

Inleiding

Tot de introductie van de echoscopie werd de diagnose zwangerschap en de bepaling van de zwangerschapsduur alleen gesteld op basis van anamnese en een bimanueel inwendig onderzoek, eventueel aangevuld met een zwangerschapstest.

In de tachtiger jaren werd de echoapparatuur voornamelijk gebruikt om de zwangerschapsduur vast te stellen. Door de sterk verbeterde techniek van de apparatuur kunnen afwijkingen zoals myomen, missed abortion, mola-zwangerschappen en EUG's al voor de behandeling gediagnostiseerd worden. Door de toepassing van echoscopie tijdens de ingreep is het instrumentarium vaak goed te visualiseren, waardoor het risico op met name perforaties, fausse routes en abortus incompletus wellicht verminderd is. Ook bij de nacontrole wordt de echoscopie wel gebruikt.

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) meent dat echoscopie geen essentieel vereiste is bij een zwangerschapsafbreking maar dat er wel de mogelijkheid moet zijn om in bepaalde gevallen een echo te maken (McGalliard en Gaudoin, 2004). Door ons wordt getracht op basis van de literatuur evidence-based uitspraken te doen over de plaats van de echoscopie bij abortus arte provocatus.

In de search in Pubmed zijn drie systematic reviews gevonden die geen van alle geschikt waren omdat ze niet over zwangerschapsafbreking gingen. Van de 124 overige gevonden artikelen in Pubmed was de meerderheid niet geschikt voor onze vraagstelling. Uiteindelijk resulteerde de search in één RCT en 25 observationele en vergelijkende studies over de toepassing van echoscopie bij abortus. In februari 2010 volgden nog twee artikelen.

Om de vraag te beantwoorden is een aantal deelvragen opgesteld. Deze worden in onderliggende tekst beantwoord.

Stellen van de diagnose

Uitgangsvraag

Wat is het doel van echoscopie bij het stellen van de diagnose zwangerschap?

Samenvatting van de literatuur

Fakih et al. (1986) vonden door preoperatieve abdominale echoscopie bij 120 vrouwen vijf maal een missed abortion, één maal een gemelli-zwangerschap en één maal een ectopische zwangerschap.

Echoscopie is volgens de auteurs essentieel voor het stellen van de diagnose abnormale zwangerschap (missed abortion, gemelli, ectopische zwangerschap, extra-uterine graviditeit).

Fiala et al. (2003) vergeleken in een prospectief onderzoek bij 217 vrouwen de waarde van echoscopie met die van hCG-bepaling voor en na medicamenteuze zwangerschapsafbreking. Met echoscopie vonden de auteurs geen vruchtzak bij 6 vrouwen (2,7%), wel een vruchtzak maar geen dooierzak bij 44 vrouwen (20,3%), een vruchtzak en een dooierzak, maar geen foetus of een CRL < 2 mm bij 105 vrouwen (48,4%) en een CRL > 2 mm bij 62 vrouwen (28,6%). De auteurs stellen dat echoscopie voor het vaststellen van een zwangerschap niet betrouwbaar is indien er nog geen dooierzak zichtbaar is, hetgeen in hun serie in 50 gevallen (23%) het geval was. Met serum-hCG bepaling kon altijd de zwangerschap aangetoond worden maar was het niet mogelijk de zwangerschapsduur te bepalen.

Uit het retrospectieve onderzoek van Jarallah en Geisson (1985) bij 753 vrouwen bleken er na abdominale echoscopie 19 (2,5%) vrouwen niet zwanger te zijn; bij 52 vrouwen (6,9%) was er een niet-vitale zwangerschap en bij 11 vrouwen was er een meerling-zwangerschap. Incidentele bevindingen, zoals ovarium-cysten, myomen, iud's e.d. werden bij 27 (3,6%) vrouwen gevonden. In het prospectieve onderzoek van McGalliard en Gaudoin (2003) bij 283 vrouwen bleken er na echoscopie en na zwangerschapstest er vier vrouwen (1%) niet zwanger. Er waren 259 doorgaande eenling zwangerschappen (92%), 3 doorgaande meerling zwangerschappen (1%) en 17 missed abortions (6%).

Sinha et al. (2004) vonden in hun retrospectieve onderzoek bij 140 vrouwen dankzij vaginale echoscopie dat er bij 15 vrouwen sprake bleek te zijn van een missed abortion. Daarnaast werden twee gemelli zwangerschappen, één ectopische zwangerschap, één mola en één uterus bicornus gezien.

Conclusies

Niveau 3	Uit de onderzoeken blijkt dat anamnese en lichamelijk onderzoek alleen onvoldoende zijn om afwijkende zwangerschappen vast te stellen. Realtime echoscopie bij
-----------------	--

	zwangerschapsafbrekingen is essentieel voor het stellen van de diagnose meerling zwangerschap en abnormale zwangerschap.
C	<i>Jarallah en Geirsson 1985, Fakih et al. 1986, McGaliard en Gaudoin 2003, Sinha et al. 2004</i>

Overwegingen

Jarallah en Geirsson (1985) wijzen op het feit dat 9,4% van de voor een zwangerschapsafbreking verwezen vrouwen of niet zwanger waren of geen vitale zwangerschap hadden. Een correcte diagnose bespaart deze vrouwen het stigma een zwangerschapsafbreking te hebben ondergaan. Terzijde moet er op gewezen worden dat een eenvoudige zwangerschapstest in ieder geval de niet-zwangeren uit kan sluiten.

Aanbevelingen

Bij zwangerschapsafbrekingen dient een echoscopie uitgevoerd te worden voor het stellen van de diagnose meerlingzwangerschap en (abnormale) zwangerschap.

Bepaling van de zwangerschapsduur

Uitgangsvraag

Wat is de rol van echoscopie bij de bepaling van de zwangerschapsduur?

Samenvatting van de literatuur

Blanchard et al. (2007) verrichtten een prospectief vergelijkend onderzoek naar de waarde van de opgegeven LMP, de klinische bevindingen (groter of kleiner dan 8 weken LMP) en de echoscopische resultaten bij 673 vrouwen. De schatting van de vrouwen (LMP) bleek gemiddeld 19 dagen lager te liggen dan de echoscopische bevindingen en die van de artsen (LMP en inwendig onderzoek) een tot twee dagen lager. In een prospectief onderzoek bij 120 vrouwen, die een eerste trimester zwangerschapsafbreking wilden laten uitvoeren, vergeleken Fakih et al. (1986) de zwangerschapsduur bepaald door preoperatieve echoscopie met de opgegeven amenorroeduur en de bevindingen van inwendig onderzoek. Bij de vergelijking van abdominale echoscopie met het inwendig onderzoek was er in 81% een verschil van minder dan een week; in 13% was er een verschil van een tot twee weken en in 6% van meer dan twee weken. Bij de vrouwen bij wie een verschil van meer dan 2 weken bestond tussen de echoscopiebevinding en het inwendig onderzoek waren er twee heel jonge, moeilijk te onderzoeken primigravidae, twee missed abortions, één grande multipara, één uterus myomatosus en één obesitas. De auteurs concluderen dat er een goede overall correlatie bestaat tussen beide methoden. De correlatie tussen echoscopie en de opgegeven amenorroeduur was niet zo goed: in 15% was er een discrepantie van meer dan 2 weken.

In de VS vormen de extra kosten van echoscopie voor en na medicamenteuze zwangerschapsafbreking een barrière voor verdere acceptatie van deze methode. Fielding et al. (2002) vergeleken daarom in een prospectief multicenter (15 centra) onderzoek bij 1.016 vrouwen, die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen bij een zwangerschapsduur van 63 dagen amenorroe of minder, de uitkomsten van anamnese en inwendig onderzoek met echoscopiebevindingen. Ervaren klinici dateerden de zwangerschapsduur na inwendig onderzoek in 87% van de gevallen correct (< 63 dagen) en in slechts 1% van de gevallen hadden zij de zwangerschapsduur onderschat. Van de onderzoeksgroep werd bij 9% van de vrouwen de zwangerschapsduur geschat op >63 dagen terwijl dit slechts bij 3% daadwerkelijk het geval was. De auteurs concluderen dat medicamenteuze zwangerschapsafbreking veilig uitgevoerd kan worden zonder echoscopie. Goldstein et al. (1988) verrichtten een prospectief onderzoek bij 250 vrouwen, die een eerste trimester zwangerschapsafbreking wilden ondergaan. Alle vrouwen hadden een opgegeven amenorroeduur van twaalf weken of minder en een positieve zwangerschapstest. Bij vier vrouwen bleek na abdominale echoscopie de zwangerschap verder gevorderd dan twaalf weken.

Jarallah en Geirsson (1985) verrichtten een retrospectief onderzoek bij 753 vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergingen. Bij alle vrouwen werd een abdominale echoscopie uitgevoerd. Slechts 73% van de vrouwen kon een datum aangeven op basis waarvan de amenorroeduur kon worden vastgesteld. Van deze vrouwen bleek de amenorroeduur in 62% van de gevallen overeen te komen met de echoscopiebevindingen; 22% was verder en 16% minder ver dan berekend.

McGalliard en Gaudoin (2003) deden een prospectief onderzoek bij 283 vrouwen. Er werd bij alle vrouwen een vaginale echoscopie gedaan en een abdominale echoscopie indien bij abdominale palpatie de uterus veel groter was dan overeenkwam met de berekende amenorroeduur. De zwangerschapsafbreking in het eerste trimester chirurgisch en in het tweede trimester medicamenteus. Van de 262 vrouwen met een normale zwangerschap konden er 25 zich niet de datum van de laatste menstruatie herinneren. Van de vrouwen die het wel wisten was bij 90 (38%) in vergelijking met de echoscopie een afwijking van een week of meer (bij 35 vrouwen was de zwangerschap verder dan de amenorroeduur veronderstelde en bij 55 minder).

Sinha et al. (2004) vonden in een retrospectief onderzoek bij 140 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking bij een amenorroe van minder dan 63 dagen ondergingen dat bij 27 vrouwen sprake was van een discrepantie tussen de opgegeven datum van de laatste menstruatie en de uitkomsten van vaginale echoscopie. De auteurs concluderen dat vaginale echoscopie een essentieel onderdeel dient te zijn van het onderzoek bij alle vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking willen.

Conclusies

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat er een goede correlatie bestaat tussen de gegevens verkregen uit de opgegeven datum van de laatste menstruatie samen met een inwendig onderzoek door ervaren clinici en de echoscopiebevindingen bij jonge zwangerschappen. <i>B Fielding et al. 2002</i> <i>C Fakih et al. 1986; Blanchard et al. 2007</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat er geen goede correlatie bestaat tussen de opgegeven amenorroeduur alleen en de echoscopiebevindingen. <i>C Jarallah en Geisson 1985; Fakih et al. 1986; Goldstein et al. 1988; McGalliard en Gaudoin 2003; Sinha et al. 2004; Blanchard et al. 2007</i>

Overwegingen

De bepaling van de zwangerschapsduur is bij een zwangerschapsafbreking van belang om de juiste methode te kiezen. De kans op een doorgaande zwangerschap bij de medicamenteuze zwangerschapsafbreking met mifepriston en misoprostol neemt toe bij een zwangerschapsduur van meer dan 49 dagen amenorroe. De te gebruiken techniek bij een eerste trimester abortus is anders dan bij een tweede trimesterzwangerschapsafbreking. Verder kan een zo exact mogelijke bepaling van de zwangerschapsduur voor het kiezen voor zwangerschapsafbreking door de vrouw van belang zijn (ongewenste verwekker, te ver gevorderd e.d.).

De waarde van de subjectieve zwangerschapsverschijnselen is voor de bepaling van de zwangerschapsduur gering (Robinson en Barber, 1977). Een regelmatige cyclus van 28 dagen, het uitgangspunt voor LMP, heeft slechts 15% van de vrouwen. Dat er geen goede correlatie bestaat tussen amenorroeduur en echoscopiebevindingen verbaast ons dus niet. Dat deze gegevens samen met het inwendig onderzoek een goede correlatie geven met de echoscopiebevindingen heeft ongetwijfeld te maken met de ervaring van de artsen en de afwezigheid of het niet direct beschikbaar zijn van echoapparatuur. Het onderzoek van Fakih et al. (1986) vond weliswaar plaats 25 jaar na de introductie van echoapparatuur, maar het gebruik ervan bij een zwangerschapsafbreking was nog bijzonder. Dezelfde opmerkingen kunnen gemaakt worden over het toch recente onderzoek van Fielding et al. (2002). In VS beschikken verstrekkers van medicamenteuze zwangerschapsafbreking vaak niet over echoapparatuur en moeten dus wel kunnen toucheren. De Nederlandse abortusklinieken beschikken over echoapparatuur en gebruiken deze om de zwangerschapsduur vast te stellen. Het inwendig onderzoek wordt meer en meer nagelaten. Het ligt dan ook de hand te veronderstellen dat, indien het onderzoek van Fakih et al. vandaag hier herhaald zou worden, de discrepantie tussen de bevindingen van de echoscopie en het inwendig onderzoek veel groter zullen zijn. Fielding et al. (2002) concluderen dat medicamenteuze zwangerschapsafbreking veilig uitgevoerd kan worden zonder echoscopie. De werkgroep is het niet eens met deze conclusie en vindt dat bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking in de Nederlandse situatie altijd een echo moet worden uitgevoerd, aangezien de echoscopie overal voorhanden is en bijdraagt aan de keuze van behandeling.

De tabellen die bij de echoscopische bepaling van de zwangerschapsduur gebruikt worden zijn gebaseerd op een bekende conceptiedatum (IVF) en daardoor is echoscopie de gouden standaard voor de bepaling van de zwangerschapsduur. In een review stellen Paul et al. (2000) dat vaginale echoscopie een vroege zwangerschap ongeveer een week eerder detecteert dan abdominale en exacter is (foutenmarge van ± 3 dagen versus ± 1 week).

Op 4 juni 2010 keurde de NVOG de richtlijn 'Datering van de zwangerschap, versie 1.0' goed. In deze richtlijn wordt vastgelegd dat het echobeeld voortaan maatgevend is om de zwangerschapsduur te bepalen. Voor de maten is gebruik gemaakt van het onderzoek van Verburg et al. (2008). In dit

artikel wordt voor een bepaalde maat zoals CRL, BPD, HC, femurlengte en TCD de mediaan en het 5^e en 95^e percentiel vastgesteld. Zo is bijvoorbeeld bij een CRL van 20 mm de mediaan 9+0 amenorroe met als 5^e percentiel 8+2 en als 95^e percentiel 9+5. Wij verwijzen naar deze richtlijn en het artikel voor nadere informatie.

Aanbeveling

De zwangerschapsduur dient altijd echoscopisch bepaald en gedocumenteerd te worden. Daarbij wordt tevens vastgesteld of het een vitale intra-uterine zwangerschap is in een normale uterus.

Instrumentele zwangerschapsafbreking

Uitgangsvraag

Wat is de rol van echoscopie tijdens een instrumentele zwangerschapsafbreking?

