

Richtlijn
Pelvic inflammatory
disease
en het
tubo-ovarieel abces

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN Pelvic inflammatory disease en tubo-ovarieel abces

© 2011 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Deze richtlijn, ontwikkeld door de Koepel Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 609e ledenvergadering d.d. 11 november 2011 te Arnhem.

Dagtekening 11 november 2011

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE
Mercatorlaan 1200
Postbus 20075, 3502 Utrecht
www.nvog.nl

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.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. P.J.M. van Kesteren, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (voorzitter)
- Dr. A.H. Adriaanse, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Mw. dr. P.M.J. Geomini, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Mw. dr. J.A.F. Huirne, gynaecoloog, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Mw. drs. C.L. van der Wijden, gynaecoloog, MPH, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie
- Dr. N.L.A. Arents, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Dr. A.P. van Dam, arts-microbioloog, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

- Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht
- Mw. drs. C.F. la Chapelle, adviseur richtlijnontwikkeling Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Met dank aan mw. drs. J.W.M. Plevier, informatiespecialist, voor het verrichten van de literatuursearches.

Samenvatting van de aanbevelingen

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn 'Pelvic inflammatory disease en het tubo-ovarieel abces'. Deze richtlijn is tot stand gekomen conform de methode van de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO). Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Lezers van deze samenvatting worden voor overwegingen en de onderbouwing van deze aanbevelingen naar de volledige richtlijn verwezen.

Aanbevelingen ten aanzien van de anamnese, het lichamelijk onderzoek en infectieparameters voor de diagnostiek van PID

Bij één of meer van de volgende symptomen dient men de diagnose PID te overwegen:

- pijn onder in de buik
- abnormale fluor,
- koorts (temperatuur boven de 38°C),
- diepe dyspareunie,
- slinger/opdrukpijn van de cervix bij vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek,
- gevoelige adnexa bij vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek,
- intermenstrueel vaginaal bloedverlies en contactbloedingen ten gevolge van cervicitis/endometritis.

Bij twijfel over de diagnose PID dienen andere oorzaken voor pijn onder in de buik te worden uitgesloten (extra-uteriene zwangerschap, acute appendicitis, endometriose, gastro-intestinale aandoeningen, complicaties van een ovariële cyste: zoals ruptuur of torsie en urineweginfectie).

Aanbevelingen voor microbiologische testen bij diagnostiek van PID

Bij verdenking op PID moet altijd materiaal (cervixuitstrijk of buikvocht) voor een nucleic acid amplification technique (NAAT) worden afgenomen voor onderzoek naar gonorroe en

Chlamydia trachomatis. Dit dient men bij voorkeur voorafgaande aan het starten van de antibiotische behandeling te doen.

Er hoeft geen banale cervixkweek te worden afgenomen bij verdenking op PID omdat de uitslag geen gevolgen heeft voor de initiële behandeling of voor eventuele behandeling van seksuele partners. Bij falen van de primaire behandeling en ontbreken van diagnostisch materiaal m.b.v. invasieve diagnostiek wordt wél aangeraden om een banale cervixkweek in te zetten, om multiresistente gramnegatieve staven aan te tonen.

Het IUD hoeft niet voor kweek ingezonden te worden.

Aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek

Echografisch onderzoek dient plaats te vinden bij verdenking op PID ter opsporing van een TOA en uitsluiting van andere aandoeningen (zie differentiaaldiagnose).

Beeldvormende technieken zoals CT en MRI kunnen worden overwogen indien er twijfel is over de diagnose PID (twijfel over de diagnose of een onduidelijk echografisch beeld).

Een laparoscopie om een PID te bevestigen hoeft niet routinematig te worden verricht, maar kan verricht worden in geval van twijfel over de diagnose PID. Indien een laparoscopie wordt uitgevoerd, dient buikvocht afgenomen te worden voor een NAAT (op *Chlamydia* en gonorroe) en een banale kweek. Tevens is het raadzaam om een cervicale uitstrijk (op *Chlamydia* en gonorroe) voor NAAT af te nemen, als dit nog niet gedaan is.

De keuze voor beeldvorming in de vorm van CT/MRI of laparoscopie dient men te bepalen op basis van het klinisch beeld en beschikbare middelen.

Aanbevelingen voor het primaire antibioticabeleid bij verdenking op PID

Bij enige verdenking op PID moet zo snel mogelijk worden gestart met antibiotische

behandeling om de klachten te verminderen en de nadelige gevolgen van PID, zoals infertiliteit, EUG en chronische buikpijn, zo veel mogelijk te voorkomen.

In het geval van PID is de eerste keuze bij de antibiotische behandeling ofloxacin 400 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal, beide gedurende 14 dagen.

Bij overgevoeligheid voor metronidazol, of wanneer metronidazol slecht wordt verdragen, kan daarvoor in de plaats clindamycine 600 mg 3 dd oraal gedurende 14 dagen worden voorgeschreven.

Bij overgevoeligheid voor ofloxacin kan daarvoor in de plaats ceftriaxon 500 mg eenmalig intramusculair (i.m.) worden voorgeschreven, gevolgd door doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal gedurende 14 dagen.

Het verdient niet de voorkeur om PID alleen met doxycycline en metronidazol te behandelen.

Mogelijke alternatieve (met minder bewijskracht) antibiotische regimes bij poliklinische behandeling van PID zijn:

- clindamycine 600 mg 3 dd oraal en ciprofloxacin 500 mg 2 dd oraal gedurende 14 dagen;
- ceftriaxon 500 mg eenmalig i.m. en azitromycine 1 g/week oraal gedurende gedurende 14 dagen;
- moxifloxacin 400 mg 1 dd oraal gedurende 14 dagen;
- ciprofloxacin 500 mg eenmalig oraal in combinatie met doxycycline 200 mg 1 dd oraal en metronidazol 500 mg 2 dd oraal.

Indien door NAAT *Neisseria gonorrhoeae* aangetoond wordt, dient de behandeling uitgebreid te worden met ceftriaxon 500 mg eenmalig, i.v. of i.m.

Bij zwangere patiënten met PID heeft een behandeling met ceftriaxon 2 g eenmalig iv. En vervolgens gedurende 14 dagen azitromycine 1 g oraal per week en metronidazol 500 mg 2 dd i.v. of oraal de voorkeur.

Aanbevelingen voor de klinische behandeling van PID

Een niet-effectieve poliklinische behandeling met oraal ofloxacin 400 mg 2 dd en metronidazol 500 mg 2 dd moet klinisch worden omgezet in een ander regime en niet intraveneus worden voortgezet met dezelfde middelen.

Indicatie tot chirurgisch ingrijpen, niet-effectieve poliklinische behandeling en de noodzaak tot intraveneuze toediening van antibiotica zijn de belangrijkste redenen voor klinische opname bij PID.

