



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Outcomes of treatment for first trimester miscarriage

Lemmers, M.

Publication date

2017

Document Version

Other version

License

Other

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Lemmers, M. (2017). *Outcomes of treatment for first trimester miscarriage*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

CHAPTER 11

Summary

In the **first chapter**, we introduce the history of treatment for first trimester miscarriage. Misoprostol is a relatively new treatment option for women with a first trimester miscarriage. And with its introduction it has become time to sum up the short term and long term, advantages and disadvantages, of the current treatment options available. In this thesis and the related thesis by Marianne Verschoor 'Management of first trimester miscarriage; new insight in old dilemmas' we describe the short and long term effects of misoprostol and curettage in the treatment of first trimester miscarriage.

Part I: long term complications of surgical treatment

In the first part of this thesis we conducted two systematic reviews to assemble all available literature on two important long term complications of curettage. **Chapter 2** describes the incidence and risk factors for the formation of intra uterine adhesions, also known as Asheman's syndrome. The risk on the formation of intra uterine adhesions increases with the number of miscarriages, and with the number of curettages performed.

In **chapter 3**, a second systematic review and meta-analysis describes the risk of preterm birth in women with a history of curettage. In women with such history, the risk of preterm birth in the subsequent pregnancy is higher than in women without. The risk of very or extreme preterm birth (birth <32 weeks of gestation or birth <28 weeks of gestation) is even further elevated.

Part II: Management of incomplete evacuation after medical treatment

A possible disadvantage in the use of misoprostol, is the chance of an incomplete evacuation of the uterus. In the second part we cover the management of women with an incomplete evacuation. Although these women are often relatively asymptomatic, a curettage is often performed. We wondered if expectant management would be a safe and alternative possibility for women with an incomplete evacuation. The MisoREST trial was developed to investigate this. The study protocol is covered in **chapter four**.

The primary results of the MisoREST trial, effectivity and safety of curettage versus expectant management, and complication rate and (re) intervention rate are displayed in **chapter five**. Curettage was effective in 97% of the women versus an effectivity of 76% in women following expectant management (RR 1.3, 95% CI 1.03–1.6). In both treatment groups complication rate was 10%. Two women allocated to curettage, underwent a hysteroscopy after initial curettage. In women allocated to expectant management, curettage was performed in four women, and three women underwent hysteroscopy.

Alongside the MisoREST trial we conducted a cohort study, following women who declined randomization and received treatment of their own choice. The follow-up was similar to the randomized women. The results of this cohort study are discussed in **chapter six**. The effectiveness of curettage was 95% compared to an effectiveness of 85% for expectant management. Complication rate was 6.2% in the curettage group versus 2.3% in the expectant management group. In the group

of women treated by curettage, 12% underwent a second curettage, a hysteroscopy or both. In women managed expectantly 18% underwent a curettage, a hysteroscopy or both.

In **chapter seven** we report on the health-related quality of life in women who participated in the MisoREST trial. We assessed quality of life with questionnaires at baseline, two, four and 12 weeks after study enrolment (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) and SF-36 (short form 36)). Women who underwent curettage scored lower over time on the mental component of SF-36, indicating a worse mental state. Scores on HADS and physical component were similar for both treatment groups over time.

Chapter eight depicts a cost-effectiveness analysis comparing curettage to expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment. The incremental costs for one extra woman with an empty uterus or uneventful clinical course was €8,586 for curettage compared to expectant management.

Long term reproductive outcome on women participating in the MisoREST trial, is described in **chapter nine**. Fertility rate and time to next pregnancy did not differ between women treated with curettage or who underwent expectant management. Pregnancy duration was not significantly different and caesarean section rate was similar for both treatment groups.

Part IV: Implications for practice

In this final part, we provide a general discussion on the contents of these thesis, describe implications for future research, and we make recommendations for the development of a national guideline on the treatment of first trimester miscarriages.

Samenvatting

In het **eerste hoofdstuk** bespreken we de geschiedenis van de behandeling van een eerste trimester miskraam. Misoprostol is een relatief nieuwe behandeloptie voor vrouwen met een eerste trimester miskraam. Met de introductie van misoprostol is de tijd rijp om de kort en lange termijn effecten en de voor en nadelen van de verschillende behandelopties voor een eerste trimester miskraam te bespreken. In dit proefschrift beschrijven we de korte en lange termijn effecten van misoprostol en curettage voor de behandeling van een eerste trimester miskraam.

Deel I: Lange termijn complicaties van chirurgische behandeling

In deel 1 van dit proefschrift beschrijven we een tweetal systematische reviews waarbij alle beschikbare literatuur is verzameld voor twee belangrijke potentiële lange termijn complicaties van curettage. **Hoofdstuk 2** beschrijft de incidentie en de risico factoren voor het optreden van intra uterine adhesies, ook wel Asherman syndroom genoemd. Het risico op de vorming van intra uterine adhesies neemt toe met het aantal doorgemaakte miskramen, en met het aantal doorgemaakte curettages.