Samenvatting van de literatuur

Acharya et al. (2004) vergeleek in een gerandomiseerd onderzoek 115 vrouwen bij wie tijdens een zuigcurettage in het eerste trimester abdominale echoscopie verricht werd met 115 vrouwen bij wie dit niet gebeurde. Preoperatief werd 1 mg gemoprost gegeven bij een LMP > 11 weken, dilatatie werd verricht tot een maat overeenkomend met de zwangerschapsduur en tenslotte werd er scherp nagecuretteerd. In de groep zonder echoscopie was het complicatiecijfer 15,9% en in de groep met echoscopie 3,7%. Er waren geen statistische verschillen tussen beide groepen inzake complicaties tijdens de ingreep maar wel bij de directe postoperatieve complicaties. Infectie trad op bij 7,5% van de gevallen in de niet-echoscopie groep en in 1,9% van de gevallen bij de echoscopie-groep. Voor nacuretteren in verband met resten waren de cijfers respectievelijk 4,7% en 0%. Met betrekking tot de infecties melden de auteurs dat dit waarschijnlijk samenhangt met het selectief voorschrijven van antibiotica. Daarnaast had het gebruik van echoscopie een significant gunstig effect op de voor de ingreep benodigde tijd door het nalaten van het scherp nacuretteren, de convalescentietijd en het bloedverlies (eveneens door het nalaten van het scherp nacuretteren).

Darney en Sweet (1989) vergeleken in een retrospectief onderzoek 353 vrouwen die een tweede trimester zwangerschapsafbreking (D&E) ondergingen zonder peroperatieve echocontrole met 457 vrouwen met een peroperatieve abdominale echocontrole. In de eerste groep had een kwart een zwangerschap van 20 weken amenorroe of meer en in de tweede een derde. Ondanks dit verschil was het perforatierisico 1,4 versus 0,2%.

Fakih et al. (1986) verrichtten in eerder genoemd onderzoek bij 120 vrouwen direct postabortum abdominale echoscopie. Bij zes gevallen was er sprake van een beeld verdacht voor incomplete abortus, hetgeen door verdere curettage bevestigd werd. Het gebruik van echoscopie direct na de ingreep voorkomt het voortbestaan van incomplete abortus.

Helm et al. (1986) voerden een prospectief onderzoek uit bij 50 vrouwen die een instrumentele zwangerschapsafbreking ondergingen in het eerste of tweede trimester naar de waarde van echoscopie direct aansluitend aan de ingreep. Van de 39 eerste trimester zwangerschappen waren 15 echoscopisch niet leeg (33%); bij twee gevallen bleek dit onterecht. Van de zeven tweede trimester zwangerschappen was het cavum in vier gevallen niet leeg (twee maal een foetaal caput). De auteurs concluderen dat echoscopie tijdens en direct na tweede trimester zwangerschapsafbreking met D&E

de identificatie van achtergebleven foetaal weefsel vereenvoudigt en de verwijdering ervan makkelijker maakt.

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat de toepassing van abdominale echoscopie tijdens én direct na eerste en tweede trimester zwangerschapsafbreking (zuigcurettage) de identificatie van zwangerschapsresten makkelijker maakt en nacuretteren overbodig maakt. A2 <i>Acharya et al. 2004</i> C <i>Fakih et al. 1986</i>
Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat de toepassing van abdominale echoscopie tijdens tweede trimester zwangerschapsafbreking (D&E) de identificatie van foetaal weefsel en de verwijdering ervan makkelijker maakt. C <i>Helm et al. 1986</i>
Niveau 3	Het is waarschijnlijk dat de toepassing van abdominale echoscopie tijdens tweede trimester zwangerschapsafbreking (D&E) het perforatierisico vermindert. B <i>Darney en Sweet 1989</i>

Overwegingen

De incidentie van resten van chorionvlokken of van trofoblast na een eerste trimester zwangerschapsafbreking wordt geschat op minder dan 5% (Grimes en Gates, 1979) en na een tweede trimester ingreep met D&E op 0,3-0,9% (Grimes et al. 1977). Deze cijfers zijn uitsluitend gebaseerd op de noodzaak om in tweede instantie het cavum uteri nogmaals te exploreren. Het is niet uitgesloten dat achtergebleven weefsel vaak geen aanleiding geeft tot complicaties en spontaan per vaginam wordt uitgestoten. Bij het onderzoek van Helm et al. (1986) zijn de nodige vraagtekens met betrekking tot de kwaliteit van het medisch handelen te plaatsen. Het missen van het foetale caput is een kwestie van niet opletten. Eén en ander laat de conclusie van Helm et al. (1986) - dat echoscopie tijdens en direct na tweede trimester zwangerschapsafbreking met D&E de identificatie van achtergebleven foetaal weefsel vereenvoudigt en de verwijdering ervan makkelijker maakt - onverlet. Het is voor de patiënt niet prettig om steeds met de transducer in haar buik gedrukt te worden en dat is zeker ook niet nodig bij de meeste behandelingen. Bij een heel vroege zwangerschap is een echo aan het begin en het einde van de behandeling meestal voldoende.

In de geselecteerde literatuur wordt de abdominale echoscopie gebruikt maar de werkgroep is van mening dat vaginale echoscopie de voorkeur heeft. Echter voor veel vrouwen is een vaginale

echoscopie belastend omdat zij vaak seksueel getraumatiseerd zijn; de voorgenomen zwangerschapsafbreking is al confronterend genoeg. Daarom wordt vaak begonnen met een abdominale echoscopie. Als grotere nauwkeurigheid vereist is, is een vaginale echoscopie aangewezen. De werkgroep meent dat naast een echoscopie inspectie van het curettement noodzakelijk is.

Aanbevelingen

Echoscopie wordt tijdens het eerste en tweede trimester aanbevolen.

Bij lastige ingrepen (zoals liggingsafwijkingen, congenitale afwijkingen, pathologie) en bij een instrumentele abortus in het tweede trimester dient abdominale echoscopie gebruikt te worden.

Macroscopische inspectie van het curettement dient uitgevoerd te worden.

Na instrumentele zwangerschapsafbreking

Uitgangsvraag

Wat is de rol van echoscopie na een instrumentele zwangerschapsafbreking?

Samenvatting van de literatuur

Bar-Hava et al. (2001) deden een prospectief onderzoek bij 74 vrouwen naar het “normale” echobeeld na zwangerschapsafbreking. Van de vrouwen hadden 57 een zwangerschapsafbreking ondergaan bij 8-12 weken amenorroe; 10 een behandeling na incomplete spontane abortus (8-12 weken amenorroe) en 7 na een missed abortion (6-12 weken amenorroe). In 60 gevallen was er sprake van een zuigcurettage, in 14 gevallen van D&E. Vaginale echoscopie werd verricht na 24 uur bij 26 vrouwen, na 48 uur bij 10 vrouwen, op dag drie of vier bij 18 vrouwen en op dag vijf of zes bij 20 vrouwen. De echobevindingen werden verdeeld in drie groepen: A een dunne reguliere midline < 7 mm (N=17), B een dikke midline 7-19 mm (N=37) en C een midline > 20 mm of irregulaire echogeniteit (N=20). De midline bij vrouwen die binnen 48 uur onderzocht werden was dikker en meer irregulier dan vrouwen die later onderzocht werden. Er werd geen correlatie gevonden met klinische parameters of wijze van behandeling en de bevindingen waren niet anders bij vrouwen met klachten dan bij vrouwen zonder klachten. De meest opvallende bevinding was dat het cavum uteri in de eerste dagen na een eerste trimester zwangerschapsafbreking zelden leeg was en dat bij 57 vrouwen (77%) matige tot grote hoeveelheden intrauterien materiaal van wisselende echogeniteit werd gevonden. Zij concluderen dat de aanwezigheid van dik heterogeen materiaal een acceptabele en te verwachten bevinding is na een eerste trimester zwangerschapsafbreking en dat dit niet betekent dat er direct een recurettage moet volgen.

Fakih et al. (1986) verrichtten in eerder genoemd onderzoek bij 120 vrouwen direct postabortum abdominale echoscopie. Bij zes gevallen was sprake van een beeld verdacht voor incomplete abortus, hetgeen door verdere curettage bevestigd werd. Het gebruik van echoscopie direct na de ingreep voorkomt het voortbestaan van incomplete abortus.

Haddad et al. (1992) vonden in een onderzoek bij 21 vrouwen die een eerste trimester zuigcurettage ondergingen 4-6 uur postoperatief bij 19 van de 21 vrouwen een elliptische zakvormige structuur (echogene rand en hypoechogene inhoud), de zogenaamde pseudo vruchtzak; de andere twee vrouwen hadden een beeld behorend bij een leeg cavum uteri. Na drie dagen werd deze structuur, zij het duidelijk kleiner, nog gevonden bij acht vrouwen en op dag vijf was er bij alle vrouwen een leeg cavum.

Helm et al. (1986) deden een prospectief onderzoek bij 50 vrouwen naar de waarde van abdominale echoscopie direct na de ingreep. Van de 39 eerste trimester zwangerschappen waren er 15 echoscopisch niet leeg (33%); in twee gevallen bleek dit onterecht.

Een prospectief onderzoek van Marengo et al. (1988) bij 144 vrouwen die een instrumentele zwangerschapsafbreking ondergingen in het eerste trimester had tot doel meer inzicht te krijgen in het echobeeld vlak na de zwangerschapsafbreking om onnodige recurettage te voorkomen. Er werd een vaginale echoscopie uitgevoerd 8-36 uur na de zwangerschapsafbreking. Bij 84 vrouwen was er een streepvormig endometrium bij de overige zestig was dit incompleet of was er een niet homogeen beeld. Slechts bij twee van deze zestig vrouwen bleek er sprake te zijn van abortus incompletus. Er werd acht maal een pseudo-vruchtzak gezien. De auteurs relativeren het belang van echoscopie 8-36 uur postabortum.

Maslovitz et al. (2004) deden een vergelijkend retrospectief onderzoek bij 69 vrouwen die gemiddeld binnen 14 dagen (range 6-43 dagen) een recurettage hadden ondergaan op verdenking van resten na een instrumentele eerste of tweede trimesterzwangerschapsafbreking. Bij 59% van de vrouwen werd er histopathologisch geen trofoblastweefsel gevonden.

McEwing et al. (2007) beschreven in een prospectief onderzoek de echoscopische bevindingen bij 38 vrouwen zonder klachten na eerste trimester zwangerschapsafbreking en vergeleken dit beeld met dat van 105 vrouwen met klachten die wezen op achtergebleven weefsel. Bepaald werden: dikte van het endometrium; onregelmatigheden van het cavum; de echogeniciteit van de inhoud van het cavum en kleuren Doppler flow. Zij concluderen dat er een slechte relatie bestaat tussen echoscopische bevindingen en symptomen en tussen echoscopische bevindingen en symptomen met histologische bevindingen.

Mikkelsen en Fielding (1994) deden een prospectief onderzoek bij 117 vrouwen die een eerste trimester zuigcurettage ondergingen naar de waarde van abdominale echoscopie direct na de behandeling. Recurettage werd binnen vier weken verricht bij vijf vrouwen vanwege pijn en bloedverlies. Slechts bij drie vrouwen bleek er sprake te zijn van achtergebleven weefsel. Opgemerkt wordt dat het gebruik van echoscopie in aansluiting op de behandeling geen reductie van het aantal gevallen met achtergebleven weefsel oplevert en daarom niet aanbevolen wordt.

In het prospectieve onderzoek van Stone en Elder (1974) bij 105 vrouwen die een eerste trimester zuigcurettage ondergingen werd binnen 24 uur abdominale echoscopie verricht en bij 33 vrouwen werd achtergebleven placentaweefsel gevonden. De auteurs concluderen dat er een duidelijke relatie bestaat tussen onmiddellijk optredende complicaties en placentaresten op de echo. Interessanter is de opmerking dat een echoscopisch leeg cavum niet altijd leeg bleek te zijn, zoals het geval was bij twee vrouwen.

Een retrospectief onderzoek van Tribalat et al. (1987) bij 75 vrouwen die een eerste trimester zuigcurettage ondergingen wijst op het gevaar van een onnodige recurettage op basis van het abdominale echobeeld 24 uur na de ingreep. Slechts in 14 gevallen was er streepvormig endometrium, één maal was een doorgaande zwangerschap, twintig maal een klein residu en veertig maal was het beeld een zakvormige structuur met hypoechogene inhoud (pseudo vruchtzak).

Conclusies

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat de aanwezigheid van een pseudo vruchtzak 4-6 uur postoperatief of de aanwezigheid van dik heterogeen materiaal de eerste dagen na de behandeling een acceptabele en te verwachten bevinding is na een eerste trimester zwangerschapsafbreking, met name in de eerste twee dagen na de behandeling. Dit betekent niet dat er direct een recurettage moet volgen. <i>B Tribalat et al. 1987, Bar-Hava et al. 2001, McEwing et al. 2007</i> <i>C Marengo et al. 1988, Haddad et al. 1992</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat het gebruik van abdominale echoscopie direct of kort na de behandeling kan leiden tot onnodige recurettages of tot de onjuiste conclusie dat het cavum leeg is. <i>C Stone en Elder 1974, Helm et al. 1986, Tribalat et al. 1987, Marengo et al. 1988, Mikkelsen en Fielding 1994, Maslovitz et al. 2004B,</i>

Overwegingen

De werkgroep acht het echter verstandig om aan het eind van de behandeling wel een echoscopie te doen. Met echoscopie kan men aan het eind van de behandeling controleren of het cavum leeg is. Maar de behandelend arts moet ook met de zuigcurette voelen of de behandeling klaar is en het curettement inspecteren.

Indien erge pijnklachten, teveel bloedverlies of aanhoudende zwangerschapssymptomen optreden in de eerste weken na de zwangerschapsafbreking kan een echoscopie complicaties aantonen.

Aanbevelingen

Het is verstandig om aan het eind van de behandeling een echoscopie te verrichten om eventueel restweefsel uit te sluiten.

Het is verstandig om bij klachten zoals hevige buikpijn of te lang en teveel bloedverlies in de periode na de zwangerschapsafbreking een echoscopie te verrichten.

Indien een vrouw na een zwangerschapsafbreking klachtenvrij is, heeft een echoscopie weinig toegevoegde waarde. Meestal worden er geen afwijkingen gevonden.

Indien de zwangerschapstest na vier weken nog positief is, is het noodzakelijk een echo te maken.

Na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking

Uitgangsvraag

Wat is de rol van echoscopie na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking?

Samenvatting van de literatuur

In de retrospectieve studie van Acharya et al. (2004) bij 645 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen waren er bij 66 vrouwen (10,2%) complicaties. Echoscopisch was de uterus niet leeg bij controle 2-3 weken later bij 98 (15,2%) vrouwen. Hiervan werden 43 vrouwen gecuretteerd. De auteurs concluderen dat routinematige echoscopie bij controle een efficiënte methode is om doorgaande zwangerschappen te identificeren en voor de diagnose complete abortus. Vaginale echoscopie na medicamenteuze zwangerschapsafbreking bij een LMP < 63 dagen is slechts een adjuvans met betrekking tot het wel of niet nacuretteren: het klinische beeld na zwangerschapsafbreking is bepalend.

Creinin (1996) concludeert dat een daling van de serum- β hCG van minder dan 50% 24 uur na toediening van misoprostol een complete abortus onwaarschijnlijk maakt.