De eerste keus voor klinische behandeling is intraveneus ofloxacin 400 mg 2 dd en metronidazol 500 mg 2 dd, tenzij dit regime al langer dan 24 uur oraal gestart was zonder klinische respons.

Alternatieve klinische behandelingen zijn:

- clindamycine 900 mg 3 dd i.v. plus gentamicine 5 mg/kg 1 dd i.v. gevolgd door
 - clindamycine 450 mg 4 dd oraal voor een totaal van 14 dagen of
 - doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal voor een totaal van 14 dagen.
- Ceftriaxon 2 g 1 dd i.v. plus doxycycline 100 mg 2 dd i.v., gevolgd door doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal voor een totaal van 14 dagen.

Behandeling met onder andere gentamicine is niet de eerste keus in verband met mogelijke ototoxiciteit en nefrotoxiciteit.

Als een PID niet reageert op ofloxacin en metronidazol kan ceftriaxon 2 g 1dd aan de behandeling worden toegevoegd.

In geval van extended-spectrum bètalactamaseproducerende stammen is inclusie van een aminoglycoside zoals gentamicine 5 mg/kg lichaamsgewicht 1 dd geïndiceerd.

In geval van multiresistente gramnegatieve staven kan inclusie van een carbapenem zoals meropenem 500 mg 3 dd i.v. geïndiceerd zijn. Bij peritonitis moet de dosering worden verhoogd naar 1 gr 3 dd i.v.

Intraveneuze behandeling dient tenminste 24 uur gecontinueerd te worden. Nadat klinische verbetering is opgetreden, kan men overgaan op orale therapie.

Het wordt aangeraden bij klinische patiënten met verdenking op PID de diagnose te heroverwegen en de effectiviteit van de antibiotische behandeling iedere 24 uur na opname te beoordelen.

Bij verslechtering van het klinische beeld dient direct verder onderzoek plaats te vinden om de diagnose en effect van de ingestelde therapie te verifiëren.

Als het klinische beeld gelijk blijft, wordt geadviseerd om gedurende 72 uur eenzelfde behandeling met antibiotica aan te houden alvorens andere antibiotische therapie te overwegen.

Aanbevelingen voor de counseling

De behandelend arts dient een patiënte met PID te informeren over:

- het ziektebeeld;
- dat er naast soa's ook andere oorzaken zijn van een PID;
- het belang van de behandeling en het afmaken van een antibiotica kuur;
- de mogelijke bijwerkingen van de behandeling;
- de mogelijkheid van keuze voor een andere antibiotische behandeling in het geval van overgevoeligheid;
- de potentieel nadelige gevolgen van PID (infertiliteit, EUG, chronische buikpijn);
- het feit dat recidief-PID een toename geeft van de kans op infertiliteit;
- het feit dat de kans op een recidief-PID ten gevolge van een soa afneemt door condooms te gebruiken;

- bij een PID ten gevolge van een soa worden screening en behandeling van seksuele partners besproken.
- in het geval van een indicatie tot opname in begrijpelijke woorden informeren over het wanneer en waarom tot ziekenhuisopname wordt overgegaan.

Aanbevelingen voor patiënten met een intra-uterien device (IUD) en PID

Bij verdenking op een PID kan men overwegen een aanwezig IUD te verwijderen en starten met antibiotische behandeling. Het IUD hoeft niet per se verwijderd te worden.

Wanneer er geen klinische verbetering is 72 uur na de start met antibiotische behandeling, moet men overwegen het IUD alsnog te verwijderen.

Men dient te overwegen het IUD pas te verwijderen nadat minimaal een half uur intraveneuze antibiotica/of een uur orale antibiotica gegeven zijn.

Bij PID met tubo-ovarieel abces (TOA) wordt aanbevolen het IUD te verwijderen.

Bij verdenking op een PID ten gevolge van een *Actinomyces* moet het IUD verwijderd worden.

Aanbevelingen voor de behandeling van een TOA

In geval van een TOA kan eenzelfde antibiotische behandeling worden gestart als aanbevolen bij de primaire intraveneuze antibiotische behandeling.

Men dient te overwegen bij patiënten met een verhoogde kans op onvoldoende respons op antibiotische therapie (zoals dubbelzijdige abcessen, een eerdere PID of een TOA met een afmeting > 8 cm of > 100 ml) een echo- of CT-geleide abcesdrainage uit te voeren in combinatie met antibiotische therapie.

Bij persisterende koorts (> 72 uur) of verslechterende klinische conditie onder antibiotische behandeling, moet indien mogelijk, abcesdrainage worden uitgevoerd.

De methode van drainage, echoscopische of CT-geleide, hangt af van de in de kliniek aanwezige expertise.

Gedraineerd materiaal dient altijd aangeboden te worden voor NAAT voor onderzoek naar gonorroe en *Chlamydia* en een banale kweek. Tevens is het raadzaam om een cervicale uitstrijk af te nemen en in te sturen voor NAAT op *Chlamydia* en gonorroe als dit nog niet verricht is.

Bij een laparoscopische behandeling in de acute fase verdienen alleen spoelen en drainage de voorkeur boven extirpatie van aangedaan weefsel.

Bij een verdenking op een geruptureerd TOA is het van belang om te starten met intraveneuze behandeling met breedspectrumantibiotica. Ook wordt geadviseerd om dan een laparoscopie te verrichten ter uitsluiting van andere aandoeningen en om de abcesholte en buikholte te spoelen en te draineren.

Aanbevelingen voor behandeling van PID op basis van een *Actinomyces*-infectie

Voor de behandeling van pelviene actinomycose dient bij voorkeur gestart te worden met intraveneus penicilline-G 10-20 miljoen IU/dag gedurende 2 tot 6 weken gevolgd door een langdurige periode orale penicilline-V 2-4 g per dag. Het is onbekend hoe lang dit moet, maar veelal wordt dit middel 6 tot 12 maanden gegeven.

Indien reeds chirurgische extirpatie is uitgevoerd van geïnfecteerd weefsel kan een kortere nabehandeling van enkele maanden met orale penicilline overwogen worden. Wel blijft de initiële intraveneuze behandeling met penicilline-G (10-20 miljoen IU/dag) gedurende 2-6 weken noodzakelijk.

Bij overgevoeligheid voor penicilline kan erytromycine 500 mg 4 dd, clindamycine 600 mg 3 dd, doxycycline 100 mg 2 dd worden voorgeschreven.

Bij twijfel aan de diagnose actinomycose kan een CT-geleide of laparoscopische punctie worden overwogen om onnodige chirurgie te voorkomen.

