

MisoREST: wat te doen bij een zwangerschapsrest na misoprostol-gebruik voor een miskraam?

Marika Lemmers, Marianne Verschoor, Birgit van der Goes, Pim Ankum en Ben Willem Mol

Ongeveer 20-30% van de vrouwen heeft een zwangerschapsrest na misoprostol-gebruik in verband met een niet-vitale zwangerschap in het eerste trimester. Hoewel de meeste vrouwen hierbij relatief asymptomatisch zijn leidt deze bevinding vaak tot additionele curettage. De MisoREST-trial onderzoekt de kosteneffectiviteit van afwachtend beleid versus curettage bij vrouwen met een zwangerschapsrest na misoprostol-gebruik. Verloskundigen zien, vaak als eerste zorgverlener, de vrouwen met een niet-vitale zwangerschap. Vrouwen hechten veel waarde aan voorlichting en advies die zij krijgen van de verloskundige. Wij willen met dit artikel de verloskundigen inlichten over de behandelopties en de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de niet-vitale zwangerschap.

Inleiding

Een miskraam is de meest voorkomende zwangerschapscomplicatie. Ongeveer 15% van alle zwangerschappen

eindigt in een miskraam wat neerkomt op 18.000 tot 27.000 miskramen per jaar in Nederland^[1]. De eerstelijns verloskundige krijgt door de toename van het aantal vroege echo's vaker te maken met patiënten met een niet-vitale zwangerschap. Dit type miskraam kan op drie manieren worden behandeld: expectatief, curettage of medicamenteus. Er is momenteel geen landelijke richtlijn voor de behandeling van miskramen. Wanneer een patiënte wordt verwezen naar de gynaecoloog, zal deze haar counsellen over de drie behandelopties en samen met haar beslissen welke behandeling wordt ingezet.

Achtergrond

Afwachten

De oudste behandeloptie is uiteraard het afwachtende beleid. Uit onderzoek is gebleken dat na het vaststellen van een niet-vitale zwangerschap, 50% van de vrouwen binnen 2 weken een complete miskraam heeft^[2].

Curettage

In de afgelopen eeuw werden vrouwen veelal gecuretteerd na het vaststellen van een niet-vitale zwangerschap. Deze behandeling kent een grote effectiviteit: 98% van de vrouwen heeft na behandeling een leeg cavum uteri^[3]. Bij een curettage kunnen echter complicaties optreden, zoals uterusperforatie, schade aan de cervix en endometrium waardoor intra-uteriene adhesies kunnen ontstaan. Dit wordt het Ashermansyndroom genoemd^[3,4]. Deze adhesies kunnen op de langere termijn zorgen voor menstruatiestoornissen, subfertiliteit en mogelijk ook obstetrische complicaties in een volgende zwangerschap. Zo lijkt er na curettage een verhoogde kans op vroeggeboorte in de volgende zwangerschap^[3,6].

Misoprostol

Meer recent heeft medicamenteuze behandeling met misoprostol zijn plek verworven in de behandeling van eerste trimester miskramen. Dit is een gemakkelijk toe te passen, kosteneffectieve en non-invasieve behandeloptie^[5]. Er is geen significant verschil tussen de hoeveelheid en duur

Drs. M. Lemmers, arts- onderzoeker AMC en AIOS gynaecologie Flevoziekenhuis, drs. M.A.C. Verschoor, arts-onderzoeker en ANIOS AMC, drs. B.Y. van der Goes, onderzoeksverloskundige AMC, dr. W.M. Ankum, gynaecoloog AMC, prof. dr. B.W. Mol, gynaecoloog AMC.