Edelman et al. (2004) vonden in een prospectief onderzoek bij 165 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking kregen dat vaginale echoscopie minimaal vier uur na de misoprostol inname een toegevoegde waarde had. Een leeg cavum (in totaal 50 gevallen) voorspelde in 96% bij een amenorroe van <49 dagen dat geen curettage nodig was en hetzelfde in 98% bij een amenorroe <63 dagen. In totaal moest 31 maal een curettage worden uitgevoerd.

In een retrospectieve cohortstudie bij 437 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen bij een amenorroe tot 63 dagen werd na 7-10 dagen de endometriumdikte met vaginale echoscopie gemeten (Cowett et al. 2004). De gemiddelde dikte was $4,1 \pm 1,8$ mm (spreiding 0,67-13,4 mm). Gezien de spreiding is het door meting van de dikte van het endometrium niet mogelijk uitspraken te doen over het succes van de behandeling. Het besluit tot aanvullende behandeling moet, behalve als nog een vruchtzak aanwezig is, gebaseerd worden op het klinische beeld.

Fiala et al. (2003) herhaalden in hun eerder genoemde prospectieve onderzoek bij 217 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen na 6-18 dagen de vaginale echoscopie en de serum- β hCG bepaling. Verificatie met de echo was alleen mogelijk in die gevallen waarin met de initiële echo de aanwezigheid van een intrauteriene graviditeit was vastgesteld (dooierzak of crown-rump lengte). Dit was het geval bij 167 (77%) van de vrouwen: bij 17 van hen (10,2%) kon een complete abortus niet worden aangetoond op dag 7-12 door echoscopie alleen vanwege een

inhomogeen beeld. Het hCG daalde naar een gemiddelde van 3% ten opzichte van de waarde vóór de zwangerschapsafbreking (spreiding 1-44%). De auteurs concluderen dat bij een daling naar 20% of minder van de initiële waarde de voorspellende waarde van succesvolle expulsie 0,995 is. Is de daling minder dan 80% dan is de negatief voorspellende waarde 0,5 en dient verdere evaluatie plaats te vinden. Gezien het feit dat de hCG-bepalingen na 6-18 dagen plaatsvonden moeten deze cijfers voorzichtig geïnterpreteerd worden.

Fielding et al. (2002) constateerden dat bij 1.016 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking kregen er bij de controle in 24 gevallen nog een dooierzak aanwezig was. In zeven gevallen zagen de ervaren clinici na onderzoek geen indicatie voor echoscopie en hadden dus zonder echoscopie deze doorgaande zwangerschappen gemist. De auteurs concluderen dat indien de clinici hCG spiegels bepalen om zo ectopische of doorgaande zwangerschappen te identificeren medicamenteuze zwangerschapsafbreking veilig uitgevoerd kan worden zonder echoscopie.

Machtinger et al. (2005) verrichten een prospectief onderzoek bij 191 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen bij een amenorroe < 49 dagen. Bij 170 vrouwen werd vaginale echoscopie verricht na 10-14 dagen; van deze groep was bij 31 vrouwen verdenking op resten. Van deze 31 vrouwen werden vier gecuretteerd. Vier vrouwen wilden niet meer met het onderzoek meewerken en bij 23 werd na de menstruatie de vaginale echoscopie herhaald. Van deze laatste groep was bij 9 van de 23 vrouwen nog verdenking op resten, hetgeen in 7 gevallen hysteroscopisch bevestigd werd.

Menashe et al. (1995) deden onderzoek bij 20 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen met alleen mifepriston. Het succespercentage was 70%. Vaginale echoscopie, in het bijzonder het staken van de embryonale cardiale activiteit, gaf een goede correlatie met het klinische beeld. Dit in tegenstelling tot bepaling van het serum-βhCG in de eerste zeven dagen; deze had geen voorspellende waarde voor een succesvolle zwangerschapsafbreking.

In de review van Paul et al. (2000) wordt de waarde van de serum-βhCG bepaling en van vaginale echoscopie na medicamenteuze eerste trimester zwangerschapsafbreking besproken. Eliminatie van βhCG wordt gekenmerkt door een snelle initiële daling en vervolgens een geleidelijke daling met ongeveer 50% per twee dagen. In een retrospectieve analyse van vrouwen die deelnamen aan vier medicamenteuze abortus trials komt naar voren dat bij vrouwen met een complete abortus 24 uur na toediening van de misoprostol de gemiddelde daling in de serum-βhCG spiegels $66 \pm 8\%$ bedroeg; bij alle anderen lag de daling op $25 \pm 19\%$. De auteurs menen dat als klinisch verdenking bestaat op een

mislukte zwangerschapsafbreking vaginale echoscopie effectiever is dan herhaalde bepalingen van serum- β hCG.

In een prospectief onderzoek (Rorby et al. 2004) werd bij 871 vrouwen met een amenorroe < 63 dagen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen op dag 8 en dag 15 serum- β hCG gemeten en op dag 15 middels vaginale echoscopie de endometrium-dikte bepaald. In het onderzoek werd de voorspellende waarde van vaginale echoscopie en herhaalde serummeting (β hCG) berekend. De auteurs concluderen dat geen van beide bepalingen bruikbaar zijn als klinische test om late mislukkingen te voorspellen.

Schaff et al. (1995) vonden in een studie met 100 vrouwen met een LMP < 56 dagen die medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen dat de gemiddelde tijd voordat de serum- β hCG verdwenen was 33 dagen bedroeg (spreiding 4-90 dagen).

Tsuchudin et al. (2004) deden een retrospectief onderzoek bij 225 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking (amenorroe < 49 dagen) hadden ondergaan. Bij 40% van de vrouwen bestond na 2 weken echoscopisch (vaginaal) nog verdenking op restmateriaal waaronder ook 50 van de 123 vrouwen met een bevestigde complete abortus. Dit percentage zakte als er langer gewacht werd. Extra misoprostol had op deze uitkomst geen invloed. Een afwachtend beleid lijkt gerechtvaardigd bij echoscopisch restmateriaal of een endometriumdikte < 16 mm.

Conclusies

Niveau 3	Vaginale echoscopie na medicamenteuze zwangerschapsafbreking heeft primair tot doel na te gaan of de vruchtzak verdwenen is. <i>B Fiala et al. 2003</i> <i>C Paul et al. 2000</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat echoscopie na medicamenteuze zwangerschapsafbreking een vaak moeilijk te interpreteren beeld geeft. Het endometrium is vaak dik en soms is sprake een niet homogeen beeld dat lijkt op incomplete abortus. Met echoscopie is het soms niet mogelijk binnen twee weken na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking uitspraken te doen over het succes van de behandeling. <i>C Cowett et al. 2004, Rorby et al. 2004, Tsuchudin et al. 2004, Machtinger et al. 2005</i>

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat het besluit tot aanvullende behandeling na medicamenteuze zwangerschapsafbreking, behalve wanneer er echoscopisch nog een vruchtzak aanwezig is, gebaseerd wordt op het klinische beeld. Een afwachtend beleid bij een echoscopisch niet lege uterus is gerechtvaardigd. B <i>Fiala et al. 2003</i> C <i>Paul et al. 2000, Acharya et al. 2004, Cowett et al. 2004</i>
-----------------	--

Overwegingen

Er bestaat geen consensus over hoe de uitkomst van medicamenteuze zwangerschapsafbreking geverifieerd moet worden. Sommige behandelaren maken gebruik van echoscopie voor en na de behandeling, waarbij de tijdstippen na de behandeling nogal verschillend zijn, andere vertrouwen op serum- β hCG spiegels of gebruiken een minder gevoelige zwangerschapstest (500 IE/ml) bij followup.

Eliminatie van β hCG wordt gekenmerkt door een snelle initiële daling - die bij medicamenteuze zwangerschapsafbreking overigens pas optreedt na toediening van de misoprostol - en vervolgens een geleidelijke daling met ongeveer 50% per twee dagen. Een stijging van het serum- β hCG vergeleken met de initiële waarde wijst op een doorgaande zwangerschap. Verder spreken de beschikbare data elkaar tegen. Creinin (1996) meent dat een daling van minder dan 50% 24 uur na toediening van misoprostol een complete abortus onwaarschijnlijk maakt. Menashe et al. (1995) bepaalden serum- β hCG in de eerste zeven dagen en Rorby et al. (2004) op dag 8 en 15; beiden zijn van mening dat de bepaling geen voorspellende waarde heeft voor een succesvolle zwangerschapsafbreking. Fiala et al. (2003) bepaalden serum- β hCG op dag 6 en 18. Zij zijn van mening dat - onder voorbehoud gezien het tijdstip van de bepalingen - bij een daling naar 20% of minder van de initiële waarde de voorspellende waarde van succesvolle expulsie 0,995 is en bij een daling naar minder dan 20% van initiële waarde nadere evaluatie moet plaatsvinden. Het belang van en het tijdstip van serum- β hCG bepaling blijft voorlopig dus nog even in de lucht hangen.

De bepaling van serum- β hCG voorafgaande aan een instrumentele zwangerschapsafbreking of een medicamenteuze zwangerschapsafbreking levert geen essentiële informatie voor de behandeling. Een dergelijke bepaling levert ook geen informatie over de amenorroeduur. Een stijgende serum- β hCG wijst op de noodzaak van chirurgische interventie maar een doorgaande zwangerschap is ook echoscopisch vast te stellen. Daarnaast is nog het belang van de bepaling bij een ectopische zwangerschap, die buiten dit kader valt.

Het is mogelijk na een week na het starten van de medicamenteuze zwangerschapsafbreking echoscopisch te controleren of de zwangerschap daadwerkelijk is uitgestoten. Dat wil niet zeggen dat de behandeling afgelopen is. Vaak is er nog restweefsel aanwezig en moet de vrouw bij aanhoudend teveel bloedverlies of blijvende zwangerschapssymptomen terugkomen voor echoscopische controle.

De werkgroep meent dat indien er geen zwangerschap echoscopisch is vast te stellen men beter niet een medicamenteuze zwangerschapsafbreking kan starten, maar beter één week kan wachten. Het kan ook een extra-uterine graviditeit zijn. Wil men toch behandelen, dan is het noodzakelijk om op dag 1 en dag 4 een β -hCG-bepaling te doen om te constateren of de zwangerschap is beëindigd.

Aanbevelingen

Het is verstandig om, na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking, bij aanhoudende buikpijn, te lang en overmatig bloedverlies of aanhoudende zwangerschapssymptomen een echoscopie te verrichten.

Het is verstandig om één tot vier weken na een medicamenteuze zwangerschapsafbreking een echoscopie te verrichten, afhankelijk van de zwangerschapsduur.

Referenties

- Acharya G, Morgan H, Paramanantham L, Fernando R. *A randomized controlled trial comparing surgical termination of pregnancy with and without continuous guidance.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114:69-74
- Acharya G, Haugen M, Brathen A, Nilsen I, Maltau JM. *Role of routine ultrasonography in monitoring the outcome of medical abortion in a clinical setting.* Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 390-4
- Bar-Hava I, Aschkenazi S, Orvieto R, Perri T, Shalev J, Dicker D, Ben-Rafael Z, Dekel A. *Spectrum of normal intrauterine cavity sonographic findings after first-trimester abortion.* J Ultrasound Med 2001; 20:1277-81
- Blanchard K, Cooper D, Dickson K et al. *A comparison of women's, provider's and ultrasound assessments of pregnancy duration among termination of pregnancy clients in South Africa.* Int J Gynecol Obstet 2007; 114:569-75
- Cowett AA, Cohen LS, Lichtenberg S, Stika CS. *Ultrasound evaluation of the endometrium after medical termination of pregnancy.* Obstet Gynecol 2004; 103:871-5
- Creinin MD. *Change in serum B-human chorionic gonadotrophin after abortion with methotrexate and misoprostol.* Am J Obstet Gynecol 1996; 174:776-8
- Darney P, Sweet RL. *Routine ultrasonography for second trimester abortion reduces incidence of uterine perforation.* J Ultrasound Med 1989; 8:71-5
- Edelman A, Thomas L, Jensen J. *Transvaginal ultrasound and the success of medical abortion.* Int J Gynecol Obstet 2004; 85:62-3
- Fakih MH, Barnea ER, Yarkoni S, DeCherney AH. *The value of real time ultrasonography in first trimester termination.* Contraception 1986; 33:533-8
- Fiala C, Safar P, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. *Verifying the effectiveness of medical abortion; ultrasound versus hCG testing.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 190-5
- Fielding SL, Schaff EA, Nam B. *Clinicians' perception of sonogram for mifepristone abortion up to 63 days.* Contraception 2002; 66:27-31
- Goldstein SR, Snyder JR, Watson C, Danon M. *Combined sonographic-pathologic surveillance in elective first-trimester termination of pregnancy.* Obstet Gynecol 1988; 71:747-50
- Grimes DA, Cates W. *Complications from legally induced abortion: a review.* Obstetrical Gynecological Survey 1979; 34:177-190
- Grimes DA, Schulz KF, Gates W, Tyler CW. *Mid-trimester abortion by dilatation and evacuation.* N Engl J Med 1977; 296: 1141-5
- Haddad S, Ruach M, Ohel G. *Sonographic demonstration of endometrial fluid collection following termination of pregnancy.* Obstet Gynecol 1992; 5:703-4

- Helm CW, Maxwell DJ, Lilford RJ. *A prospective study of the use of ultrasound in vaginal legal abortion before 20 weeks of pregnancy*. J Obstet Gynaecol 1986; 7:143-5
- Hornstein MD, Osathanondh R, Birnholz JC, Kapnic SJ, Jones TB, Safon LE, Cayea PD, Doubilet PM. *Ultrasound guidance for selected dilatation and evacuation procedures*. J Reprod Med 1986; 31:947-50
- Jarallah Y, Geirsson RT. *Is routine ultrasound before termination of pregnancy worthwhile?* Scott Med J 1985; 30: 232-3
- Machtinger R, Seidman DS, Goldenberg M, Stockheim D, Schiff E, Shulman A. *Transvaginal ultrasound and operative hysteroscopy in women undergoing medical termination of pregnancy as a part of routine follow-up*. Fertil Steril 2005; 84: 1536-8
- Marenco M, Sarramon MF, Berrebi A, Bergis A, Kobuch WE. *Le controle echographique en post interruption volontaire de grossesse immediate*. J Gynaecol Obstet Biol Reprod 1988; 17 :51-5
- Markovitch O, Tepper R, Klein Z et al. *Sonographic appearance of pregnancy*. J Clin Ultrasound 2006; 34:278-82
- Maslovitz S, Almog B, Mimouni GS, Jaffa A, Lessing JB, Many A. *Accuracy of diagnosis of retained products of conception after dilatation and evacuation*. J Ultrasound Med 2004; 23: 749-56
- McEwing RL, Anderson NG, Meates JB et al. *Sonographic appearances of the endometrium after termination of pregnancy in asymptomatic versus symptomatic women*. J Ultrasound Med 2009; 28:579-86
- McGalliard C, Gaudoin M. *Routine ultrasound for pregnancy termination requests increases women's choice and reduces inappropriate treatments*. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111:79-82
- Menashe Y, Bider D, Shalev J, Pariente C, Serr DM. *Clinical, hormonal and sonographic predictors of successful RU-486 induced abortions*. Gynecol Obstet Invest 1995; 40:108-12
- Mikkelsen AL, Fielding C. *The value of peroperative ultrasound examination in first trimester legally induced abortion*. Clin Exp Obst Gyn 1994; 3:150-1
- NVOG, *Datering van de zwangerschap, versie 1.0*, 04-10-2010, www.nvog.nl
- Paul N, Schaff E, Nichols M. *The roles of clinical assessment, human gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice*. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: s34-s43
- Robinson ET, Barber, JH. *Early diagnosis of pregnancy in general practice*. J R Coll. Gen Pract 1977; 27:335-8
- Rorbye C, Norgaard M, Nilas L. *Prediction of late failure after medical abortion from serial beta-hCG measurements and ultrasonography*. Human Reprod 2004; 19:85-9
- Schaff EA, Eisinger SH, Franks P, Kim SS. *Combined methotrexate and misoprosotol for early induced abortion*. Arch Fam Med 1995; 4:774-9
- Sinha P, Pradhan A, Chowdhury V. *Value of routine transvaginal ultrasound scan in women requesting early termination of pregnancy*. Obstet Gynecol 2004; 24:426-28
- Stone M, Elder MG. *Evaluation of sonar in the prediction of complications after vaginal termination of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 1974; 120:890-4
- Tribalat S, Ballardur A, Lewin D. *Images echographiques le lendemain d' une interruption volontaire de grossesse*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987 ; 16 :100-1001
- Tschudin S, Zanotelli D, Bitzer j, Holzgreve W. *Erfahrungen mit dem medikamentösen Schwangerschaftsabbruch, insbesondere nachkontrolle, nachbehandlung und nachfolgende Kontrazeption*. Geburtsh Frauenheil 2004; 64:1299-1304
- Verburg B, Steegers E, de Ridder M, Snijders R, Smith E, Hofman A, Moll H, Jaddoe V en Witteman J. *New charts for ultrasound dating of pregnancy and assesment of fetal growth: longitudinal data from a population based cohort study*, Ultrasound Obstet Gynaecol 2008; 31: 388-396

Hoofdstuk 6 Rhesusfactor

Uitgangsvraag

Wanneer dient de rhesusfactor bepaald te worden en wat is de behandeling bij Rh-?