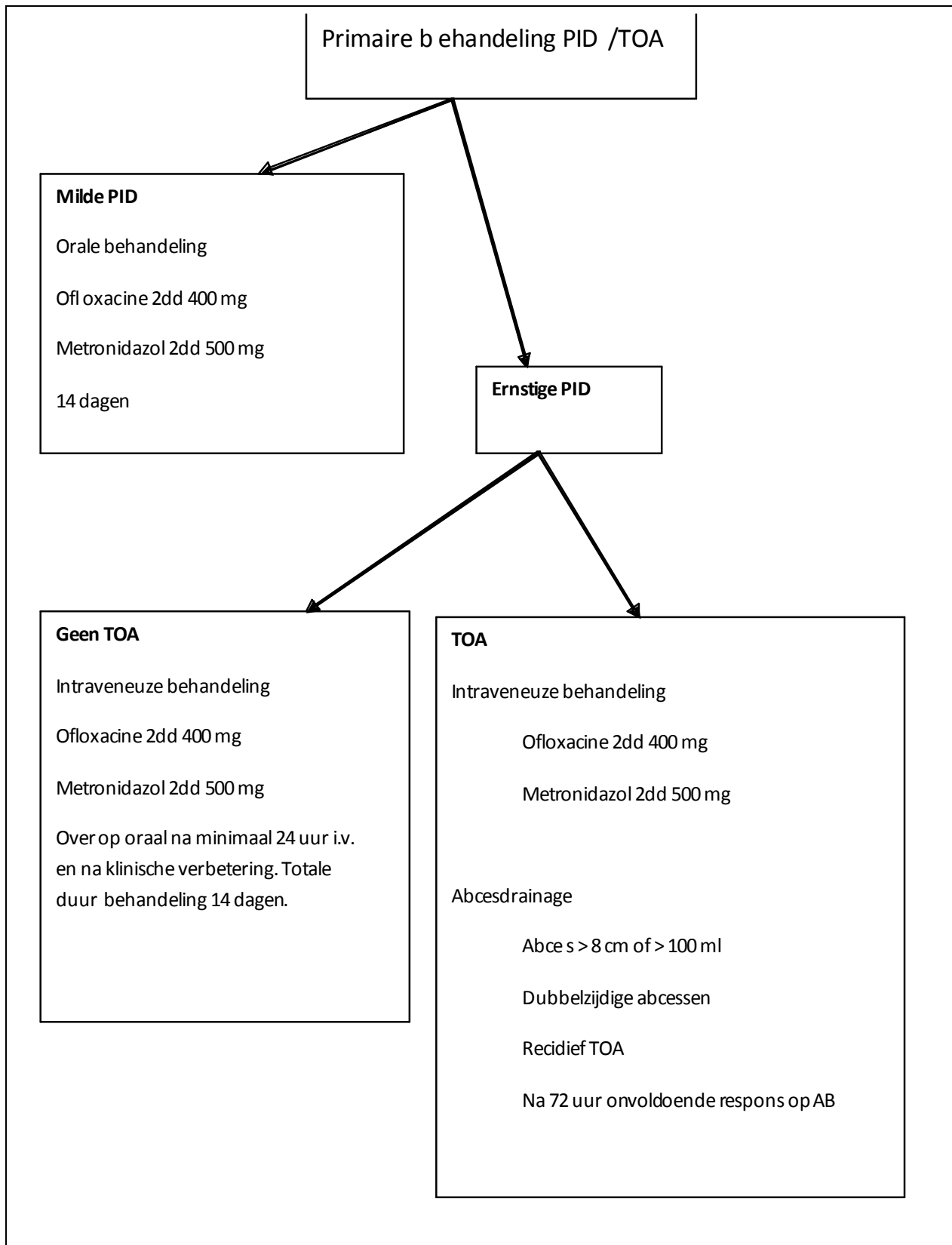
Bij aangetoonde *Actinomyces* in abcesvocht verdient antibiotische therapie de voorkeur zodat uitgebreid chirurgisch ingrijpen mogelijk kan worden voorkomen.

Indien er bij actinomycose sprake is van abcesvorming moet men drainage overwegen.

Aanbeveling bij hiv-positieve patiënten met PID

Vrouwen die geïnfecteerd zijn met hiv kunnen dezelfde (medicamenteuze) behandeling krijgen als vrouwen zonder hiv-infectie. Eventuele potentiële interactie met hiv-medicatie dient wel in acht genomen te worden.

Stroomdiagram voor de behandeling van PID en TOA



INHOUDSOPGAVE

Colofon	3
Samenstelling van de werkgroep.....	4
Samenvatting van de aanbevelingen.....	5
Aanbevelingen ten aanzien van de anamnese, het lichamelijk onderzoek en infectieparameters voor de diagnostiek van PID.....	5
Aanbevelingen voor microbiologische testen bij diagnostiek van PID	5
Aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek	6
Aanbevelingen voor het primaire antibioticabeleid bij verdenking op PID	6
Aanbevelingen voor de klinische behandeling van PID	8
Aanbevelingen voor de counseling.....	9
Aanbevelingen voor patiënten met een intra-uterien device (IUD) en PID	10
Aanbevelingen voor de behandeling van een TOA.....	10
Aanbevelingen voor behandeling van PID op basis van een <i>Actinomyces</i> -infectie.....	11
Aanbeveling bij hiv-positieve patiënten met PID	12
INLEIDING.....	20
Aanleiding	20
Doelstelling	20
Richtlijngebruikers	20
Uitgangsvragen.....	21
Samenstelling werkgroep	21
Belangenverstrengeling	21
Werkwijze werkgroep	21
Patiëntenparticipatie	22
Methode richtlijnontwikkeling	22
Strategie voor zoeken naar literatuur	22
Beoordeling van de kwaliteit van studies	23
Formuleren van aanbevelingen	26
Implementatie en indicatorontwikkeling.....	27
Juridische betekenis van richtlijnen	27
Herziening.....	27
Literatuur.....	28

HOOFDSTUK 1: Achtergrondinformatie	29
Incidentie	29
Diagnostiek	31
Etiologie	31
Risicofactoren	31
Complicaties	32
Behandeling	33
Literatuur	33
HOOFDSTUK 2: De diagnostiek bij verdenking op Pelvic Inflammatory Disease	35
Uitgangsvragen.....	35
2. Welke diagnostiek moet bij een patiënte met verdenking op PID worden verricht?	35
Inleiding	35
2.1 Welke klinische criteria zijn van belang voor het stellen van de diagnose PID?	35
Onderbouwing	36
Conclusies	39
Overwegingen.....	41
Aanbevelingen	41
2.2 Welk microbiologisch onderzoek moet bij de patiënte worden uitgevoerd bij verdenking op PID?	42
Onderbouwing	42
Conclusies	43
Overwegingen.....	43
Aanbevelingen	44
2.3 Wat is de rol van beeldvormende technieken in het diagnosticeren van PID?	45
Onderbouwing	45
Conclusies	46
Overwegingen.....	47
Aanbevelingen	47
2.4 Wanneer is een diagnostische laparoscopie geïndiceerd?	47
Onderbouwing	48
Conclusie	48
Overwegingen.....	48
Aanbevelingen	49
Literatuur	49