Dit artikel is afgeleid van het studieprotocol van de MisoREST. Marianne A.C. Verschoor, Marika Lemmers, Patrick M. Bossuyt, Giuseppe C.M. Graziosi, Petra J. Hajenius, Dave J. Hendriks, Marcel A.H. van Hooff, Hannah S. van Meurs, Brent C. Opmeer, Maurits W. van Tulder, Liesanne Bouwma, Ruby Catshoek, Peggy Geomini, Ellen R. Klinkert, Josje Langenveld, Theodoor E. Nieboer, J. Marinus van der Ploeg, Celine M. Radder, Taeke Spinder, Lucy F. van der Voet, Ben Willem J. Mol, Judith A.F. Huirne and Willem M. Ankum. Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after treatment with misoprostol for miscarriage: the MisoREST trial. BMC Pregnancy Childbirth. 13 (2013): 102.

van het bloedverlies en het aantal infecties bij gebruik van misoprostol vergeleken met curettage^[6]. De patiënttevredenheid over behandeling met misoprostol blijkt groot^[7]. Het succespercentage van een misoprostol-behandeling is ongeveer 70-80%^[3,8,9,10,11,12]. Dat betekent dat bij ongeveer 20-30% van de patiënten sprake is van een zwangerschapsrest na gebruik van misoprostol. Helaas is nog niet bekend wat dan het beste beleid is: afwachten tot de rest spontaan verdwijnt met de eerstvolgende menstruatie, of toch alsnog een curettage.

Omvang van het probleem

Het gebruik van misoprostol voor de behandeling van eerste trimester miskramen in Nederland is sterk toegenomen. In 2010 werd door 50% van de gynaecologen misoprostol voor de behandeling van miskramen toegepast, terwijl dit percentage in 2013 steeg naar bijna 100%^[13]. Ongeveer een derde van alle miskramen wordt nu behandeld met misoprostol. De overige patiënten wachten af of ondergaan een curettage. Wanneer 20-30% van de patiënten een zwangerschapsrest heeft na toepassing van misoprostol komt dit neer op ongeveer 3000 patiënten per jaar. We verwachten dat ongeveer 85% van de patiënten met een zwangerschapsrest deze rest spontaan zal verliezen, waarmee we in potentie 2500 patiënten een curettage kunnen besparen. Het is waarschijnlijk dat curettage grotere effectiviteit kent dan afwachtend beleid, maar wel gepaard gaat met bovengenoemde risico's. Deze risico's in acht nemend is het de vraag of de totale (kosten)effectiviteit van curettage groter is dan die van afwachtend beleid bij een zwangerschapsrest na misoprostol-gebruik.

De MisoREST-studie

De MisoREST-studie is een gerandomiseerd onderzoek waarin bestudeerd wordt of bij patiënten, met een zwangerschapsrest na misoprostol-gebruik in verband met een eerste trimester miskraam, kan worden afgewacht tot de rest spontaan verloren wordt of dat beter direct gecuretteerd kan worden^[14]. Het onderzoek wordt gesubsidieerd door ZonMw en is onderdeel van een pakket aan studies geïnitieerd door het Nederlands consortium voor gynaecologische en obstetrische studies. Er zijn 28 ziekenhuizen in Nederland die meedoen aan de MisoREST-studie.

Deelnemers

Vrouwen >18 jaar met echoscopische verdenking op een zwangerschapsrest een tot twee weken na gebruik van misoprostol in verband met een eerste trimester miskraam worden geïnformeerd over de studie. Bij echoscopie moet de diameter van het cavum uteri tenminste 10mm bedragen. Exclusiecriteria zijn: hevige vaginaal bloedverlies of hevige buikpijn zodat directe chirurgische interventie