Inleiding

Bij bloedgroepen-antagonisme kan een zwangere door bloedgroep-antigenen van de foetus worden geïmmuniseerd. De immunisatie gebeurt tegen antigenen die de foetus erft van de vader en die bij de moeder niet voorkomen. In geval van rhesus-antagonisme maakt een rhesus-negatieve vrouw tijdens de zwangerschap antilichamen tegen haar rhesus-positieve kind. Meestal gaat het om rhesus D. Ongeveer 85% van de bevolking is rhesus-D positief, het overige deel rhesus-D negatief. Van Went (1963) vond in 4.972 gevallen van zwangerschapsimmunisatie er slechts 70 (1,4%) met andere antistoffen dan anti-Rh(D), terwijl er bij 46 van deze 70 tevens anti-Rh(D) aanwezig was, dus in slechts 24 gevallen (0,48%) was er uitsluitend een andere dan anti-Rh(D) immunisatie. Levine veronderstelde al in 1948 dat de vorming van de antistoffen wordt geïnduceerd door Rh(D) positieve foetale erythrocyten die transplacentair in de moederlijke circulatie geraken. Aan dit verschijnsel heeft men de naam foetomaternale transfusie (FMT) gegeven. Rond de twaalfde week van de embryonale ontwikkeling gaan de cellen van het syncytium in de endotheelbekleding van de vaten over en begint het moederlijk bloed het lacunen-systeem binnen te dringen. Op deze wijze komt de placentaire circulatie tot stand. De pompwerking van het embryonale hart en daarmee de circulatie begint na ongeveer vier weken. Het Rh(D) antigeen is al bij een foetus van 38 dagen aangetoond (Bergstrom c.s. 1967). Of het antigeen dan ook al immunogeen is blijft nog de vraag. Theoretisch brengt op dit moment van de embryonale ontwikkeling een transplacentaire bloeding bij een Rh(D) negatieve vrouw het risico van rhesusimmunisatie met zich mee. De rhesus-subgroep immunisaties (tegen de subgroepen C, c, E en e) en ook de immunisaties tegen andere bloedgroep-antigenen (Kell, Duffy, Lewis e.d.) verlopen niet anders dan de Rh (D) immunisaties, maar de immunisatie-frequentie ligt veel lager.

Bij een eerste FMT van een Rh(D)negatieve moeder en een Rh(D)positieve foetus komt de antistofproductie waarschijnlijk pas langzaam op gang; meestal is deze pas tussen de 3^e en de 6^e maand postpartum aan te tonen. Wanneer eenmaal primaire immunisatie heeft plaatsgevonden (primaire respons) reageert het lichaam op zeer geringe hoeveelheden Rh(D) positief bloed met een snelle toename van antistofproductie (z.g. booster-reactie). Bij een volgende zwangerschap stijgt de antistoftiter betrekkelijk vroeg en kan de moeder haar kind ernstig ziek maken. Dit is de reden dat van iedere zwangere de rhesus-factor bepaald wordt. Er is gezocht in Medline en Embase met gecontroleerde trefwoorden en free text termen naar zwangerschapsbeëindiging (vanaf 1966 in

Medline, vanaf 1980 in Embase tot december 2009). Als gecontroleerd trefwoord is gebruikt explode “Abortion-Induced”/all subheadings. Dit onderwerp is ook met vrije tekstwoorden als pregnancy termination en induced abortion gezocht. Het onderwerp rhesusantagonisme is toegevoegd via de gecontroleerde trefwoorden “Rh-Isoimmunisation”/all subheadings of Immunoglobulins-administration-and -dosage. Het resultaat is ingeperkt tot de talen Engels, Nederlands, Duits en Frans.

Uit de resultaten van de literatuursearch zijn vijf artikelen geselecteerd. Ook beschikten de auteurs van dit onderwerp over artikelen die zij in de loop der jaren over dit onderwerp hadden verzameld. In totaal waren er vijftien artikelen beschikbaar die voldeden aan de criteria op grond waarvan evidencetabellen konden worden gemaakt: kans op foetomaternale transfusie bij zwangerschapsafbreking uitgedrukt in percentage positieve KB-testen en kans op rhesussensibilisatie bij zwangerschapsafbreking in relatie tot methode, amenorroe en profylaxe.

Samenvatting van de literatuur

Factoren, die een rol spelen bij de frequentie van rhesusimmunisatie

De eerste voorwaarde voor immunisatie is rhesusantagonisme (de vrucht kan immers Rh(D) negatief zijn). Van het kaukasische ras is ongeveer 15% Rh(D) negatief, bij het negroïde ras ongeveer 7,5% en bij Aziaten ongeveer 3,5%. Immunisatie blijkt lager te zijn dan men cijfermatig zou mogen verwachten.

Het Rh(D) antigeen komt uitsluitend voor op erythrocyten en rhesusimmunisatie door zwangerschap is dan ook uitsluitend het gevolg van FMT. Voorwaarde is wel een FMT van voldoende grootte. Mollison (1971) schat de minimale hoeveelheid Rh(D) positief bloed waarmee men een Rh(D) negatieve ontvanger kan immuniseren op 0,1-0,25 ml. De immunisatiekans blijkt toe te nemen met de grootte van FMT (Borst-Eilers, 1972). Het maximale immunisatiepercentage wordt bereikt bij bloedingen van 1 ml of meer en ligt op 60-65%. Niet iedere FMT wordt dus gevolgd door immunisatie: het antigeen moet immunogeen vermogen hebben en de moeder moet in staat zijn antistoffen te vormen, hetgeen slechts bij 2/3 van de Rh(D) negatieve vrouwen het geval is. Verder spelen de immunologische hyporeactiviteit tijdens zwangerschap en ABO-incompatibiliteit een rol (Querido 1977).

Aantonen van foetomaternale transfusie

Met de Kleihauer-Betke (KB)-test (Kleihauer, 1957) toont men aan welke erythrocyten in het moederlijk bloed voornamelijk HbF bevatten. HbF erythrocyten behoeven echter niet altijd van foetale herkomst te zijn en niet alle foetale erythrocyten bevatten uitsluitend of voornamelijk HbF (Querido 1977). Met HPCL wordt na lysis van de rode cellen het percentage HbA en HbF gemeten. Bij volwassenen is de verhouding 95/5 en bij een foetus afhankelijk van de leeftijd 5/95 tot 10/90. Het gaat hier om de verhouding binnen elke cel. Met de KB-test is een foetale cel met grote zekerheid

te onderscheiden van een volwassen cel. Daarnaast dient men bij de interpretatie van de KB-test rekening te houden met de aan- of afwezigheid van natuurlijke of verworven antistoffen tegen foetale erythrocyten in het bloed van de moeder in verband met de overlevingsduur van foetale erythrocyten. De technische uitvoering van de test en de telmethoden zijn niet gestandaardiseerd waardoor vergelijkingen van de resultaten van verschillende auteurs bemoeilijkt wordt. Een verhoogd alpha-foetoproteïne gehalte in het moederlijk serum schijnt een gevoeliger en betrouwbaarder indicator te zijn dan de KB-test (Lachman 1977). De KB-test is niet gevoelig genoeg om FMT van $\leq 0,1$ ml aan te tonen. Flowcytometrie is een nieuwe en meer sensitieve methode.

Foetomaternale transfusie bij zwangerschapsafbreking

Jorgensen (1969) onderzocht 227 vrouwen in een prospectief onderzoek op het voorkomen van FMT na zwangerschapsafbreking. Bij allen was de KB-test voor de ingreep negatief. Na spontane abortus werd geen FMT van meer dan 0,1 ml gevonden; na zuigcurettage in één geval (1,2%); na curettage in één geval (6,7%); na saline in vier gevallen (5,9%) en na punctio ovi in drie gevallen (25%).

Leong (1979) onderzochten 75 vrouwen die een zuigcurettage ondergingen bij een zwangerschapsduur tot acht weken amenorroe op de aanwezigheid van foetale erythrocyten met de KB-test 15 minuten pre-operatief en 30 minuten post-operatief. De KB-test was positief pre-operatief in twee gevallen (2,6%) en post-operatief in twaalf gevallen (15,5%). Voor zes weken amenorroe was er noch voor noch na de ingreep een positieve KB-test.

Murray (1970) onderzochten 483 vrouwen op het voorkomen van FMT voor, direct na en enige tijd na spontane en instrumentele abortus. Voor de abortus was in 54 gevallen (11,6%) de KB-test positief. Van de 243 gevallen waarin de zwangerschap werd beëindigd met een zuigcurettage was de zwangerschap op zes gevallen na korter dan 14 weken amenorroe. In de zuigcurettage-groep was in 39 gevallen de KB-test positief voor de ingreep en in 39 gevallen na de ingreep. In de groep met spontane abortus was de KB-test voor de abortus in 21 gevallen positief en na de abortus in 22 gevallen. Op grond van deze gegevens concluderen de auteurs dat het geen verschil maakt of de abortus spontaan dan wel geïnduceerd plaatsvindt.

Queenan (1971) onderzochten 606 vrouwen op het voorkomen van FMT na zwangerschapsafbreking: 404 vrouwen ondergingen een zwangerschapsafbreking met een zuigcurettage (384 vrouwen t/m 12 weken en 20 vrouwen van 13 t/m 16 weken amenorroe) en 202 vrouwen (13 t/m 22 weken amenorroe) met hypertone zoutoplossing. Geen van de vrouwen had voor de behandeling foetale cellen in het bloed. De FMT werd 24 uur na de zwangerschapsafbreking gemeten met de KB-test, waarbij van FMT werd gesproken bij het voorkomen van twee of meer foetale cellen per 50.000 maternale cellen (hetgeen dus overeenkomt met een FMT van 0,2 ml). In de gehele zuigcurettage-groep was FMT in 7,2% aantoonbaar; in de zuigcurettage-groep t/m 12 weken was dit cijfer 6,0%. In de groep met hypertone zoutoplossing was FMT in 20,2% aantoonbaar.

Borst-Eilers (1972) onderzocht bij 72 vrouwen de frequentie van FMT voor en na zwangerschapsafbreking. Bij twaalf vrouwen was geen beoordeling mogelijk. Van de overige 60 ondergingen er 50 een zuigcurettage, 8 een curettage en 2 een sectio parva. In slechts drie gevallen was het aantal HbF-erythrocyten na de ingreep duidelijk hoger dan voor de ingreep (5 tegenover 1; 11 tegenover 2 en 10 tegenover 3). In slechts twee gevallen was er dus een FMT van meer dan 0,1 ml.

Immunisatie en preventie bij zwangerschapsafbreking

Jorgensen (1969) verrichtte een prospectief onderzoek bij 30 Rh(D) negatieve vrouwen bij wie de zwangerschap werd afgebroken. De groep bestond uit 8 primigravidae en 22 multigravidae. Bij één primi- (13%) en twee multigravidae (9%) werden 6-12 maanden later antistoffen aangetoond (overall-percentage 10%). Voor de zwangerschapsafbreking waren bij geen van de vrouwen antistoffen aantoonbaar. De primigravida werd gecuretteerd bij 15 weken amenorroe en de KB-test was na de ingreep positief (FMT >1,5 ml). De twee multigravidae werden gecuretteerd bij 10 en 14 weken amenorroe.

Murray c.s. (1970) verrichtten een prospectief onderzoek bij 23 Rh(D) negatieve multiparae na zwangerschapsafbreking. In drie gevallen werd immunisatie aangetoond. De KB-test na de abortus was negatief.

In het eerder genoemde onderzoek van Queenan (1971) waren 66 vrouwen Rh(D) negatief: 15 kregen anti-D immunoglobuline na de zwangerschapsafbreking; 3 waren al gesensibiliseerd. Van de overige 48 vrouwen was voor de ingreep niemand gesensibiliseerd. Bij controle van 25 vrouwen na vier maanden bleek één multipara, die een zuigcurettage bij negen weken amenorroe onderging en die een negatieve KB-test na de zwangerschapsafbreking had, gesensibiliseerd (antistoffen ontwikkeld).

Murray (1971) deden een vergelijkend prospectief onderzoek bij 96 Rh(D) negatieve vrouwen (48 primigravidae en 48 multigravidae). Zowel voor als na de zwangerschapsafbreking werd de KB-test verricht. Na 6-9 maanden vonden zij antistoffen bij 3 primigravidae en 6 multigravidae. Van deze negen gevallen werd vijf maal antistoffen aangetoond na een zuigcurettage (vier maal in een groep van 27 multiparae en eenmaal in een groep van 27 primiparae), drie maal na saline en eenmaal na hysterotomie.

Murray (1972) onderzochten 177 Rh(D) negatieve vrouwen bij zwangerschapsafbreking. Bij 146 vrouwen werd een KB-test uitgevoerd voor en na de zwangerschapsafbreking. Bij 96 vrouwen werd onderzoek naar sensibilisatie verricht: 44 vrouwen waren <12 weken amenorroe zwanger, 40 > 12 weken en van 12 vrouwen was het onduidelijk. Van de totale groep hadden zeven (6,2%) een positieve KB-test met een FMT van > 0,1 ml. Echter slechts twee van de patiënten (2%) werden gesensibiliseerd bij een zwangerschapsduur van respectievelijk zeven en tien weken. Beide vrouwen hadden een negatieve KB-test postoperatief.