HOOFDSTUK 3: Primaire (antibiotische) behandeling van PID	51
Uitgangsvragen.....	51
Inleiding	51
3.1 Welk primair antibioticabeleid moet worden toegepast bij PID?	51
3.1.1 Wanneer moet er bij de verdenking op PID gestart worden met antibiotica?	52
Onderbouwing	52
Conclusie	52
Overwegingen.....	53
Aanbeveling	53
3.1.2 Welke typen antibiotica horen te worden voorgeschreven voor de primaire behandeling van PID, in welke dosering en duur?.....	53
Onderbouwing	53
Conclusies	55
Overwegingen.....	56
Aanbevelingen	58
3.2 Wanneer is er een indicatie voor klinische opname bij een patiënte met PID?	59
Onderbouwing	60
Conclusie	60
Overwegingen.....	61
Aanbevelingen	62
3.3 Welke antibiotische behandeling wordt gegeven aan klinische patiënten met PID?	62
Onderbouwing	62
Conclusies	63
Overwegingen.....	65
Aanbevelingen	65
Evaluatie van het ingestelde beleid	66
Conclusies	66
Overwegingen.....	67
Aanbevelingen	67
Literatuur.....	69
 HOOFDSTUK 4: IUD en PID	 71
Uitgangsvragen.....	71
4. Hoe is het beleid bij een patiënt met PID en een IUD?	71
Inleiding	71
4.1 Moet bij de verdenking op PID het IUD bij de patiënte worden verwijderd?	72
Onderbouwing	72

Conclusies	74
Overwegingen.....	76
Aanbevelingen	76
4.2 Indien het IUD verwijderd wordt, moet dit dan onder antibiotisch scherm?	77
Onderbouwing en overwegingen.....	77
Aanbeveling	77
4.3 Hoe is het beleid indien er een TOA aanwezig is?	77
Onderbouwing en overwegingen.....	77
Aanbeveling	78
4.4 Hoe is het beleid indien er een <i>Actinomyces</i> -infectie is?	78
Onderbouwing en overwegingen.....	78
Conclusies	78
Aanbeveling	79
Literatuur.....	79
HOOFDSTUK 5: Behandeling van een gecompliceerde PID	80
Uitgangsvragen.....	80
5. Hoe te handelen bij een gecompliceerde PID?	80
Inleiding	80
5.1 Hoe te handelen indien sprake is van een (niet geruptureerd) TOA?.....	81
Inleiding	81
Onderbouwing	81
Conclusie	82
Overwegingen.....	82
Aanbeveling	83
5.2 Wanneer wordt drainage van een TOA/TOC aanbevolen?	83
5.3 Hoe moet deze plaatsvinden (echogeleid/laparoscopisch)?	83
Onderbouwing	83
Conclusie	84
Overwegingen.....	84
Aanbevelingen	85
Onderbouwing	86
Conclusie	87
Overwegingen.....	87
Aanbevelingen	88
Onderbouwing	6388
Conclusie	89
Overwegingen.....	89

Aanbevelingen	90
5.4 Hoe te handelen indien er verdenking is op een <i>Actinomyces</i> -infectie bij PID?	90
Inleiding	90
Onderbouwing	91
Conclusies	92
Overwegingen.....	92
Aanbevelingen	93
Onderbouwing	94
Conclusies	94
Overwegingen.....	95
Aanbevelingen	95
5.5. Hoe te behandelen indien tbc?	95
5.6. Hoe te handelen bij een hiv/immuungecompromiteerde patiënt?	96
Onderbouwing en overwegingen.....	96
Conclusie	96
Aanbevelingen	97
Literatuur.....	97
BIJLAGE 1: Zoekstrategieën	100
BIJLAGE 2: Evidencetabellen	103
2.1 Welke klinische criteria zijn van belang voor het stellen van de diagnose PID?	103
4.1 Moet bij verdenking op een PID het IUD worden verwijderd?	110
5.1.1. Hoe antibiotisch te behandelen indien er sprake is van een (primaire) TOA?	116
5.1.2. Hoe te handelen indien er sprake is van een (primaire) TOA?	122
5.4 Hoe te handelen bij symptomatische <i>Actinomyces</i> -infectie?	130
BIJLAGE 3: Overzicht belangenverklaringen	135

INLEIDING

Aanleiding

Optimale en vroegtijdige behandeling van pelvic inflammatory disease (PID) is essentieel om de klachten te verminderen en late complicaties zoals subfertiliteit, extra uterine graviditeit (EUG) en chronische buikpijn te beperken. Toch blijkt er in Nederlandse klinieken geen eenduidig (antibiotisch) beleid, ondanks een in 2002 verschenen CBO-richtlijn waarin een duidelijk advies voor antibiotische behandeling wordt gegeven. (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2002) Ook is de behandeling van een tubo-ovarieel abces (TOA) niet duidelijk omschreven. Deze richtlijn bevat aanbevelingen voor de behandeling van PID en TOA.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De conclusies en aanbevelingen zijn het resultaat van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te zijn voor de dagelijkse praktijk van de behandeling van de patiënt met een PID. Met name onderwerpen waarover tot op heden onduidelijkheid bestond, worden belicht.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is in eerste plaats geschreven voor gynaecologen en gynaecologen in opleiding om de behandeling van PID te verbeteren. Daarnaast kan deze richtlijn gebruikt worden door andere disciplines zoals microbiologen, betrokken bij de behandeling van de patiënt met een PID.

Uitgangsvragen

De vraag naar de beste behandeling voor PID en een TOA vormt het vertrekpunt van deze richtlijn. In het eerste hoofdstuk (achtergrondinformatie) wordt beschreven hoe groot het PID-probleem is in Nederland. Wat is de incidentie van PID in Nederland? Is er een toename van de incidentie en wat is daar de oorzaak van? Hoe ontstaat PID (etiologie) en wat zijn de risicofactoren?

In het tweede hoofdstuk wordt de vraag beantwoord hoe de (differentiaal)diagnostiek bij verdenking op PID verricht moet worden.

In het derde hoofdstuk komt de primaire antibiotische behandeling aan de orde en hoe de patiënte te counselen ten aanzien van de behandeling en eventuele gevolgen van PID. Het vierde hoofdstuk behandelt vragen over een IUD bij een vrouw met PID. In hoofdstuk vijf wordt de behandeling van een gecompliceerde PID (TOA, *Actinomyces*, tbc en immuungecompromitteerde patiënten) besproken.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een werkgroep ingesteld, bestaande uit vijf gynaecologen en twee microbiologen. Zij zijn gemandateerd door hun wetenschappelijke vereniging.