In **hoofdstuk 3**, vermeldt een tweede systematische review en meta-analyse het risico op vroeggeboorte in vrouwen met een voorgeschiedenis van curettage. Vrouwen met een eerdere curettage hebben een hoger risico op vroeggeboorte in een volgende zwangerschap dan vrouwen zonder curettage. Het risico op extremere vroeggeboorte (<32 weken zwangerschap of < 28 weken zwangerschap) is zelfs verder verhoogd.

Deel II: Behandeling van een incomplete evacuatie na medicamenteuze behandeling

Een potentieel nadeel van het gebruik van misoprostol is het risico op een incomplete evacuatie van de uterus. In deel II bespreken we de behandel mogelijkheden voor vrouwen met een incomplete miskraam na behandeling met misoprostol. Hoewel deze vrouwen vaak relatief asymptomatisch zijn wordt er toch vaak een curettage verricht. Wij vroegen ons af of expectatief beleid een veilige en effectieve alternatieve optie is voor vrouwen met een incomplete evacuatie. De MisoREST trial werd ontwikkeld om dit te onderzoeken. Het studie onderwerp besproken in **hoofdstuk vier**.

De primaire uitkomsten van de MisoREST trial, effectiviteit en veiligheid van curettage versus expectatief beleid, complicaties en aantal (re)interventies worden uitgelicht in **hoofdstuk 5**. Curettage was effectief in 97% van de vrouwen versus een effectiviteit van 76% in vrouwen die expectatief beleid ondergingen (RR 1.3, 95% CI 1.03–1.6). In beide behandelgroepen was het complicatie percentage 10%. Twee vrouwen die hadden geloot voor curettage, ondergingen in tweede instantie een hysteroscopie. In de groep vrouwen die hadden geloot voor expectatief beleid, kregen vier vrouwen alsnog een curettage en drie vrouwen ondergingen een hysteroscopie.

Parallel aan de MisoREST trial verrichtten wij een cohort studie waarbij vrouwen die randomisatie weigerden werden behandeld volgens hun eigen keuze. De follow-up was gelijk aan de gerandomiseerde vrouwen. De resultaten zijn onderwerp van discussie in **hoofdstuk 6**. De effectiviteit van curettage was 95% vergeleken met een effectiviteit van 85% voor expectatief beleid. Complicatie percentage was 6.2% in de curettage groep versus 2.3% in de expectatieve groep. In de groep vrouwen die behandeld werden met curettage onderging 12% een tweede curettage, een hysteroscopie of

beide ingrepen. In de groep vrouwen die expectatief beleid ondergingen, kregen 18% van de vrouwen een curettage, een hysteroscopie of beide ingrepen.

In **hoofdstuk zeven** rapporteren we over gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven in vrouwen die curettage ondergingen vergeleken met expectatief beleid voor een incomplete evacuatie van de uterus na misoprostol behandeling. We onderzochten de kwaliteit van leven door middel van verschillende vragenlijsten op baseline, twee, vier en 12 weken na deelname aan de studie (HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en SF-36 (short form 36)). Vrouwen die behandeld waren met curettage scoorden lager, door de tijd, op de mentale component van de SF-36, wat een slechtere mentale gezondheid impliceert. Scores voor de HADS en de fysieke component van de SF-36 waren vergelijkbaar voor beide behandelgroepen, door de tijd.

Hoofdstuk acht beschrijft een kosten-effectiviteitsanalyse waarbij curettage wordt vergeleken met expectatief beleid in vrouwen met een incomplete evacuatie van de uterus na misoprostol behandeling. De incrementele kosten voor één extra vrouw met een lege baarmoeder of een complicatie loze follow-up was €8,586 voor curettage vergeleken met expectatief beleid.

Reproductieve uitkomsten op lange termijn voor vrouwen die participeerden in de MisoREST trial wordt beschreven in **hoofdstuk negen**. Fertiliteit en tijd tot de eerstvolgende zwangerschap verschilden niet tussen vrouwen die curettage of expectatief beleid ondergingen. Amenorroeduur was niet significant verschillend en sectio percentage was gelijk voor beide behandelgroepen.

Deel IV: Consequenties voor de klinische praktijk

In dit laatste deel bediscussiëren we de inhoud van deze thesis, beschrijven we mogelijke invalshoeken voor toekomstig onderzoek, en geven we aanbevelingen voor de ontwikkeling van een landelijke richtlijn over de behandeling van eerste trimester miskramen.