Visscher (1972) deed een prospectief vergelijkend onderzoek bij 57 Rh(D) negatieve vrouwen met Rh(D) positieve echtgenoten na spontane abortus. De zwangerschapsduur bedroeg 8-24 weken amenorroe en na een incomplete abortus werd een curettage verricht. In het dubbelblinde deel van het onderzoek kregen 19 vrouwen 300 ug anti-d en 29 niet. In het vervolgonderzoek bij negen vrouwen kreeg niemand anti(Rh)D immunoglobuline. Bij controle na drie en na zes maanden werden geen antistoffen gevonden. De auteurs menen dat Rh-immunoprofylaxe niet nodig is bij een spontane miskraam <12 weken amenorroe. Een belangrijk argument hierbij is dat men er van uitgaat dat foetale necrose en placentadegeneratie optreedt 4-5 weken voor de spontane abortus.

Goldman (1972) deed onderzoek bij 170 Rh(D) negatieve vrouwen met een spontane of een geïnduceerde zwangerschapsafbreking. In totaal kregen 48 vrouwen (29 in het eerste trimester en 19 vrouwen in het tweede trimester) 200 ug anti-D immunoglobuline en 122 niets. In de behandelde groep trad geen sensibilisatie op. Bij twee niet beschermde vrouwen trad na de spontane abortus sensibilisatie op en dit was bij drie vrouwen die een instrumentele zwangerschapsafbreking ondergingen ook het geval. Volgens de auteurs is de kans op FMT groter bij instrumentele zwangerschapsafbreking dan bij spontane abortus.

Keith (1977) deed onderzoek bij 315 Rh(D) negatieve vrouwen die een eerste trimester zwangerschapsafbreking ondergingen. Zeventien vrouwen kregen 300 ug anti-D immunoglobuline en 298 vrouwen 50 ug. Na zes maanden was bij geen enkele vrouw sensibilisatie opgetreden. In het eerste trimester is 50 ug immunoglobuline voldoende om sensibilisatie te voorkomen.

Bennebroek Gravenhorst (1986) c.s. maten het serum-AFP gehalte bij 103 vrouwen direct voor en na de zwangerschapsafbreking bij zwangerschappen tussen 12 en 19 weken amenorroe. De FMT nam toe met de duur van de zwangerschap en was bij 6-8% van de vrouwen tussen de 1 en 3,5 ml. Het toedienen van 75 ug anti-D immunoglobuline was voldoende om sensibilisatie te voorkomen.

Hensleigh (1977) deed onderzoek bij 187 rhesusnegatieve vrouwen met een zwangerschap van 5-14 weken amenorroe. Bij 27% trad FMT op, gebaseerd op de KB-test. Er werd een indeling gemaakt van drie groepen. Elke groep kreeg een verschillende dosis anti-D immunoglobuline toegediend: respectievelijk 499 ug, 155 ug en 73 ug. Bij geen enkele patiënt trad sensibilisatie op.

Urquhart (1990) vergeleken 20 vrouwen die een medicamenteuze zwangerschapsafbreking ondergingen met 20 vrouwen, die een vacuümaspiratie ondergingen. Leeftijd en zwangerschapsduur waren in beide groepen gelijk. Serum-AFP werd gemeten voor inname van mifepriston en 48 uur later voor inname van misoprostol en 4 uur na inname van misoprostol. Bij de vacuümaspiratie werd serum-AFP gemeten voor toediening van de anesthesie en onmiddellijk postoperatief. In de groep van de medicamenteuze zwangerschapsafbreking werd er bij geen enkele patiënt een stijging van het serum-AFP gevonden tussen de toediening van mifepriston en de toediening van misoprostol. Na de misoprostol-inname steeg de AFP na vier uur met 25% boven de basiswaarde bij drie patiënten (15%). In de vacuümaspiratie-groep werd een stijging van 25% gezien bij twaalf patiënten (60%).

FMT komt dus vaker voor bij een vacuümaspiratie dan bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking. Dat wil niet zeggen dat er ook vaker sensibilisatie optreedt. Volgens de auteurs moeten alle Rh(D) negatieve vrouwen anti-d immunoglobuline toegediend krijgen; bij de medicamenteuze zwangerschapsafbreking op het moment van de misoprostol inname.

Jabara deden literatuuronderzoek vanaf 1964 tot 2003 over rhesusantagonisme en zwangerschapsafbreking. Zij kwamen tot de conclusie dat evidence voor de ondersteuning van het toedienen van anti-d immunoglobuline in het eerste trimester erg dun is, maar dat er toch een theoretische evidence voor de noodzaak tot toediening bestaat.

Mollison (1971) schat dat er tenminste 0,1-0,25 ml foetaal bloed voor sensibilisatie nodig is. Er kan van worden uitgegaan dat 1000 IE (200µg) anti-D positief volbloed (= 10 ml Erythrocytenconcentraat) neutraliseert. 20 ug anti-D immunoglobuline onderdrukt immunogene mogelijkheden van 1 ml bloed, dus 50 ug anti-D immunoglobuline beschermt tegen 2,5 ml bloed, een hoeveelheid die groter is dan het totale bloedvolume in een foetus in het eerste trimester. Deze hoeveelheid werd ook al in 1970 door de WHO vastgesteld. Ook uit het onderzoek van Kiss c.s. (1974), de Working Party (1975) en Keith (1977) komt naar voren dat een dosis van 50 ug anti-D immunoglobuline voldoende is in het eerste trimester. Voor het tweede trimester dient de hoeveelheid tussen de 50 en 200 ug te liggen (WHO 1970, Bennebroek Gravenhorst 1981, Bennebroek Gravenhorst, 1986). De laatste hoeveelheid is voldoende voor bescherming na een bevalling (beschermt tegen FMT van 20 ml).

Conclusies

Niveau 3	Met de KB-test lijkt de HbF betrouwbaar te worden aangetoond. Deze test is een maat voor de foetomaternale transfusie. FMT is voorwaarde voor rhesussensibilisatie. Bij de interpretatie van de literatuurgegevens moet rekening gehouden worden met zowel fout-positieve als fout-negatieve uitkomsten van de KB-test. <i>C Kleibauer 1957, Querido 1977</i>
Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat in het eerste trimester van de zwangerschap vrijwel geen foetale cellen de placenta-barrière passeren, ook niet na spontane abortus. De frequentie van FMT (en daardoor het risico op sensibilisatie) stijgt met de zwangerschapsduur en is theoretisch mogelijk vanaf 52 dagen amenorroe. Niet ieder FMT wordt gevolgd door sensibilisatie. <i>B Queenan 1971</i> <i>C Borst-Eilers 1972, Bennebroek Gravenhorst 1986</i>

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat Rh-sensibilisatie ook kan optreden zonder aantoonbare FMT zoals gemeten met de KB-test (fout-negatieve KB-uitslag). Het duurt enkele weken voordat een primaire respons aantoonbaar is. <i>B Murray 1970, Queenan 1971</i> <i>C Murray 1972</i>
-----------------	---

Niveau 2	Het lijkt aannemelijk dat het risico op sensibilisatie te verwaarlozen is bij spontane abortus minder dan acht weken amenorroe. Na acht weken is het risico 3-4% en in het tweede trimester 6-8%. <i>A2 Visscher 1972</i>
-----------------	---

Niveau 3	Foetomaternale transfusie komt vaker voor bij geïnduceerde dan bij spontane zwangerschapsafbreking. <i>B Jorgenson 1969, Goldman 1972</i>
-----------------	---

Niveau 2	Bij een geïnduceerde zwangerschapsafbreking is het aannemelijk dat een dosis van 50 ug immunoglobuline (250 IE) toereikend is in het eerste trimester; een dosis van 75 ug (375 IE) is genoeg in het tweede trimester <i>A2 Hensleigh 1977</i> <i>B Keith 1977</i> <i>C Kiss 1974, Working Party 1975, Bennebroek Gravenhorst 1981, Bennebroek Gravenhorst 1986</i>
-----------------	---

Overwegingen

Medicamenteuze zwangerschapsafbreking is niet een spontane abortus. De belangrijkste kenmerken van een spontane abortus, foetale necrose en placentadegeneratie enige weken voor de expulsie, ontbreken. Het verdient aanbeveling om bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking hetzelfde beleid te voeren als bij een instrumentele zwangerschapsafbreking. De anti-D immunoglobuline kan toegediend worden op de dag van de mifepriston.

Bij het onderzoek van Leong et al. (1979) zijn kritische kanttekeningen te plaatsen. Allereerst worden LMP en gestatie door elkaar gehaald. Verder stellen de auteurs dat zij foetale erythrocyten meten in

plaats van HbF. De door de auteurs opgegeven aantallen matchen niet met de opgegeven percentages.

Volgens Urquhart (1990) kan het beste anti-D immunoglobuline worden gegeven tijdens de misoprostolinnam, maar aangezien anti-D immunoglobuline tot 21 dagen na toediening werkt kan men het al geven op het moment van de innam van mifepriston.

Anti-D immunoglobuline moet altijd gegeven worden binnen 48 uur na beëindiging van de zwangerschap. Toediening van anti-D immunoglobuline later dan 48 uur na de expositie is waarschijnlijk minder effectief, maar nog tot 13 dagen na expositie bewezen zinvol en wordt tot een maand na expositie aanbevolen (Bowman 1985, Samsonen Mollison, 1975).

De Nederlandse abortuspraktijk laat zien dat we onder bepaalde omstandigheden kunnen afzien van de toediening van anti-D (bijvoorbeeld absoluut geen kindwens). Voorwaarde is dat de eventuele consequenties met de vrouw worden besproken.

Aangezien het anti-D-vaccin duur is en gemaakt wordt van menselijk bloed, is het aan te bevelen doses op de markt te brengen van 50 µg (250 IE) en 75 µg (375 IE) immunoglobuline.

In de richtlijn van de NVOG is de volgende aanbeveling opgenomen: Rhesus-negatieve vrouwen moeten anti-D ontvangen bij een zwangerschapsafbreking, behalve bij een medicamenteuze zwangerschapsafbreking voor tien weken. Dit advies en de genoemde doses zijn overgenomen uit het IGZ rapport van 1998. Doses van 50 µg (250 IE) waren toen niet beschikbaar.

In de richtlijnengroep ontstond een discussie over de zwangerschapsduur waarbij men anti-D moet toedienen. Er is in de literatuur eenmaal een onderzoek gevonden waarbij Rh(D)-antigeen is aangetoond bij 52 dagen amenorroe (Bergstrom).

Aanbevelingen

Tot 7,0 weken (49 dagen) amenorroe kan toediening van anti-d immunoglobuline achterwege blijven.

Vanaf 7,0 weken (49 dagen) amenorroe dienen Rh(D) negatieve vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan met een adequate dosis anti-d van 250 IE en in het tweede trimester van 375 IE beschermd te worden, met uitzondering van reeds gesensibiliseerde vrouwen.

Referenties

- Bennebroek Gravenhorst J. *De preventie van Rh(D) immunisatie mbv anti Rhesus(D) immunoglobuline*. GHI Bulletin. Leidschendam. 1981
- Bennebroek Gravenhorst J, Beintema-Dubbeldam A, van Lith D.A.F., Beekhuizen W. *Elevation of maternal α-fetoprotein serum levels in relation to fetomaternal haemorrhage after second trimester pregnancy termination by aspirotomy*. Br. J. Obstet. Gynaecol. 93, 1302-4, 1986
- Bergstrom, H., Nilsson, L.A., Nilsson, L., en L. Ryttinger. *Demonstration of Rh antigens in a 38 day-old fetus*. Amer. J. Obstet. Gynec. 99, 130, 1967
- Borst-Eilers, E. *Rhesusimmunisatie: ontstaan en preventie*. Acad. Proefschrift, Utrecht, 1972

- Bowman JM. *Controversies in RH prophylaxis. Who needs RH immunoglobulin and when should it given?* Am.J. Obstet. Gynecol 1985: 151:289-94
- Goldman, J.A., Eckerling B. *Prevention of RH Immunization after abortion with anti-Rh(D)-immunoglobulin.* Obstet. Gynecol. 40, 366-70, 1972
- Hensleigh, P.A., Leslie W., Dixon E, Hall E, Kitay D.Z., Jackson J.E. *Reduced dose of Rh(D) immunoglobulin following induced first-trimester abortion.* Am. J. Obstet. Gynecol. 129, 413-6, 1977
- Jabara, S. en K.T. Barnhart. *Is Rh immune globulin needed in early first-trimester abortion.* Am.J. Obstet. Gynecol. 129, 623-7, 2003
- Jorgensen, J. *Rhesus-antibody development after abortion.* Lancet II, 1253, 1969
- Keith, L., Bozorgi N. *Small dose anti-Rh therapy after first trimester abortion.* Int.J. Gynaecol. Obstet. 15(3) 235-7, 1977
- Kiss, D en B. Szoke. *Praevention der Rh-Isoimmunisation in Verbindung mit Spontan-abortus und Schwangerschaftsunterbrechungen.* Zentralbl. Gynaekol. 96, 398, 1974
- Kleihauer, E., Braun, H. en K. Betke. *Demonstration vom fetalem Haemoglobin in den Erythrocyten eines Blutausstrichs.* Klin. Wschr. 35, 687, 1957
- Lachman, E., Hingley, S.M., Bates, C. e.a.. *Detection and measurement of fetomaternal haemorrhage: serum alpha-fetoprotein and the Kleihauer technique.* BMJ 1, 1377, 1977
- Leong, M., Duby, S. en R.A.H. Kinch. *Fetal-maternal transfusion following early abortion.* Obstet. Gynecol. 54, 424-6, 1979
- Levine, P. *The mechanism of transplacental iso-immunization.* Blood 3, 404, 1948
- Mollison, P.L. *The role of Rh antibodies in causing haemolytic disease of the newborn and in preventing it.* J. Clin. Path. 24, 479, 1971
- Murray, S., Barron, S.L. en R.A. McNay. *Transplacental haemorrhage after abortion.* Lancet I, 631, 1970
- Murray, S. en S.L. Barron. *Rhesus iso immunization after abortion.* BMJ 3, 90, 1971
- Murray, S. en S.L. Barron. *Transplacental haemorrhage in induced abortion.* Lancet I, 1972, 815-7
- Queenan, J.T., Shah, S., Kubarych, S.F. en B. Holland. *Role of induced abortion in rhesus immunisation.* Lancet I, 815-7, 1971
- Querido, L. *Abortus en rhesusprophylaxe.* Stimezo, Dan Haag, 1977
- Samson, D. en P.L. Mollison. *Effect on primary Rh immunisation of delayed administration of anti-Rh.* Immunology 1975 :28:394-397
- Urquhart, D.R., Templeton A. *Reduced risk of isoimmunisation in medical abortion.* Lancet, 914, 1990
- Visscher R.D. en H.C. Visscher. *Do Rh-negative women with an early spontaneous abortion need Rh immune prophylaxis.* Am.J.Obste.Gynecol. 15, 158-65, 1972
- Van Went, J.J. *Rhesusimmunisation.* Acad. Proefschrift, Amsterdam, 1963
- WHO Report 486: *Prevention of Rh sensitisation.* Geneva, 1970
- Working Party on the use of anti-D immunoglobulin. *Controlled trial of various anti-D dosages in suppression of Rh sensitisation following pregnancy.* Brit. Med. J. 2, 75, 1975

Bijlage 1 Zoekstrategie

De onderbouwing van de richtlijn is mede gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er werd gezocht tussen 2000 en 2010 in Medline. Voor de oriënterende search werd ook gezocht in de Cochrane Library en werd specifiek gezocht naar al bestaande richtlijnen in online raadpleegbare (inter)nationale guideline clearinghouses.

Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels en Nederlands. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur en aangeleverd door de werkgroepleden. Dit leverde bij enkele uitgangsvragen nog aanvullende artikelen op. De searches zijn verricht tussen december 2009 en januari 2010.

Voor alle uitgangsvragen is gebruik gemaakt van een uniforme formulering van de interventie.

1. exp Abortion, Induced/
2. ("pregnancy termination*" or "induced abortion*" or "therapeutic abortion*").af.
3. 1 or 2
4. (pregnancy adj3 termination).ab,ti.
5. 3 or 4

Daarnaast zijn per uitgangsvraag specificeringen gehanteerd.

Uitgangsvraag	Specificering	Gevonden	Criteria
1. Behandeling eerste trimester	4 first trimester.ab,ti. (12810) 5 pregnancy trimester, first/ (11029) 6 early.ab,ti. (820909) 7 4 or 5 or 6 (833866) 8 3 and 7 (5391) 9 Vacuum Curettage/ (779) 10 (vacuum adj5 aspiration).ab,ti. (3) 11 (vacuum adj5 curettage).ab,ti. (1) 12 (vacuum adj5 curettage).ab,ti. (154) 13 (vacuum adj5 aspiration).ab,ti. (832) 14 (vacuum aspiration or suction or "dilatation and curettage").ab,ti. (12757) 15 (surgical adj2 abortion).ti,ab. (373) 16 or/9-15 (13490)	Medline (OVID), Cochrane Library 14 SR 87 RCTs	systematische review/meta-analyse /RCTs/ vanaf jan. 2000 tot 2010 Engels, Nederlands, Frans en Duits

Uitgangsvraag	Specificering	Gevonden	Criteria
	17 (medical adj2 abortion).ti,ab. (834) 18 exp Abortifacient Agents/ (46303) 19 (misoprostol or mifepriston or cytotec).ti,ab. (3112) 20 17 or 18 or 19 (47164) 21 16 and 20 (659) 22 7 and 21 (415) 49 limit 22 to (yr="2004 -Current" and (dutch or english or french or german)) (132) 50 Filter RCTs > (56) 51 Filter SR > (10) Cochrane (93)		
2a. Behandeling 2e trimester	4. ("second trimester abortion" or "late abortion").ab,ti. 5. Pregnancy Trimester, Second/ 6. 3 and 5 7. 4 or 6 8. exp curettage/ or "dilatation and curettage"/ 9. Dilatation/ 10. Misoprostol/ 11. Mifepristone/ 12. Oxytocin/ 13. Oxytocin/ 14. Ambulatory Surgical Procedures/ 15. (surgery or sugical).ab,ti. 16. misoprostol.ab,ti. 17. currettage.ab,ti. 18. curettage.ab,ti. 19. cervical dilatation.ab,ti. 20. cervical priming.ab,ti. 21. or/8-20 22. 7 and 21 23. limit 22 to (yr="2005 -Current" and (dutch or english or french or german))	9 SR 103 RCTs	Systematic reviews RCTs Vanaf: 2005 Nederlands, Engels, Duits, Frans

Uitgangsvraag	Specificering	Gevonden	Criteria
2b Complicaties 2e trimester behandeling	77 ((Early or late) adj complication*).ti,ab. (11097) 78 complications.fs. (1348289) 79 77 or 78 (1356966) 81 adverse effects.fs. (1115542) 82 79 or 81 (2333206)	3 SR 21 RCT 44 divers	
3. Profylactisch antibioticabeleid	6. Antibiotic Prophylaxis/ 7. "prophyla*".ab,ti. 8. Anti-Bacterial Agents/ or Azithromycin/ or Azithromycin.ab,ti. or Metronidazole/ or Metronidazole.ab,ti. 7 or 8 9 and 6 9. exp Anti-Bacterial Agents/ or Azithromycin/ or Azithromycin.ab,ti. or Metronidazole/ or Metronidazole.ab,ti. or exp Bacterial Infections/pc [Prevention & Control] (500733)	Medline (OVID) 10 SR 28 RCT 52 overige trials	systematische review/meta- analyse /RCTs/ ander vergelijkend onderzoek vanaf jan. 2000 tot 2010 Engels, Nederlands, Duits, Frans
4. Echo	7. exp *Ultrasonography/ 8. (ultrasound or sonograph* or echo).ti. 9. 7 or 8 10. 5 and 9 11. abortion, therapeutic/ or pregnancy reduction, multifetal/ 12. 10 not 11 13. Ultrasonography, Prenatal/ 14. 10 not 13 15. 12 or 14 16. limit 15 to (dutch or english) 17. Zoekfilter systematische reviews 45. 16 and 44 > 2 referenties (Waarschijnlijk niet relevant) 46. Zoekfilter RCTS 69. 16 and 68 > 7 referenties 70. exp epidemiologic studies/ 71. 16 and 70 72. limit 16 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or consensus development conference or consensus	2 SR 7 RCTs 29 diverse trials	

Uitgangsvraag	Specificering	Gevonden	Criteria
	development conference, nih or controlled clinical trial or evaluation studies or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or technical report or validation studies)		
5. Rhesusantagonisme	4. Rh Isoimmunization/ 5. Rh Isoimmunization.af. 6. exp Immunoglobulins/ad [Administration & Dosage] 7. "rhesus immunisation".af. 8. or/4-7 9. 3 and 8 10. "Rh-Hr Blood-Group System"/ 11. 3 and 10 12. 9 or 11 13. 9 not 11 14. 11 not 9 15. limit 12 to yr="2006 -Current" Resultaat: 2 referenties. Search embase: 3 referenties 'induced abortion'/exp OR (induced NEAR/2 abortion):ab,ti OR (pregnancy NEAR/2 termination):ab,ti AND ('immunoglobulin'/exp/dd_do,dd_ad OR 'rhesus isoimmunization'/exp OR 'blood group and rhesus antagonism'/exp OR rhesus:ab,ti)	Medline (2) en Embase (2)	Diverse designs

Zoekfilter Systematische reviews (aangepast van SIGN)

(<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>)

1. meta-analysis/ or meta-analysis as topic/
2. (meta adj analy\$).tw.
3. (systematic* adj review\$1).tw.
4. (systematic adj overview\$1).tw.
5. exp "Review Literature as Topic"/
6. or/1-5
7. cochrane.ab.
8. embase.ab.
9. medline.ab.
10. (psychlit or psyclit).ab.
11. (cinahl or cinhal).ab.
12. cancerlit.ab.
13. or/7-12
14. selection criteria.ab.
15. data extraction.ab.
16. "review"/
17. 15 or 14
18. 16 and 17
19. Comment/
20. Editorial/
21. Letter/
22. Animals/
23. Humans/
24. 22 not (22 and 23)
25. 21 or 19 or 20
26. 25 or 24
27. 6 or 18 or 13
28. 27 not 26

Zoekfilter RCT's (aangepast van SIGN) (<http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>)

1. exp clinical trial/ or randomized controlled trial/
2. exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/
3. Random Allocation/
4. Double-Blind Method/
5. Single-Blind Method/
6. (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.
7. or/1-6

8. clinic\$ trial\$1.tw.
9. (clinic\$ adj trial\$1).tw.
10. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
11. Placebos/
12. placebo\$.tw.
13. randomly allocated.tw.
14. (allocated adj2 random\$).tw.
15. or/8-14
16. 7 or 15
17. Letter/
18. Animals/
19. Humans/
20. 18 not (18 and 19)
21. 16 not 20

Bijlage 2 Begrippen & definities

Abortus provocatus

Zwangerschapsafbreking

Abortuscijfer

Het aantal abortus provocatus per 1.000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd (15-44 jaar).

Abortusratio

Het aantal abortus provocatus per 1.000 levend geboren kinderen in het betreffende jaar.

Amenorroeduur

De periode vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie. Deze periode wordt dikwijls gebruikt om de zwangerschapsduur aan te geven. De wijze waarop staat beschreven onder ‘zwangerschapsduur’.

Eerstetrimesterabortus

Zwangerschapsafbreking tot en met 91 dagen amenorroeduur.

Landelijke abortus registratie (LAR)

In de Landelijke Abortus Registratie (LAR) verzamelen abortusklinieken vrijwillig kenmerken en gegevens van abortuspatiënten. In de LAR werken 14 van de 17 abortusklinieken samen; ziekenhuizen participeren niet in de LAR. Hoewel de dekking daardoor geen 100 procent is, vormt de LAR een waardevolle aanvulling op de registratie van de inspectie omdat hiermee relaties tussen de individuele gegevens kunnen worden gelegd.

Overtijdbehandeling (otb)

Vroege zwangerschapsafbreking, tot en met 16 dagen ‘overtijd’ (amenorroeduur 44 dagen).

Tweedetrimesterabortus

Zwangerschapsafbreking vanaf 92 dagen amenorroe tot aan de levensvatbaarheidsgrens.

Zwangerschapsduur:

De nominale duur van de zwangerschap gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie (bij een regelmatige cyclus van vier weken en als er geen aanwijzingen zijn voor een termijn discussie) of bijvoorbeeld gerekend vanaf 14 dagen voorafgaand aan de eisprong.

Bijlage 3 Belangenverklaring

Verklaring omtrent mogelijke belangenverstrengeling en embargo met betrekking tot de richtlijn 'Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan' op initiatief van 'Nederlands Genootschap van Abortusartsen' ontwikkeld met ondersteuning van de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten

Utrecht, 24 augustus

Betreft: Richtlijn 'Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan'

Geachte heer, mevrouw,

In verband met uw deelname aan de ontwikkeling van de richtlijn 'Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan' vragen wij u bijgevoegde verklaring in te vullen.

In de wetenschappelijke wereld heerst sedert enkele jaren de opvatting dat belangenverstrengeling niet steeds valt te vermijden. De Orde van Medisch Specialisten vindt het derhalve van belang hierover openheid van zaken te geven.

U wordt daarom gevraagd op bijgaand formulier te vermelden of u in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn 'Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan'.

Hetgeen u in uw verklaring vermeldt zal bij het secretariaat van de afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit van de Orde van Medisch Specialisten opvraagbaar zijn.

Embargo

Gedurende de richtlijnontwikkeling rust een embargo op de teksten van de conceptrichtlijn.

Dit betekent dat het zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever niet is toegestaan om passages uit de conceptrichtlijn, of de gehele conceptrichtlijn inclusief bijlagen zoals evidence-tabellen te verstrekken aan derden.

Ondergetekende verklaart zich door ondertekening akkoord met het bovenstaande.

.....
(naam)

.....
(plaats, datum) (handtekening)

Formulier belangenverklaring

Heeft u naar uw mening in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project belangen die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen?

Ja / Neen*

Zo ja, wilt u aangeven uit welke activiteiten deze belangen voortvloeien en welke organisaties/bedrijven het betreft? Voorbeelden van activiteiten kunnen gevonden worden in consultatie/advisering, (na)scholing / cursus en ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek.

1.
2.
3.

Bij meer dan deze drie vermeldingen graag een extra blad bijvoegen.

Ondergetekende verklaart bovenstaande informatie naar waarheid te hebben ingevuld en mutaties t.a.v. bovenstaande te vermelden aan de voorzitter en secretaris van de werkgroep:

Betreft: richtlijn 'Behandeling van vrouwen die een zwangerschapsafbreking ondergaan'

Naam:

Afgevaardigde namens:

.....

(plaats, datum) (handtekening)

* Graag doorhalen van niet van toepassing is

Bijlage 4 Evidence tabellen

Uitgangsvraag: 2^e trimester – D&E versus medicamenteus

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomstmaten Follow up	Resultaten	Kwaliteit	Bewijsniveau
PA Lohr, 2009	Systematic review	Vergelijken chirurgisch en medicamenteuze induced abortus RCTs induced abortus > 16 weken	D&E	Medicamenteus	2 artikelen	1. D&E beter dan intra-amniotische Prosta F2alfa 2. D&E lijkt beter dan mifepriston/misoprostol, maar n=18	Goed	A2
Grossman et al 2008	Review	key words second trimester abortion mid-trimester abortion dilation and evacuation mifepristone and misoprotol (alleen engels) RCTs, comp cohort, cohort studies en consecutive case studies > 400	Veiligheid instrumentele versus medicamenteuze abortus		Uterusperforatie of ruptuur bloeding waarvoor transfusie nodig was incompleet chirurgische evacuatie nodig cervixlaesie infectie andere complicatie	1 RCT: meer pijn en meer adverse events in de medicamenteuze groep 1 retrospectief cohort medicamenteus iha later in zwangerschap, maar meer adverse events in medicamenteuze groep vooral incompleet : OR adverse event instrumenteel 0.1 5 case studies >400 Beide methodes hebben lage complicaties rates, D&E wordt steeds veiliger		A

Uitgangsvraag: 2^e trimester – medicamenteus

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomstmaten Follow up	Resultaten	Kwaliteit	Bewijsniveau
Dickinson, 2002	Dubbelblinde RCT	n=150 14-30 weken Foetale afwijkingen	I. 200 mcg Misoprostol vag. elke 6 uur voor 24 uur tot max 48 uur II. 400 mcg vag. elke 6 uur tot max. 48 uur III. 600 mcg vag. gevolgd door 200 mcg vag. elke 6 uur tot 48 uur	Zie interventie	Abortus < 24 uur Misselijkheid, braken, diarree, pijn, gebruik narcotica, achterblijven placent	Groep I: tijd tot abortus langer dan in andere groepen (18.2 uur vs 15.1 en 13.2 uur, p=0.035), kleiner perc abortus < 24 uur (p=0.013) hoger perc. Abortus na 48 uur (p=0.021). Geensignificant verschil in bijwerkingen	?	A2
Bhattacharyya, 2006	Prospectief case control	14-20 weken, eenling excl: previous s.c., allergie prostaglandines, ernstige hypertensie, hartvaatliden nierziekten, geelzucht n=138	Loading dose misoprostol 600 mcg, dan 200 mcg 3 hrly vaginaal (max x4)	Misoprostol 400 mcg 4 hrly vaginaal (max x5)	Succes na 48 uur Dosis nodig Interval tot abortus Adverse events	Geen verschil na 48 uur Minder nodig in loading dose groep Geen verschil in interval; wel bij pariteit meer dan 3 Minder koorts in loading dose groep	Geen blinding Omvang goed	B
M.I.Nor Azlin, 2006	Prospectief case control	14-26 weken, n=54 Excl: meerlingen, allergie of contra-indicatie voor medicatie	Misoprostol vaginaal iedere 12 uur 4 keer	Gemeprost 1 mg vaginaal 3 hrly max 5 keer	abortus binnen 24-48 failure na 48 uur pijngreep nodig kosten	alle verschillen in voordeel misoprostol, maar alles N.S. misoprostol veel goedkoper en dat is wel significant	geen blinding	B
J. Chai et al 2009	Open randomized two centre trial	18 jaar en ouder, n=141 12-20 weken excl: een lange lijst	Mifepristone 200 mg en tegelijk start misoprostol 600 microgram vaginaal daarna 400 microgram per 3 uur maximaal 4 doses; als nodig werd misoprotolschema na 24 uur herhaals	Mifepriston 200 mg, start misoprostol na 36-38 uur (standaard schema)	Succes rate na 24 uur (expulsie van de foetus) Inductie tot abortus interval Bijwerkingen	Inductie tot abortus korter bij standaard: 4,9 vs 10 uur (p<0.0001) 98.6% beviel binnen 12 uur bij standaard, versus 73.2% (p<0.0001) 24 uur 100 vs 91.5% p=0.028 Bijwerkingen verschil voor rillingen en koorts in het voordeel van standaard, overigen niet	Sample size gebaseerd op resultaten research in eerste trimester	B
Oi Shan Tang et al 2005	Dubbel blind placebo gecontroleerd	18 jaar en ouder n=118 12-20 weken (gestatie) excl: chronische medicatie; IUD,	200 mg mifepriston 36-48 uur later gevolgd door 400 microgram misoprostol sublinguaal en 2 tabletten placebo per os iedere 3 uur te	Idem allen placebo sublinguaal en misoprostol per os	Succes rate na 24 uur Tijd inductie-abortus Bijwerkingen	Succes rate na 24 uur 91.4% vs 85%: dus relative risk 1.075. Induction to abortion time 5.5 uur vs 7.5 uur	N=120 kan 20% verschil meten Conclusie dat sublinguaal superieur is niet	A?