Belangenverstrengeling

Door alle werkgroepleden is een belangenverklaring ingevuld, een overzicht hiervan vindt u in bijlage 3.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende anderhalf jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Bij de start van het richtlijnontwikkelingstraject werden met de werkgroepleden de knelpunten geanalyseerd. De knelpunten werden vervolgens

vertaald in uitgangsvragen. Aan de hand van de gedefinieerde uitgangsvragen werden vervolgens zoekvragen opgesteld. De zoekacties werden in samenwerking met informatiespecialisten uitgevoerd. Uit een oriënterende search bleek dat de Britse Richtlijn van het Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Management of acute pelvic inflammatory disease (Green-top guideline No.32, 2008) op het grootste deel van de opgestelde uitgangsvragen een evidence based antwoord gaf en zodoende zeer bruikbaar was voor het ontwikkelen van de Nederlandse richtlijn. De RCOG-richtlijn vormt dan ook de basis voor deze richtlijn. De zoekstrategie van de Britse richtlijn is opgevraagd, herhaald en geüpdatet door de informatiespecialist. Relevante literatuur werd op kwaliteit en inhoud beoordeeld door de werkgroepleden. Vervolgens werden er teksten opgesteld door de werkgroep. De vastgestelde teksten vormen samen de hier voorliggende richtlijn.

Patiëntenparticipatie

Patiëntenparticipatie bij de ontwikkeling van deze richtlijn was lastig te bewerkstelligen in verband met de moeilijkheid van de materie. Er zijn geen specifieke patiëntenverenigingen voor PID of TOA, hetgeen het realiseren van patiëntenparticipatie sterk beperkt. Om deze redenen is ervoor gekozen om belangenverenigingen te benaderen in de commentaarfase van de richtlijn. Door de Patiëntenvereniging Gynaecologie Nederland (PGN) zijn patiënten geïnterviewd. De opmerkingen uit de interviews zijn tijdens de commentaarfase verwerkt in de richtlijn.

Methode richtlijnontwikkeling

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar 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/>). Tevens werd gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library. Vervolgens is de zoekstrategie van de RCOG opgevraagd, geüpdatet en herhaald tot november 2009. Er waren enkele uitgangsvragen die niet

werden behandeld in de RCOG-richtlijn; hiervoor zijn afzonderlijke searches verricht in de elektronische databases Medline (PubMed) (1949-2010) en Embase (Ovid) (1980-2010). Er is aanvullend handmatig gezocht naar studies in de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's). In afwezigheid van RCT's werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. Voor enkele onderwerpen zijn aanvullende literatuursearches verricht (IUD en PID, behandeling *Actinomyces*-infectie bij PID en behandeling van een TOA). De zoekstrategieën van de additionele searches staan weergegeven in bijlage 1.

Beoordeling van de kwaliteit van studies

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradueerd naar mate van bewijs. Hierbij is voor de hoofdstukken 1, 2, 3 en 5 de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1.

Tabel 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijs-niveau	Interventieonderzoek	Diagnostisch accuratesseonderzoek	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 t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding'

		grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek t.o.v. 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 cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje 'Onderbouwing'. Wanneer er nauwelijks goede gecontroleerde onderzoeken werden gevonden voor dit onderwerp, zijn de studies alleen samengevat in de tekst en niet in evidencetabellen. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een 'conclusie'. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs (zie tabel 2).

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 ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 (Het is aangetoond dat...)
2	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar

	uitgevoerde onderzoeken van niveau B (<i>Het is aannemelijk dat...</i>)
3	1 onderzoek van niveau B of C (<i>Er zijn aanwijzingen dat...</i>)
4	Mening van deskundigen (<i>De werkgroep is van mening dat...</i>)

Voor hoofdstuk 4, IUD en PID, is gekozen om – volgens de recentste ontwikkelingen op het gebied van richtlijnen – de methode toe te passen van Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) voor het graderen van de kwaliteit van bewijs en de sterkte van de aanbevelingen. Bij de beoordeling van de literatuur aangaande dit hoofdstuk heeft de werkgroep vooral gekeken naar studies waarbij, naar inzicht van de werkgroepleden, klinisch relevante uitkomstmaten gebruikt werden. De door de werkgroep opgestelde relevante klinische uitkomstmaten waren: 6 uitkomstmaten voor de korte termijn (afname van de pijn onder in de buik, afname van koorts, afname van misselijkheid en braken, opnameduur, verbetering van leukocytose en verbetering van de bezinking) en 2 uitkomstmaten voor de lange termijn (kans op spontane zwangerschap en de kans op een recidief-PID).

De beoordeling van de kwaliteit van deze studies gebeurde zoals weergegeven in tabel 3. Vervolgens werd de kwaliteit van het bewijs op het niveau van de systematische review beoordeeld. Met de kwaliteit van het bewijs wordt bedoeld in hoeverre er vertrouwen is dat de aanbevelingen gebaseerd kunnen worden op de (effectschatting van de) evidence en de GRADE-tabellen. Het wetenschappelijk bewijs werd vervolgens kort samengevat in een ‘conclusie’. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat bij de conclusie vermeld, inclusief de GRADE-waardering van bewijs.

Bij GRADE wordt de evidence per uitkomstmaat beoordeeld. De beoordeling wordt gedaan door het invullen van een evidenceprofiel (zie bijlage 2.4.1). Alleen voor kritieke en/of belangrijke uitkomstmaten wordt een evidenceprofiel gemaakt. Er zijn in totaal 5 factoren die de kwaliteit van het bewijs per uitkomstmaat kunnen verlagen en 3 factoren die de kwaliteit kunnen verhogen. Per factor kan de kwaliteit met 1 of 2 niveaus omlaag gaan. Als het om een ernstige beperking gaat, dan gaat de kwaliteit met 1 niveau

omlaag; als het om een zeer ernstige beperking gaat, dan gaat de kwaliteit met 2 niveaus omlaag.

De verschillende typen onderzoek kunnen worden ingedeeld naar mate van bewijs. In het GRADE-systeem beginnen RCT's met hoge kwaliteit (4) en observationele studies met lage kwaliteit (2). Niet-vergelijkende, niet-systematische studies (bijv. case series en case reports) zijn altijd van zeer lage kwaliteit. Een overzicht van de GRADE-indeling van kwaliteit van studies per uitkomstmaat is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3 GRADE-indeling van kwaliteit van studies per uitkomstmaat

Kwaliteit	Studiedesign	Kwaliteit verlagen	Kwaliteit verhogen
Hoog (4)	RCT	<i>1. Studiebeperkingen</i> -1 ernstig -2 zeer ernstig <i>2. Inconsistentie</i> -1 ernstig -2 zeer ernstig <i>3. Indirectheid</i> -1 ernstig -2 zeer ernstig <i>4. Imprecisie</i> -1 ernstig -2 zeer ernstig <i>5. Publicatiebias</i> -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	<i>1. Groot effect</i> +1 groot +2 zeer groot <i>2. Dosis-respons relatie</i> +1 bewijs voor relatie <i>3. Plausibele confounding</i> +1 zou het effect onderschatten +1 zou het effect overschatten als er geen effect was aangetoond
Matig (3)			
Laag (2)	Observationele vergelijkende studie (vb. patientcontrole onderzoek, cohortonderzoek)		
Zeer laag (1)	- Niet-systematische klinische observaties (vb. case series of case reports)		