List of co-authors and their affiliation

Dr. A. Adriaanse, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar, The Netherlands
 Dr. W.M. Ankum, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. W.M. van Baal, Flevoziekenhuis, Almere, The Netherlands
 Drs L. Bouwma, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Den Bosch, The Netherlands
 Prof. dr. M.Y. Bongers, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, The Netherlands
 Dr. J.E. Bosmans, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands
 Prof. dr. P.M. Bossuyt, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Prof. dr. H.A.M. Brölmann, VU Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Drs. R. Catshoek, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht, The Netherlands
 Dr. S.F.P.J. Coppus, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen, The Netherlands
 Dr. P. Geomini, Maxima Medisch Centrum, Veldhoven, The Netherlands
 Dr. G.C. Graziosi, Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, The Netherlands
 Dr. P.J. Hajenius, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. M. Hemelaar, Westfriesgasthuis, Hoorn, The Netherlands
 Drs. D.J. Hendriks, Amphia Ziekenhuis, Breda, The Netherlands
 Dr. M.W. Heymans, VU Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. M.A.H. van Hooff, Sint Franciscus Ziekenhuis, Rotterdam
 Drs. A.B. Hooker, Zaans Medisch Centrum, Zaandam, The Netherlands
 Dr. J.A.F. Huirne, VU Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. C.A.H. Janssen, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda, The Netherlands
 Dr. P. van Kesteren, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Oost, The Netherlands
 Dr. E.R. Klinkert, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, The Netherlands
 Dr. J. Langeveld, Zuyderland Ziekenhuis, Heerlen, The Netherlands
 Dr. J. Limpens, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. H.S. van Meurs, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Prof. dr. B.W.J. Mol, The Robbinson Institute, Adelaide, Australia
 Dr. C. Naaktgeboren, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands
 Dr. T.E. Nieboer, Universitair Medisch Centrum Sint Radboud, Nijmegen, The Netherlands
 Dr. B.C. Opmeer, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. K. Oude-Rengerink, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, The Netherlands
 K. Overwater, VU Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. J.M. van der Ploeg, Martini Ziekenhuis, Groningen, The Netherlands
 Dr. C. Radder, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie West, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. J. Schutte, Isala Klinieken, Zwolle, The Netherlands
 Drs. F. Siemens, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft, The Netherlands
 Dr. T. Spinder, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden, The Netherlands
 Drs. A.L. Thurkow, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Prof. dr. M.W. van Tulder, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands
 Drs. M.A. Verschoor, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands
 Dr. A. Vollebregt, Spaarne Gasthuis, locatie Hoofddorp, Hoofddorp, The Netherlands
 Drs. L. van der Voet, Deventer Ziekenhuis, Deventer, The Netherlands

Portfolio

Name PhD student: Marike Lemmers
 PhD period: May 2012- March 2017
 Name PhD supervisors: prof. dr. B.W.J. Mol, dr. W.M. Ankum, dr. J.A.F. Huirne

Courses

Year

- Medical literature: Pubmed Basics 2012
- Medical literature: EndNote 2012
- Practical Biostatistics 2013
- Cochrane course on writing a systematic review on intervention 2014
- E-BROK (electronische Basiscursus Regelgeving Klinische Onderzoeken) 2016

Seminars and workshops

- Consortium training days, Veldhoven 2012

(Inter)national conferences

- 43e Gynaecongres, Den Bosch 2013
- 44e Gynaecongres, Papendal 2013
- 46e Gynaecongres, Papendal 2014
- Annual meeting Werkgroep Endoscopische Gynaecologie NVOG, Noordwijk 2015
- ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology ,Lisbon 2015
- Annual meeting Vereniging van Fertiliteitsartsen, Utrecht 2015
- 48e Gynaecongres, Papendal 2015
- Meeting Werkgroep jonge zwangerschap NVOG, Kamerik 2016
- ESGE European Society of Gynaecological Endoscopy, Brussels 2016
- 50e Gynaecongres, Amersfoort 2016

Oral- and poster presentations

- Oral: Preliminary results of the MisoREST trial 2015
 Werkgroep Endoscopische Gynaecologie, Noordwijk
- Oral: Does curettage increase the risk of subsequent preterm birth 2015
 47e Gynaecongres, Amersfoort
- Poster: Quality of life in women participating in the MisoREST trial 2015
 ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology, Lisbon
- Oral: Does curettage increase the risk of subsequent preterm birth? 2015
 ESHRE European Society of Human Reproduction and Embryology, Lisbon
- Oral: Primary results of the MisoREST trial 2015
 Vereniging voor Fertiliteitsartsen, Utrecht
- Oral: Primary results of the MisoREST trial 2015
 48e Gynaecongres, Papendal
- Oral: Results of the MisoREST trial 2016
 Refereeravond cluster AMC/VUMC, Amsterdam