		borstvoeding, meerling, zware rokers	herhalen max 5 doses in 24 uur; eventueel te herhalen na 24 uur			p=0.0009;meer koorts in de sublinguale groep p<0.0001	helemaal juist	
B. Yilmaz et al 2007	Gerandomiseerde prospectieve trial	n=81 IUVD of congenitale afwijkinggezonde vrouwen van 20-40 jaar, eenling 14-24 weken, niet eerder gedilateerd eb hemodynamisch stabiel Excl: littekenuterus, bloedverlies, Hb<10 mg/dl, allergie en gebroken vliezen	800 microgram misoprostol natgemaakt met fysiologisch zout iedere 6 uur, maximaal 3 keer in 24 uur; eventueel herhaald binnen 48 uur	Idem maar zonder fysiologisch zout	Tijd inductie-abortus Succes rate na 24 uur Succes rate na 48 uur Hoeveelheid misoprostol Retained placenta Hb-daling Bijwerkingen	Er werden geen statistisch significante verschillen gevonden	N=76 kan een verschil meten van 18.6% Vaginose niet uitgesloten, wat pH vaginaal kan beïnvloeden	B
B. Yilmaz et al 2005	Prospectief, dubbel blind gerandomiseerd gecontroleerde trial	n=66 onderzoeksgroep als boven	Als boven (B)	Idem maar natgemaakt met 3 ml azijnzuur 5% (A)	Tijd inductie tot abortus Succes binnen 48 uur Hoeveelheid misoprostol Retained placenta Hb-daling Bijwerkingen	Inductie-abortustijd groep A 8 uur vs groep B 14 uur (p<0.001) Groep A 96.7% binnen 24 uur vs 78.1% in groep B (p<0.001) Ook minder misoprostol groep A (p<0.05) Geen andere statistisch significante verschillen; alle vrouwen bevielen binnen 48 uur	Sample size op grond van pilot, verschil 30% Vrouwen met vaginitis niet in studie	B
N. Bhattacharjee et al 2008	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek	n=300 eenling 13-20 wkn contra-indicaties misoprosto: allergie, anemie, colon irritable, cardiovasc ziekten, astma bronchiale	400 microgram misoprostol sublinguaal met interval van 3 uur, max 5 dosis in 24 uur (A)	Idem vaginaal (B)	Complete abortion rate at 24 en 48 uur Induction to abortion (fetus)interval Side effects Voorkeur vrouwen	24 uur: A 64.03%; B 61.59%; p=0.767 48 uur: A 79.14%; B 82.01; P=651 Interval A 14.1; b 14.5 P=0.066 (NS) Side effect NS Voorkeur voor sublinguaal p<0.0001	Goede sample size: op zoek naar 20% verschil no blinding	B
A. Karsadig et al 2009	Open gerandomiseerde klinische studie	n=49 16-28 weken incl: foetale afwijkingen excl: astma, hemoragghische ziekten, allergie, hartziekte, littekenuterus, IUVD, hydrops	200 microgram misoprostol sublinguaal iedere 6 uur maximaal 4 doses in 24 uur Bij Bishop 7 oxytocine i.v. (A)	Idem vaginaal (B)	Verminderde bloedstroom door navelstreng Vaginale bevalling binnen 24 uur Tijd tot abortus	Geen verschillen in de flow Binnen 24 uur: A:24, B: 13 p=0.0008 Interval A 12.8h, B 22 h; p=0.0001	Sample size op zoek naar 25% verschil doorbloeding navelstreng Beetje onbegrijpelijk	?
N. Jansen et al	Prospective	n=16	200 milligram mifepriston, na	Dilapan,	Inductie tot	A 17.8 uur; B 45.1 uur	50% reductie van	

2008	gerandomiseerde studie	eenlingen 16-24 weken,cong afw of genetische afw excl: allergie voor medicatie en littekenuterus	48 uur 200 microgram misoprostol vaginaal iedere 3 uur tot expulsie (A): als niet bevallen na 3 dagen over naar standaard	volgende dag gevolgd door sulproston i.v. (B, standaard) na 3 dagen pauze en dan herhaling	expulsie tijd (begin misoprostol vs begin sulprostone	NS p=0.3	interval voor sample size calc.	
Von Hertzen et al 2009	Multikliniek 7 landen gerandomiseerd en placebo gecontroleerd	n=680 13-20 weken gezonde vrouwen, eenling en Hb hoger dan 100mg/dl excldiverse ziekten	400 misoprostol sublinguaal iedere drie uur tot 5 doses per 24 uur herhaald na 24 uur	Idem vaginaal Herhaling na 24 uur sublinguaal	Succes binnen 24 uur compleet en incompleet Idem na 48 uur Tijd tot abortus Bijwerkingen Mening vrouwen	Na 24 uur succes hoger in vaginale groep Na 48 uur gelijk Meer koorts vaginaal Vaginaal meer succes bij nullipara, bij multen niet	Sample size gebaseerd op minder dan 10 % verschil	B
H.Hamoda et al, 2005	Open randomization	n=69 Intacte eenling 13-20 weken Excl <16 jaar, ernstige astma, emorraghie, hartziekte, roken>35 jaar met ECG afw borstvoeding, allergie	Mifepriston 200 milligram 36-48 uur later gevold door 600 microgram suglinguaal, gevolgd door 400 micrograam subl iedere 3 uur, maxiamaal 5 doses (A)	Idem alleen startdosis misoprostol 800 microgram vaginaal	Abortus binnen 15 uur na de eerste misoprostol Inductie tot abortusinterval Acceptability of the route voor de vrouw Side effects Acceptability of the route voor de staf	Efficacy hetzelfde, maar de power was niet goed Side effects: verschillen gering Meer analgesie gebruik in de sublinguale groep	Sample size gebaseerd op verschil van 2 uur tussen de groepen (70)	B
E. Caliskan et al, 2009	Prospective, randomized, controlled trial	n=162 15-22 weken excl: allergie voor prostaglandines, ernstige astma, cervix al 4 mm open,, vag, bloedverlies bij opname, niet mee willen doen	100 microgram sublinguaal iedere 2 uur maximaal 12 doses (A)	200 microgram sublinguaal iedere twee uur maximaal 12 doses (B)	Abortion rate na 12 en 24 uur Inductie abortus tijd Totale hoeveelheid misoprostol nodig bijwerkingen	Na 12 uur: A 43.2% vs B: 48.1%; p=0.52 Na 24 uur: A 92,6% vs B:91.4%, p=0.77 Inductie-abortus tijd A885 min vs B912, p=0.72 Meer misoprostol in groep B: 1274±592 µgr vs A 614±432 µgr p=0.000	Sample size gebaseerd op de aannames, da de resultaten hetzelfde zijn door een kleiner verschil dan 15% (144)	B

Uitgangsvraag: 2e trimester – foeticide in 2e trimester D&E

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomstmaten Follow up	Resultaten	Kwaliteit	Bewijsniveau
Elimian, 1999	Retrospective chart review	Eenlingzwangerschappen 18-24 weken, inductie dmv PGE2 N=68	Foeticide met KCl intracardiaal N=22	Geen foeticide N=46	Gemiddelde dosis PGE2 Tijd tot expulsie foetus	Significant minder PGE2 bij foeticide 2 dosis vs 3 dosis ($p<0.00!$) Tijd tot expulsie korter bij foeticide 570 minuten vs 890 minuten $p<0.006$	Goed	B

Uitgangsvraag: 2e trimester – littekenuterus

Referentie	Type	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomstmaten Follow up duur	Resultaten	Kwaliteit	Bewijsniveau
V. Berghella 2009	systematic review	retrospective chartanalyse search medline, scopus, popline (medical abortion)	complicaties misoprostol gebruik bij TOP (16-28 weken) bij vrouwen met sectio caesarea in anamnese 1 s.c. n=461 1 of 2 n=507	geen	uterusruptuur vanaf 1998	1 s.c.: 0,4% (CI,008-1,67) uterusruptuur	goed (gezien de mogelijkheden)	C/D
Ido Ben-Ami, 2009	retrospectief cohort	TOP in 2e trimester eenlingen 17-24 weken excl: meerlingen adherent placenta geen, een of meer s.c. (D&E)	sectio in anamnese 1 s.c. 59 2 of meer 36	geen s.c. 545	uterusruptuur	0	Te kleine aantallen	B
Goyal V., 2009	systematic review	risico op uterusruptuur bij misoprostolgebruik in vrouwen met s.c. in anamnese (medical abortion) 16 artikelen	sectio in anamnese n=722	geen s.c. n=3556	- uterusruptuur - number needed to harm	s.c. + 0,28 s.c. - 0,04 number needed to harm: 414	goed	B?
Dickinson Jan E. 2005	retrospectief cohort	TOP voor foetal afwijking 14- 28 weken, 2 tijdelijk cohort, met of zonder s.c. in anamnese medicamenteuze TOP met misoprostol (verschillende regimes)	n=720 waarvan 101 met een s.c. in anamnese	101 vs 619	hoeveelheid misoprostol gebruikt, demografie, tijd tot bevalling, ruptuur of hysterectomie	geen verschil hoeveelheid misoprostol in s.c. groep ouder en hogere pariteit en graviditeit. Zw.s. duur gem 19; tijd tot bevalling niet verschillend, geen ruptuur of hysterectomie in beide groepen	matig	C
Tarim E. et al, 2004	case reports	TOP voor foetale indicaties, allemaal medicamenteus met 200 microgram per uur, max 6 tabl pd	n=29 h/o vaginale bevalling n=16 nullipara n=12 1 s.c.	al eerder bevallen en hoe?	verschillen tav complicaties e neveneffecten	behalve leeftijd en aantal zangerschappen werden geen verschillen gevonden	matig	C/D?
Daskalkis et al. 2005	retrospectief analyse of case records	TOP tussen 17 en 24 weken, medicamenteus met misoprostol excl:hart/vaatlijden, allergie/c.i.	108 vrouwen met s.c. in anamnese met 216 controles (de twee	haemorrhaghe, postabortalinfection, retained placenta,uterine rupture	verschillen?	wel verschil, maar niet significant (een ruptuur in de controlegroep	matig (geen hypothese)	C

		prostaglandines, meerlingen, myectomie of andere uteruschirurgie	volgende op de lijst) zonder s.c.					
Bhattacharjee, N. 2007	prospectief case control; controls matched voor leeftijd, pariteit en zwangerschapsduur	TOP 13-26 weken, verschillende indicaties, medicamenteus met misoprostol	n=160, 80 met s.c.	complicaties	verschillen in complicaties	geen verschil	matig (geen power, want geen sample size calculation)	? B2

Uitgangsvraag: 2e trimester – late complicaties

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomstmaten Follow up	Resultaten	Kwaliteit	Bewijsniveau
Jackson JE et al, 2006	retrospectieve chart analysis met tijdgeijk cohort	gewenst zwangeren; eerste zwangerschap na D&E, geen meerlingen en foetale afwijkingen n=85 2 volgende zwangeren in de tijd van gelijke leeftijd (2jr) zonder D&E in anamnese n=170	D&E 12-24 weken gehad	geen D&E 12-24 weken gehad	pregnancy outcome nl vroeggeboorte, placenta-afwijking, smanegesteld complicatie	geboortegewicht lager maar NSGA at delivery lager (p=0.001) meer preterm delivery(<37 weken) maar NS <34 weken 0-1 cerclage 2-1 abnormale placenta 4-4 c.s minder maar NS hemorraghe 2-4 uterine ruptue 0-1 overall 10-12 (NS)	goed?	C
Winer et al, 2009	Prospective case control	opname voor late spontane abortus, premature bevalling of prematuur gebroken vliezen alles voor 37 weken n=245 (1) 2 volgende bevallingen bij meer dan 37 weken (n=490) (2) exc: multiple zwangerschap, andere behandelvorm bij geïnduceerde abortus	induced abortus in anamnese?	idem	odds ratio	meer opname in groep 1 dan in groep 2, maar als gecorrigeerd voor leeftijd een aantal zwangerschappen OR 1.33 (CI 0.81-2.17)	goed	B
Turok et al, 2008	Retrospective cohort	major complicaties 1. D&E in universiteits zh n=83 2. medicamenteuze abortus in universiteits zh n=89 3. D&C in private out patient clinic n= 253 keken ook naar de prijs abortus 13-24 weken periode 5 jaar in zh 1 jaar in de prive-clinic indicaties zh: iuvd, foetale afwijkingen of moederlijke ziekte indicaties clinic: 98 % sociaal	hypothese: meer complicaties in ziekenhuis een hele waslijst		odds ratio	clinic veel minder complicaties (en goedkoper) beetje appels met peren	matig	C
Nucatola et al 2008	retrospective chart analysis	6620 elective surgical abortions 12-16 weken met misoprostol priming (68 maanden)	complicaties?		complicaties	3 geperforeerde uterus (0.45 per 1000 abortus) 1 hemorraghe due to placenta accreta		C

						=complicatie van de zwangerschap) Niet anders dan literatuur		
Lohr, 2008	Literature review (beschrijvend)	Hedendaagse methoden D en E in het tweede trimester	nvt	nvt	Veiligheid Voor- en nadelen Aanvaardbaarheid Complicaties	D&E is veilig, efficiënt en kosten-effectief als methode om in het tweede trimester een zwangerschap af te breken voor vrouwen die toegang hebben	Niet systematisch, expert opinion	D