RCTs beginnen 'hoog' (4), observationele studies beginnen 'laag' (2)

Bij RCTs: vb. totaal 1 punt downgraden: dan van hoog (4) naar matig (3); bij RCTs: vb. totaal 2 punten downgraden: dan van hoog (4) naar laag (2); bij RCTs: in totaal ≥ 3 punten downgraden: dan van hoog (4) naar zeer laag (1)

Bij observationele studies: vb. 1 punt upgraden: dan van laag (2) naar matig (3)

Formuleren van aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten van belang, zoals patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overwegingen'. Bij de overwegingen spelen de ervaring en opvattingen van de werkgroepleden een rol. De 'aanbevelingen' geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen. De gebruikte methodiek voor richtlijnontwikkeling verhoogt de transparantie van de totstandkoming van de aanbevelingen in deze richtlijn.

Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn in zijn algemeenheid én 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/wordt verspreid onder de beroepsgroepen: gynaecologen en microbiologen en ziekenhuizen. Daarnaast is/wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* en het *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie* en is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de NVOG.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen in het streven kwalitatief goede of 'optimale' zorg te verlenen, deze aanbevelingen volgen. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg' en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is in bepaalde gevallen soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit te beargumenteren, met de patiënt te bespreken en te documenteren.

Herziening

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. Uiterlijk in 2017 bepaalt het bestuur van de NVOG of deze richtlijn nog actueel is.

Literatuur

Green-top guideline No.32 (2008). Management of acute pelvic inflammatory disease. *RCOG Guideline*.

Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. (2002). CBO Richtlijn: Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum.

HOOFDSTUK 1: Achtergrondinformatie

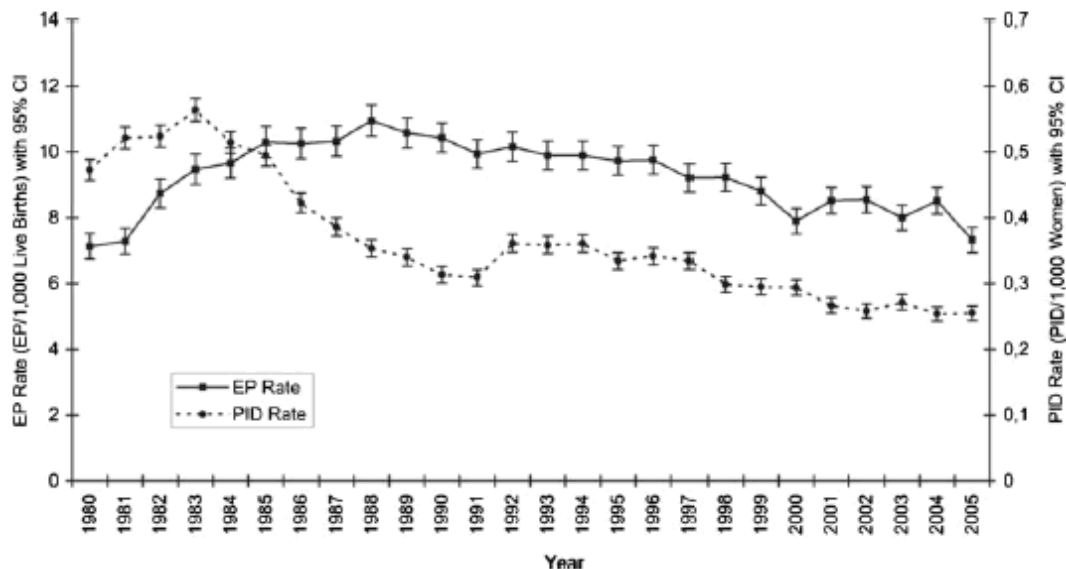
'Pelvic inflammatory disease' (PID) is een ontsteking in het kleine bekken ten gevolge van verspreiding van micro-organismen doorgaans vanuit de vagina en de cervix naar het endometrium, de tubae en aangrenzende structuren. Een tubo-ovarieel abces is een niet eerder bestaande holte in het ovarium, tuba en/of aangrenzende structuren gevuld met pus.

Incidentie

Omdat het diagnosticeren van PID niet altijd eenvoudig is en registratie van PID niet of niet uniform plaatsvindt, is het moeilijk betrouwbare uitspraken te doen over de incidentie. (Simms, Warburton, & Westrom, 2003) Gebaseerd op de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk in 104 huisartsenpraktijken verdeeld over Nederland, stelt Van Bergen de prevalentie in 2001 op 50/100.000 persoonsjaren. In stedelijke gebieden is de prevalentie, ten opzichte van het platteland, het hoogst. (van Bergen et al., 2006) In de NHG-standaard van 2005 (Dekker J.H., Veehof L.J.G., & Hinlopen R.J., 2005) wordt vermeld dat de incidentie 70 per 100.000 vrouwen is. Het overgrote gedeelte bestaat uit vrouwen in de vruchtbare levensfase in stedelijke gebieden en er is een sterke relatie tussen de incidentie van PID en de incidentie van soa. (Van der Linden MW Westert GP, 2011)

Na het raadplegen van de Landelijke Medische Registratie 1980-2005 over PID (gebaseerd op de ICD-9-codering bij opname van vrouwen tot 44 jaar) leverde dit de volgende grafiek. (Mol et al., 2010)

Figuur 1.1 Ratio opgenomen vrouwen met PID



Rechter as: EUG-ratio, Linker as: PID-ratio. Uit: Mol F, et al 2010 (ref)

De volgende kanttekeningen dienen bij de grafiek te worden gemaakt: het opnamebeleid is veranderd: tegenwoordig wordt minder snel besloten tot opname. Het aantal absolute opnamen lijkt in de loop van de tijd stabiel gebleven. Bovendien betreft het het aantal opgenomen vrouwen met een PID. Het aantal vrouwen per jaar dat poliklinisch behandeld wordt voor een PID is niet geheel bekend.

Het is echter niet bekend hoe de incidentie van de poliklinisch behandelde PID's is. Er zijn verschillende factoren bekend die het meten van de incidentie van PID in Nederland beïnvloeden: de definitie van de PID en het vaststellen daarvan zijn niet eenduidig; er is meer aandacht voor soa en de complicaties daarvan vergeleken met 10 jaar geleden en er vindt meer screening op soa plaats.