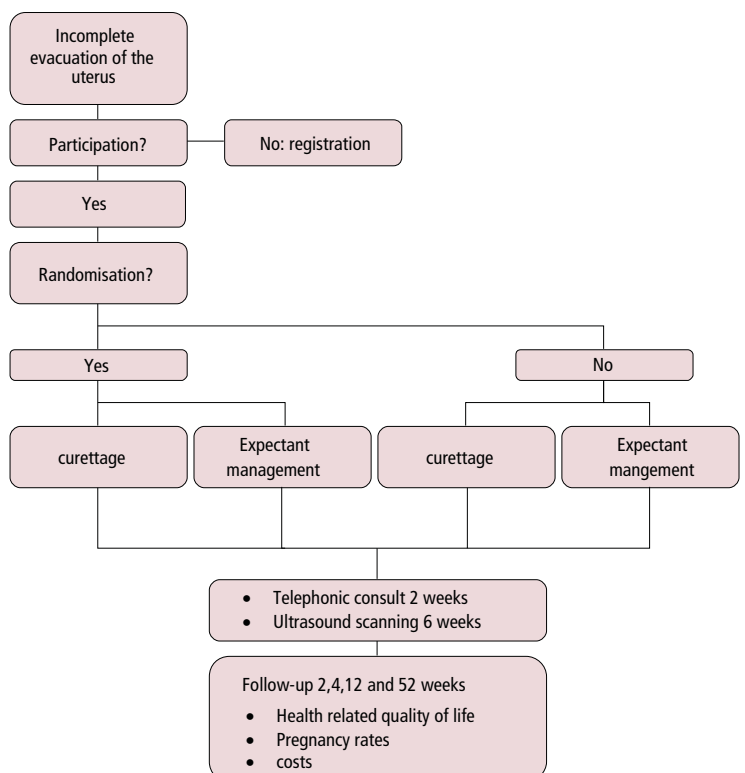
noodzakelijk is, koorts >38 graden of sepsis zodat gebruik van antibiotica noodzakelijk is. Wanneer vrouwen na gebruik van misoprostol nog een complete vruchtzak in utero hebben als teken dat de initiële behandeling met misoprostol niet heeft aangeslagen kunnen zij ook niet deelnemen aan de studie.

Inclusie en dataverzameling

Wanneer vrouwen aan de inclusiecriteria voldoen en exclusiecriteria ontbreken worden zij gecounseld voor deelname aan de studie. Indien informed consent wordt verkregen loten vrouwen voor expectatief beleid of curettage. Wanneer patiënten deelname weigeren bestaat de mogelijkheid om deze vrouwen te volgen in het observationele cohort van de studie. Bij aanvang worden enkele basisgegevens verzameld zoals demografische kenmerken, obstetrische en medische voorgeschiedenis zoals bijvoorbeeld graviditeit, pariteit, miskramen en aantal curettages. Van de huidige zwangerschap worden de amenorroeduur en de bevindingen bij echoscopie voor het gebruik van de misoprostol genoteerd.

Interventies en follow-up

Wanneer gerandomiseerd wordt voor curettage zal deze ingreep plaatsvinden binnen drie werkdagen. Lokale, regionale en algehele anesthesie mogen allen worden gebruikt. Zowel patiënten met een curettage als patiënten die geloot hebben voor afwachtend beleid worden twee weken na randomisatie gebeld door een onderzoeksverpleegkundige. Wanneer er op dat moment sprake is van koorts, veel buikpijn of heftig vaginaal



bloedverlies wordt een (re-)curettage gepland. In beide groepen wordt zes weken na randomisatie een transvaginale echo gemaakt om te beoordelen of het cavum leeg is. Wanneer dit niet het geval is wordt een (re-)curettage gepland (zie figuur 1).

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat is een leeg cavum uteri zes weken na randomisatie. Secundaire uitkomstmaten zijn kwaliteit van leven (gemeten met een gevalideerde vragenlijsten bij inclusie en twee, vier en twaalf weken na randomisatie), aantal en type re-interventies gedurende de eerste drie maanden en aantal zwangerschappen twaalf maanden na randomisatie. Daarnaast wordt een economische evaluatie uitgevoerd van de kosteneffectiviteit van afwachtend beleid versus curettage. Daarin worden de directe medische kosten (consumptie van gezondheidszorg), directe niet-medische kosten (bijvoorbeeld mantelzorg) en indirecte kosten (zoals werkverzuim) meegenomen.

Groepsgrootte

De studie is opgezet als superioriteitsanalyse waarbij verwacht wordt dat curettage in 98% van de gevallen en afwachtend beleid in 85% van de gevallen zal leiden tot een leeg cavum uteri. Aangenomen wordt dat een afwachtend beleid de voorkeur heeft wanneer dit niet leidt tot een groot nadeel ten opzichte van de curettage. Met een geschat uitvalspercentage van 20% komen we dan uit op een sample size van 162 patiënten, 81 per arm.