Uitgangsvraag Antibioticabeleid

Referentie	Type	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomstmaten Follow upduur	Resltaten	Kwaliteit	Bewijs
Prager en Oyer 2009	Richtlijn	onbekend richtlijn van	AB voor alle patiënten na een AAP			antibiotica worden voorgeschreven aan alle patiënten na een chirurgische abortus		
Reeves 2009	RCT	N=40 vrouwen 2 groepen. Eerste groep 4 uur voor D&E, Tweede groep de nacht voorafgaande aan D&E??	doxycycline D&E met twee dosering schema's	de groep van 4uur voor AAP krijgt doxy	Afname van misselijkheid en braken na het gebruik van doxycycline bij groep twee	minder braken en misselijkheid, maar resulteert in lagere serum niveaus op het moment van D & E.infectie verschil?		A2
Fjerstad 2009	retrospectieve analyse	geslacht F. 3- ??zwangere vrouwen		bucale toediening van misoprostol	afname van de ernstige infecties	Het aantal ernstige infectie na medische abortus daalde met 93% na een verandering van vaginale tot buccale toediening van misoprostol		B
May 2007	RCT	N=140 routine profylaxe met antibiotica vergeleken met geen routine-profylaxe	Routine antibiotica profylaxe	Geen profylaxe	Er werden geen verschillen tussen routinematige AB- profylaxe of geen AB gevonden.	Er is niet genoeg bewijs om een beleid van antibioticaprofylaxe te evalueren voor vrouwen met een incomplete abortus.??		A2
Foy 2004	RCT	N= 249 patiënten	N= 249 patiënten	N=255	Naleving van de vijf belangrijkste aanbevelingen richtlijnen (primaire uitkomsten).en kosten	Geen effect werd waargenomen voor alle belangrijke aanbevelingen		A2
Miller 2004	RCT	Zelf gerapporteerde gegevens	N=2552	N=1764	geen significante verschillen tussen de groepen	geen vermindering van complicaties post-abortion .		A2
Lichtenberg 2003	RCT	1 ^e trimester behandeling, zuigcurettage	N=800 7 dgn 100mg 2dd1doxycycline	N=??? 3dgn 100mg 2dd1 doxy	significante vermindering van het risico voor? infectie			A2
Welte 2002	Farmaco-economische modelberekening	Groep vrouwen 15-34 jaar oud.	screening	Geen screening	Screening van 15-34-jarige vrouwen zou kosten besparen, vergeleken met geen screening	Vanuit farmaco-economisch perspectief is een CT- screenings programma voor seksueel actieve vrouwen in Amsterdam aan te bevelen.		C
Crowley 2001	RCT	1 ^e trimester behandeing abortus, groep1	N=273	N=	Er was geen verschil in het risico van overname naar het ziekenhuis en de	zwakke aanwijzingen dat metronidazol het risico van bovenste luchtwegeninfectie		A2

		groep 2			frequenties van zelf gerapporteerde symptomen in de twee groepen waren vergelijkbaar	en genitale infectie vermindert na het eerste trimester AAP??		
Grimes 2001	RCT	4 studies(keniaanse-; Nigeriaanse-, Amerikaanse-, Turkse-) Effectiviteit van profylactische antibiotica toediening vóór het inbrengen van een spiraaltje			Het spiraaltje is veilig te gebruiken, al dan niet met gebruik van profylactische antibiotica. prevalentie van infectie; geen verschil ?			A2
Larsson 2000	RCT	clindamycine 2% crème of placebo	N=1102	N= placebo	De behandeling met clindamycine crème bij vrouwen met een normale lactobacillen flora toonde geen verschil ten opzichte van de niet-behandelde groep.	Geen verschil		A2

Uitgangsvraag afwijkende echobevindingen bij het stellen van de diagnose zwangerschap

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Beoordeling	Bewijsniveau
Fakih 1986	prospectief	N=120	Echo pre-operatief	-	5x missed ab. 1x gemelli 1x eug	Echoscopie pre-op.essentieel voor diagnose abnormale zwang.		C
Jarallah 1985	retrospectief	N=753	Abdominale echoscopie	-	19 x niet zw. 52x niet vitaal 11x meerlingen 27 overige	Bij 27 vrouwen incidentele bevindingen		C
McGalliard 2003	prospectief	N=283	Echoscopie en zwangersch-test	-	4 vrouwen niet zwanger	259 zwangeren 3 meerlingen 17 missed abortion		C
Sinha 2004	retrospectief	N=140	Vaginale echoscopie		15x missed abortion	2x gemelli 1x ectopisch 1x mola 1x uterus bicornus		C

Uitgangsvraag zwangerschapsduur:vergelijking echoscopiebevindingen versus LMP/VT gegevens

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Beoordeling	Bewijsniveau
Blanchard 2007	prospectief	N=673 8 weken AM	Vergelijking opgegeven LMP en echo		Schatting LMP 19 dagen lager dan echo	Medicam. abortus mogelijk zonder echo		C
Fakih 1986	prospectief	N=120 1 ^e trimester	Vergelijking echo en opgegeven LMP en VT		Tussen echo en Vt 89% verschil<1 week 13% 1-2 weken 6 % >2 weken	Geen goede correlatie tussen echo en LMP,wel tussen echo en VT		C
Fielding 2002	prospectief multicenter	N=1016 Zwangerschap <63 dagen AM	Medicamenteuze abortus		Goede overall controle tussen LMP en VT ener zijds en echo	VT:87% correct 9 % incorrect		B
Goldstein 1988	prospectief	N=250 1 ^e trimester	Instrumentele abortus		4 vrouwen metLMP<12 weken bleek na echo langer zwanger			C
Jarallah 1985	retrospectief	N=753	Abdominale echo voor abortus		73% wist LMP	62% gelijk aan echo,22% verder en 16% minder ver		C
McGalliard 2003	prospectief	N=283	1e trimester chirurg 2e trimester micamenteus		Bij 90 van 262 vrouwen was er een verschil tussen LMP en echo van> 1week			C
Sinha 2004	retrospectief	N=140	Medicament.abortus <63 dagen		Discrepantie tussen LMP en echo in19,3%			C

Uitgangsvraag Bevindingen bij toepassing van peroperatieve en direct post-operatieve echoscopie

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Beoordeling	Bewijsniveau
Achary 2004	rct	N=230 1 ^e trimester	Zuigcurettage 115 met echo 115 zonder echo		15,9% complicaties zonder echo 3,7% met echo	Nacurettage bij 4,7% zonder echo, 0% met echo		A2
Darney 1989	retrospectief vergelijkend	N=353 N=457 2 ^e trimester	D+E met en zonder peri-operatieve echo		Perforatierisico 1,4% zonder echo	Perforatierisico 0,2% met echo		B
Fakih 1986	prospectief	Postabortum Echo N=120	Instrumentele abortus met of zonder postop- eratieve echo		Bij 6 vrouwen beeld van incomplete abortus	Bevestiging door curettage; echoscopie direct na ingreep voorkomt incomplete abortus		C
Helm 1986	prospectief	N=50	Instrumentele abortus, gevolgd door echo		33% uterus niet leeg 7x niet leeg in 2 ^e trimester	Echo peri-operatief goede controle op leeg zijn van cavum	Grote resten mag men niet missen in curettement	C

Uitgangsvraag Echoscopie bevindingen na 1^e trimester instrumentele abortus

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Beoordeling	Bewijsniveau
Bar-Hava 2001	prospectief	N=74	Echo op verschillende tijden na abortus		Bevindingen tussen vrouwen met en zonder klachten niet verschillend	Cavum eerste dagen na 1 ^e trimesterbehandeling in 77% niet leeg		B
Fakih 1986	prospectief	N=120	Echo direct postabortum		6x beeld van incomplete abortus	Door curettage bevestigd. echo direct na abortus voorkomt incomplete abortus		C
Haddad 1992	prospectief	N=21 1 ^e trimester	Echo na zuigcurettage		Na 4-6 uur pseudovruchtzak bij 19 vrouwen	Na 5 dagen bij allen leeg cavum		C
Helm 1986	prospectief	N=50 1 ^e trimester	Echo direct postabortum		Bij 33% cavum niet leeg	In 2 gevallen wel leeg		C
McEwing 2007	prospectief vergelijkend	N=143 1 ^e trimester	Echo bij 38 vrouwen zonder klachten en 105 met klachten		Slechte correlatie tussen echobevindingen/of symptomen	Slechte correlatie tussen echobevindingen en histologische bevindingen		B
Marengo 1988	prospectief	N=144 1 ^e trimester	Instrumentele abortus en echo direct postabortum		Na 8-36 uur bij 60 vrouwen niet-homogeen beeld	Bij 2 van 60 abortus incompletus. Echo post-abortum van relatief belang		C
Maslovitz 2004	retrospectief	N=69	Na 6-43 dagen echo		Hercurettage op verdenking restweefsel	Bij 59% pathologisch geen trofoblastweefsel		C
Mikkelsen 1994	prospectief	N=117 1 ^e trimester	Zuigcurettage en echo direct postabortum		Hercurettage bij 5 vrouwen i.v.m pijn en bloedverlies	Bij 3 vrouwen restweefsel		C
Stone 1974	prospectief	N=105 1 ^e trimester	Zuigcurettage binnen 24 uur abd.echo		Bij 33 vrouwen restweefsel	Duidelijke relatie tussen onmiddellijk optredende complicaties en placentaresten op echo	Wel veel complicaties >30%	C
Tribalat 1987	retrospectief	N=75 1 ^e trimester	zuigcurettage		In 14 gevallen streepvormig endometr.	1x doorgaande zwangerschap; 20x klein residu; 40x pseudo-vruchtzak		C

Uitgangsvraag Echobevingen op verschillende tijdstippen na medicamenteuze abortus

Referentie	Type studie	Kenmerken	Interventie	Controle	Uitkomsten	Resultaten	Beoordeling	Bewijsniveau
Acharya 2004	retrospectief	N=645 LMP <63 dagen	Vaginale echo na 2-3 weken		15,2% echoscopisch niet leeg, 43 gecuretteerd	Vaginale echoscopie slechts adjuvans, Klinisch beeld is bepalend		C
Cowett 2004	retrospectief cohort	N=437 <63 dagen	Metten endometriumdikte na 7-10 dagen		Gemiddelde dikte was 4,1+1,8 mm.	Metten van dikte endometrium geen maat voor succes van behandeling		C
Edelman 2004	prospectief	N=165	Vaginale echo na 4 uur na inname misoprostol		Vaginale echo heeft toegevoegde waarde 31x curettage	Leeg cavum voorspelt In 95% dat geen curettage nodig is		C
Fiala 2003	prospectief	N=167	Vaginale echo na 6-18 dagen+serum β -HCG		In 10,2 % kon complete abortus niet worden aangetoond	Daling β -HCG naar 20%:succesvol; Daling <80%:verdere evaluatie nodig		B
Machtinger 2005	prospectief	N=170 Amennor.<49dagen	Vaginale echo na 10-14 dagen		Bij 31 verdenking op resten	4 gecuretteerd bij 23 menstruatie afwachten;bij 9 resten		C
Markovitch 2006	prospectief	N=36	Vaginale echo na 6 uur en 14 dagen		Hercurettage op basis van klinisch beeld			C
Rorby 2004	prospectief	N=871 <63 dagen	Serum β -HCG na 8 en na 15 dagen Endometriumdikte meten na 15 dagen		Metten endometriumdikte en bepalen β -HCG niet bruikbaar	Beide bepalingen zijn geen test om late mislukking te voorspellen		C
Tsuchudin 1987	retrospectief	N=225 < 49 dagen	Vaginale echo na 14 dagen		Bij 40% verdenking op resten	Percentage zakte na langer wachten. Extra misoprostol had geen invloed.		C

Uitgangsvraag Rhesusfactor kans op foetomaternale transfusie bij abortus uitgedrukt in percentage positieve KB-testen

Auteur	Studie	Aantal vrouwen	Pos. KB-test pre-op. (> 0,1 ml)	Methode	Pos. KB.test post-op bij neg KB-test preop	Conclusie	Opm.	Bewijsklasse
Jorgensen 1969	Case-serie N=227	47 85 15 80	0 0 0 0	Spontaan Zuigcurettage Curettage Anders	0 (0%) 1 (1,2%) 1 (6,7%) 7 (8,6%)	Geen FMT bij spontane abortus; in 1,2% na zuigcurettage en in 8,6% na andere methoden		B
Leong c.s. 1979	Case-serie N=75	75	2	Zuigcurettage	10 (13,7%)	Voor 6 weken amenorroe geen FMT		B
Murray c.s. 1970	Case-serie N=483	91 243 73 76	21 39 11 7	Spontaan Zuigcurettage Saline Anders	1 (1,4%) 0 (0%) 1 (1,6%) 0 (0%)	Geen verschil in frequentie van FMT tussen spontane en geïnduceerde abortus	Zuigcurettage t/m 14 weken amenorroe	B
Queenan c.s. 1971	Case-serie N=606	404 202	0 0	Zuigcurettage Saline	7,2% 20,2%	Frequentie FMT stijgt met zwangerschapsduur	Zuigcurettage t/m 16 weken amenorroe	B
Borst-Eilers 1972	Case-serie N=72	12 50 8 2	Niet te bepalen 0 0 0	Zuigcurettage Curettage Sectio parva	Groep niet omschreven ; totaal 2 (3,3%)	In 2 gevallen FMT meer dan 0,1 ml maar minder dan 0,16 ml		

Uitgangsvraag Rhesusfactor - Kans op rhesussensibilisatie bij abortus in relatie tot methode, amenorroe en profylaxe

Auteur	Studie	Neg KB-test Pre-op	Pos KB-test Post-op	Profylaxe	Aantal Sensibilisaties	Amenorroe	Methode en aantal	Opmerkingen	Bewijsklasse
Jorgensen 1969	Case-serie N=30	30	1	Niets	3 (10%)	10 14 15	Zuigcurettage (1) Curettage (1) Curettage (1)		B
Murray c.s. 1970	Case-serie N=23	23	0	Niets	3	10 12 18	Zuigcurettage (1) Zuigcurettage (1) Hysterotomie (1)		B
Murray c.s. 1971	Case-control N=96	96	0	Niets	9	Gegevens onvolledig	Zuigcurettage (5) Saline (3) Hysterotomie (1)		B
Murray c.s. 1972	Case-serie N=177	44 40 12	7 van de geteste 96	Niets	2	7 en 10	< 12 weken >12 weken onbekend	Beide sensibilisaties hadden een neg. KB-test post-op.	C
Queenan c.s 1971	Case-serie N=43	25 18	0 0	Niets Anti-d	1 0	7	Zuigcurettage (1)	Profylaxe na 6 weken am	B
Visscher c.s. 1972	RTC N=57	29 19 9	29 19 9	Niets 300 ug anti-d Niets	0 0 0		Spontaan Spontaan Spontaan	Geen immunoprophylaxe bij spontane abortus < 12 weken	A2
Goldman c.s 1972	Controlled clinical trial N=170	122 48		Niets 200 ug anti-d	2 0	1 ^e trim. 2 ^e trim. 1 ^e trim. 2 ^e trim.	Spontaan (1) Spontaan (1) Instrumenteel (1) Instrumenteel (2)	FMT' groter bij instrumentele danbij spontane abortus. Risico neemt toe met gestatie	B
Keith c.s 1977	Controlled clinical Trial N=315	17 298		300 ug anti 50 ug anti	0 0	1 ^e trim. 1 ^e trim.		50 ug anti-d is voldoende in 1 ^e trim.	B
Bennebroek Gravenhorst c.s 1986	Case-serie N=103		FMT 1-3,5 ml In 6-8%			2 ^e trim.		75 ug anti-d is voldoende in 2 ^e trim.	C
Hensleigh c.s 1997	RCT N=187		FMT in 27%		0 (van N=134 controlegroep)	5-14 weken		Groep met 73 ug anti-d te klein voor statistiek	A2