Daarenboven is er in 2005 de NHG-standaard verschenen over soa en PID, waardoor het waarschijnlijk is dat bij geringe verdenking op PID bij een jonge vrouw er sneller behandeld wordt.

Diagnostiek

Het diagnosticeren van PID wordt omschreven in hoofdstuk 2, de diagnostiek van PID. In de praktijk is het diagnosticeren van PID niet altijd eenvoudig.(Simms et al., 2003)

Etiologie

De microbiële flora, betrokken bij PID, is afkomstig uit de vagina en de cervix. In de literatuur worden als belangrijkste verwekkers anaerobe gram-negatieve staven genoemd. Daarnaast spelen facultatief aerobe gram-negatieve staven (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp.) en de seksueel overdraagbare pathogeen *Chlamydia trachomatis* een rol. Een recente studie vond ook *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* (groep B-streptokokken) en peptostreptokokken (anaerobe gram-positieve kokken) als verwekker.(Judlin et al., 2010) Een pathogeen dat recent in de belangstelling is komen te staan is *Mycoplasma genitalium*; de betekenis van deze bacterie is echter nog niet duidelijk.(Soper, 2010) Toch blijkt in de meerderheid (tot meer dan 70%) van de gevallen de verwekker van een PID niet aan te tonen.(Parker & Topinka, 2000) Goede Nederlandse gegevens zijn er niet. De indruk bestaat dat het belang van *N. gonorrhoeae* in Nederland relatief gering is.(Witte et al., 1993)

Risicofactoren

Risicofactoren voor het ontwikkelen van PID in een jonge alleenstaande seksueel actieve vrouw zijn: leeftijd van de sexarche, de aanwezigheid van een gonokokken- of chlamydiacervicitis, een eerder doorgemaakte PID, laag gezinsinkomen, roken, en seks tijdens de menstruatie.(Ness, Smith, Chang, Schisterman, & Bass, 2006)

Daarnaast is iedere gynaecologische of obstetrische ingreep een risicofactor voor het ontwikkelen van PID.(Meirik, 2007) Over PID na het plaatsen van een IUD is veel onderzoek verricht. De incidentie van PID bij vrouwen met een IUD varieert fors; van ongeveer 1 per 100 (Sivin & Stern, 1994) tot 1 per 1000 (Farley, Rosenberg, Rowe, Chen, & Meirik, 1992) vrouwenjaren. Uit klinische trials verricht door de WHO (23.000 inserties wereldwijd) blijkt dat er een verhoogd risico is, van 9,7 per 1000 vrouwenjaren

op het ontwikkelen van PID de eerste 20 dagen na het inbrengen van een koper- en hormoonhoudend IUD. (Farley et al., 1992) De adjusted ratio is 6,3 (95%-BI 3,4–11,6). Daarna blijft de incidentie van PID bij vrouwen met een IUD constant laag (1,4 per 1000 vrouwjaren) gedurende maximaal achtjarig gebruik van een koper- of hormoonhoudend IUD en verschilt de incidentie niet veel van de incidentie van PID onder de gewone populatie.(Farley et al., 1992; Sivin & Stern, 1994)

Toch blijft het onduidelijk of insertie van een IUD het risico op PID in de eerste 20 dagen na de insertie werkelijk verhoogt. Door verschillende oorzaken zoals het ontbreken van een uniforme definitie van PID, het gebruik van verschillende diagnostische middelen, de overdiagnostiek onder vrouwen met een IUD, verschillende ‘*confounders*’ (aantal seksuele partners, prevalentie van soa’s in de sociale omgeving en de leeftijd van de IUD-gebruikster) en het ontbreken van een betrouwbare controlegroep blijft het moeilijk om de kans op PID na insertie van een IUD te kwantificeren. Beschermende factoren zijn condoomgebruik en mogelijk de combinatiepil en progestageenpreparaten.(MMWR 1991; Prog. Human reprod. 1996; Ness et al., 2006)

Complicaties

Complicaties op de korte termijn zijn een tubo-ovarieel abces (TOA) en op de langere termijn subfertiliteit, extra-uteriene graviditeit, chronische buikpijn en een recidief-PID.

TOA’s werden gerapporteerd in 10-15% van klinisch behandelde casus met PID.(McNeeley, Hendrix, Mazzoni, Kmak, & Ransom, 1998)

Tuba-aandoeningen werden bij 10,8% van de vrouwen door Weström et al. (Westrom, 1995) vastgesteld. Zij volgden meer dan 1200 vrouwen met een laparoscopisch bevestigde PID gedurende enkele jaren waarbij onvruchtbaarheid werd vastgesteld bij 4% na een episode van milde/matige PID en bij 40% na drie PID-episodes. Ook was de incidentie van tuba-aandoeningen afhankelijk van ernst van de PID en uitstel van de start van de behandeling.

Uit de PEACH-studie, een grote gerandomiseerde studie waarbij 831 vrouwen voor milde PID werden behandeld, bleek dat er geen verschil was tussen de vrouwen die klinisch of poliklinisch waren behandeld in het voorkomen van de gevolgen van PID op

de korte en lange termijn. De langetermijngevolgen (35 maanden) waren chronische buikpijn (30%), recidiverende PID's (12-16%), EUG's (0,3-1%) en infertiliteit (overall 18%).(Ness et al., 2002) Ook Lutjeboer constateerde een verhoogd risico op tuba-aandoeningen met een OR van 3,2-5,5 indien er PID in de anamnese is.(Lutjeboer et al., 2009)

Behandeling

Het merendeel van de vrouwen met PID wordt behandeld door de huisarts. Slechts een klein gedeelte wordt gezien door de gynaecoloog. Dit betreft meestal doorverwijzing in verband met de ernst van de klachten, de onvoldoende reactie op de ingestelde therapie, of mogelijke complicaties. Daarnaast ziet de gynaecoloog vrouwen met PID na een door hem uitgevoerde ingreep zoals bijvoorbeeld het plaatsen van een IUD en een zwangerschapsafbreking en na de bevalling (Smaill & Gyte, 2010) of na doorverwijzing via de spoedeisende hulp of andere specialist. De behandeling van PID, gecompliceerde PID en TOA wordt beschreven in de hoofdstukken 3, 4 en 5.

Literatuur

Pelvic inflammatory disease: guidelines for prevention and management (1991). *MMWR Recomm.Rep.*, 40, 1-25.

Non-contraceptive benefits of oral contraceptives (1996). *Prog.Hum.Reprod.Res.*, 6-7.

Dekker J.H., Veehof L.J.G., & Hinloopen R.J. (2005). NHG Standaard Pelvic inflammatory disease (Eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap* 48, 509-513.

Farley, T. M., Rosenberg, M. J., Rowe, P. J., Chen, J. H., & Meirik, O. (1992). Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet*, 339, 785-788.