- Oral: Results MisoREST study 'Wat REST er na de MisoREST?' 2016
Werkgroep jonge zwangerschap NVOG, Kamerik
- Oral: Fertility and obstetric outcomes in women participating in the MisoREST trial 2016
ESGE European Society of Gynaecological Endoscopy, Brussels

Teaching, supervising

- Kelly Overwater. Topic: Fertility and obstetric outcomes of women Participating in the MisoREST trial 2016

List of publications

- Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after treatment with misoprostol for miscarriage: a study protocol
Verschoor MA, Lemmers M, Bossuyt PM, Graziosi GC, Hajenius PJ, Hendriks DJ, van Hooff MA, van Meurs HS, Opmeer BC, van Tulder MW, Bouwma L, Catshoek R, Geomini P, Klinkert ER, Langenveld J, Nieboer TE, van der Ploeg JM, Radder CM, Spinder T, van der Voet LF, Mol BW, Huirne JAF, Ankum WM
BMC Pregnancy Childbirth. 2013 May 2;13:102
- Systematic review and meta-analysis of intra uterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome
Hooker AB, Lemmers M, Thurkow AL, Heymans MW, Opmeer BC, Brölmann HAM, Mol BWJ, Huirne JAF
Hum Reprod Update. 2014 Mar-Apr;20(2):262-7
- Treatment options for first trimester miscarriage: new insights
Verschoor MA, Lemmers M, Wekker MZ, Ankum WM, Mol BW, Goddijn M
Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7900 (Dutch)
- Practice variation in the management of first trimester miscarriage in The Netherlands: A nationwide survey
Verschoor MA, Lemmers M, Wekker MZ, Huirne JA, Goddijn M, Mol BW, Ankum WM
Obstetrics and Gynecology International 2014, Article ID 387860
- Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis
Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF, Ankum WM, Mol BWJ
Hum Reprod. 2016 Jan;31(1):34-45
- Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: a randomised controlled trial
Lemmers M, Verschoor MAV*, Oude Rengerink K, Naaktgeboren C, Opmeer BC, Bossuyt PM, Huirne JA, Janssen CA, Radder C, Klinkert ER, Langenveld J, Catshoek R, Van der Voet L, Siemens F, Geomini P, Van Hooff MH, Van der Ploeg JM, Coppus SF, Ankum WM, Mol BW; MisoREST study group (*: both authors contributed equally)*
Hum Reprod. 2016 Nov;31(11):2421-27
- Surgical versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage: a cohort study
Lemmers M, Verschoor MAC*, Oude Rengerink K, Naaktgeboren C, Bossuyt PM, Huirne JAF, Janssen CAH, Radder C, Klinkert ER, Langenveld J, Van der Voet L, Siemens F, Bongers M, Van Hooff MH, Van der Ploeg JM, Coppus SFPJ, Ankum WM, Mol BWJ, on behalf of the MisoREST study group (*: both authors contributed equally)*
Accepted for publication European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology

- Fertility and obstetric outcome after surgical treatment or expectant management in women with incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage
Lemmers M, Verschoor MAC, Overwater K, Bossuyt PM, Hendriks D, Hemelaar M, Schutte J, Adriaanse A, Mol BWJ, Ankum WM Huirne JAF.
Accepted for publication European Journal of Obstetrics and Gynaecology and Reproductive Biology
- Medical treatment of early fetal death: a systematic review with meta-analysis
Verschoor MAC, Lemmers M, Kim BV, Hickey M, Vazquez JC, Mol BWJ, Neilson JP
Submitted
- Patient preferences for expectant management versus surgical evacuation in case of incomplete evacuation after misoprostol use for miscarriage: a discrete choice experiment
Hentzen JEKR, Verschoor MAC, Lemmers M, Ankum WM, Mol BWJ, Van Wely M
Submitted
- Quality of life for curettage versus expectant management in women with an incomplete evacuation of the uterus after misoprostol treatment for miscarriage in randomized and non-randomized women
Lemmers M, Verschoor MAC, Bossuyt PM, Huirne JAF, Radder C, Geomini P, Van Kesteren P, Van Baal WM, Vollebregt A, Mol BWJ, Ankum WM, Bosmans JE
Submitted
- Cost-effectiveness of surgical versus expectant management in patients with incomplete evacuation of the uterus after misoprostol use
Lemmers M, Verschoor MAC, Bossuyt PM, Huirne JAF, Spinder T, Nieboer TE, Bongers MY, Jansen CAH, van Hooff MAH, Mol BWJ, Ankum WM, Bosmans JE
Submitted
- Systematic review of acute complications after surgical treatment for miscarriage
Verschoor MAC, Lemmers M, Limpens J, Ankum WM, Mol BWJ
In progress