Data-analyse

Deze zal plaatsvinden volgens een intention to treat principe. De effectiviteit van curettage versus afwachtend beleid wordt uitgedrukt in een relatief risico en een 95% betrouwbaarheidsinterval. Verschil in aantal zwangerschappen zal worden uitgedrukt middels een Kaplan-Meiercurve. Gecorrigeerd voor het aantal onbeschermd cycli en cycli waarin anticonceptiva werden gebruikt. Ook de economische analyse zal plaatsvinden volgens een intention to treat principe.

Discussie

Omdat verloskundigen vaak als eerste zorgverlener worden geconfronteerd met patiënten met een niet-vitale zwangerschap, zal hen advies gevraagd worden over het verder te voeren beleid. Daarom is het belangrijk dat verloskundigen goed op de hoogte zijn van de behandelingsmogelijkheden en nieuwe ontwikkelingen op het

gebied van de eerste trimester miskraam. De MisoREST-trial is ontwikkeld om de kosteneffectiviteit van afwachtend beleid versus curettage bij vrouwen met een zwangerschapsrest na misoprostol-gebruik in verband met een miskraam te onderzoeken. Wanneer blijkt dat afwachtend beleid niet tot minder succes leidt dan curettage kunnen in potentie 2500 curettages minder worden uitgevoerd, wat zowel een kostenreductie als een reductie in het aantal potentiële complicaties van de curettage tot gevolg zal hebben.

Medisch ethische commissie

De studie is goedgekeurd door de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO - NL38637.018.11), door de medische ethische commissie van het AMC (Academisch Medisch Centrum) Amsterdam en door de raden van bestuur van de deelnemende ziekenhuizen. Deze trial is geregistreerd in het Nederlands Trial Register (NTR3110, <http://www.trialregister.nl>) ■

Referenties

1. Prisma landelijke LMR informatie. Prisma landelijke LMR informatie (2013)
2. Wieringa-de Waard M. et al. "Management of miscarriage: a randomized controlled trial of expectant management versus surgical evacuation." *Hum.Reprod.* 17.9 (2002): 2445-50.
3. Graziosi G C. et al. "Management of early pregnancy loss." *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 86.3 (2004): 337-46.
4. March, C M. "Management of Asherman's syndrome." *Reprod.Biomed Online* 23.1 (2011): 63-76.
5. Graziosi G C., et al. "Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management." *Hum. Reprod.* 20.4 (2005): 1067-71.
6. Say L. et al. "Medical versus surgical methods for first trimester termination of pregnancy." *Cochrane Database Syst.Rev.* 1 (2005): CD003037.
7. Wieringa-de Waard M. et al. "Patient preferences for expectant management vs. surgical evacuation in first-trimester uncomplicated miscarriage." *J.Clin.Epidemiol.* 57.2 (2004): 167-73.
8. Ankum W M. "Management of first trimester miscarriage." *Br.J.Hosp.Med.(Lond)* 69.7 (2008): 380-83.
9. Bagratee, J S., et al. "A randomized controlled trial comparing medical and expectant management of first trimester miscarriage." *Hum.Reprod.* 19.2 (2004): 266-71.
10. Graziosi, G C., et al. "Misoprostol versus curettage in women with early pregnancy failure after initial expectant management: a randomized trial." *Hum.Reprod.* 19.8 (2004): 1894-99.
11. Trinder J. et al. "Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial)." *BMJ* 332.7552 (2006): 1235-40.
12. Zhang J. et al. "A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure." *N Engl.J.Med.* 353.8 (2005): 761-69.
13. Brouns J F, Burger M P. and van Wijngaarden W J. "Evaluation of the introduction of a new treatment for the termination of pregnancy in The Netherlands." *Acta Obstet. Gynecol.Scand.* 89.9 (2010): 1210-13.
14. Verschoor M A. et al. "Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after treatment with misoprostol for miscarriage: the MisoREST trial." *BMC Pregnancy.Childbirth.* 13 (2013): 102.