Judlin, P., Liao, Q., Liu, Z., Reimnitz, P., Hampel, B., & Arvis, P. (2010). Efficacy and safety of moxifloxacin in uncomplicated pelvic inflammatory disease: the MONALISA study. *BJOG.*, 117, 1475-1484.

Lutjeboer, F. Y., Verhoeve, H. R., van Dessel, H. J., van, d., V, Mol, B. W., & Coppus, S. F. (2009). The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: a systematic review. *BJOG.*, 116, 612-625.

McNeeley, S. G., Hendrix, S. L., Mazzoni, M. M., Kmak, D. C., & Ransom, S. B. (1998). Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess 4. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 178, 1272-1278.

Meirik, O. (2007). Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections

2. *Contraception*, 75, S41-S47.

Mol, F., van Mello, N. M., Mol, B. W., van, d., V, Ankum, W. M., & Hajenius, P. J. (2010). Ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease: a renewed epidemic? *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 151, 163-167.

Ness, R. B., Smith, K. J., Chang, C. C., Schisterman, E. F., & Bass, D. C. (2006). Prediction of pelvic inflammatory disease among young, single, sexually active women. *Sex Transm.Dis.*, 33, 137-142.

Ness, R. B., Soper, D. E., Holley, R. L., Peipert, J., Randall, H., Sweet, R. L. et al. (2002). Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 186, 929-937.

Parker, C. A. & Topinka, M. A. (2000). The incidence of positive cultures in women suspected of having PID/Salpingitis. *Acad.Emerg.Med.*, 7, 1170.

Simms, I., Warburton, F., & Westrom, L. (2003). Diagnosis of pelvic inflammatory disease: time for a rethink. *Sex Transm.Infect.*, 79, 491-494.

Sivin, I. & Stern, J. (1994). Health during prolonged use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. International Committee for Contraception Research (ICCR). *Fertil.Steril.*, 61, 70-77.

Smaill, F. M. & Gyte, G. M. (2010). Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, CD007482.

Soper, D. E. (2010). Pelvic inflammatory disease. *Obstet.Gynecol.*, 116, 419-428.

van Bergen, J. E., Kerssens, J. J., Schellevis, F. G., Sandfort, T. G., Coenen, T. J., & Bindels, P. J. (2006).

Prevalence of STI related consultations in general practice: results from the second Dutch National Survey of General Practice. *Br.J.Gen.Pract.*, 56, 104-109.

Van der Linden MW Westert GP, D. B. D. S. F. (2011). Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk.

Westrom, L. (1995). Effect of pelvic inflammatory disease on fertility. *Venereology.*, 8, 219-222.

Witte, E. H., Peters, A. A., Smit, I. B., van der Linden, M. C., Mouton, R. P., van der Meer, J. W. et al. (1993). A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 50, 153-158.

HOOFDSTUK 2: De diagnostiek bij verdenking op pelvic inflammatory disease

Uitgangsvragen

2. *Welke diagnostiek moet bij een patiënte met verdenking op PID worden verricht?*
 - 2.1 *Welke klinische criteria (zowel uit de anamnese, het gynaecologisch onderzoek en laboratoriumonderzoek) zijn van belang voor het stellen van de diagnose PID?*
 - 2.2 *Welk microbiologisch onderzoek moet bij de patiënte worden uitgevoerd bij verdenking op PID?*
 - 2.3 *Wat is de rol van beeldvormende technieken in het diagnosticeren van PID?*
 - 2.4 *Wanneer is een diagnostische laparoscopie geïndiceerd?*

Inleiding

Vast omschreven criteria voor het stellen van de diagnose PID ontbreken. De werkgroep wil een leidraad geven voor de diagnostiek van PID.

De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in bijlage 1.

Anamnese, lichamelijk onderzoek en infectieparameters

- 2.1 *Welke klinische criteria zijn van belang voor het stellen van de diagnose PID?*

Onderbouwing

In de RCOG-richtlijn (2008) wordt een aantal symptomen genoemd die suggestief zijn voor de diagnose PID: bilaterale pijn in de onderbuik, abnormale fluor, koorts (boven de 38°C), diepe dyspareunie, slinger/opdrukpijn van de cervix bij bimanueel vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek, gevoelige adnexa bij bimanueel vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek, intermenstrueel vaginaal bloedverlies en contactbloedingen ten gevolge van cervicitis/endometritis.

In de literatuur werden een systematische review uit 1991 (Kahn, Walker, Washington, Landers, & Sweet, 1991), een recente review (Risser & Risser, 2009) en meerdere observationele studies gevonden die (een deel) van de vraagstelling trachtten te beantwoorden. De samenvattingen van deze studies en de kwalitatieve beoordeling ervan staan weergegeven in de Evidencetabel 2.1.

In de systematische review van Kahn werden studies van verschillend design beoordeeld met als doel de nauwkeurigheid van bestaande diagnostische factoren voor PID te analyseren en richtlijnen te ontwikkelen voor een diagnostisch model. De auteurs van de studie concluderen dat noch een enkele indicator, noch een combinatie van diagnostische indicatoren de kans op de aan- of afwezigheid van PID betrouwbaar kunnen voorspellen. In de gestructureerde review van Risser werd de prognostische waarde van vaginale of cervicale purulente afscheiding op PID bestudeerd. Deze ontbrak echter. Purulente afscheiding is niet voorspellend voor PID.

Verder werden er zeven relevante observationele studies gevonden. Hierin worden verschillende klinische criteria en bevindingen bij het lichamelijk onderzoek geëvalueerd. In deze studies worden verschillende uitkomstmaten (infectieus beeld bij diagnostische laparoscopie, positieve kweekuitslag en positieve histopathologische bevindingen (endometriumbiopsie) gehanteerd voor het berekenen van prognostische waarden. Laparoscopie wordt het vaakst beschouwd als de gouden standaard. Echter, hierbij kunnen de volgende kanttekeningen geplaatst worden: Uit de systematische review van Munday naar de diagnostiek van PID blijkt dat de klinische diagnose PID in 22-90% wordt bevestigd bij laparoscopie. De laparoscopische bevestiging is afhankelijk van hoe strikt de klinische criteria zijn om de diagnose PID te stellen (Munday, 2000); bij strikte

criteria wordt laparoscopische bevestiging in 70-90% gevonden, bij minder strikte criteria in 22-30%.

Bij vergelijking van laparoscopie met endometriumbiopsie (histologisch bewezen endometritis) blijkt overeenstemming in 42-58% (Heinonen, Teisala, Aine, & Miettinen, 1989; Paavonen et al., 1987; Wasserheit et al., 1986; Wølner-Hannsen P, 1982).

Mogelijke verklaringen voor de discrepantie zijn dat endometritis eerder gediagnosticeerd wordt dan dat er afwijkingen zichtbaar zijn bij laparoscopie; uitbreiding van de infectie ook via de parametria kunnen plaatsvinden en PID zou zich kunnen ontwikkelen zonder een beeld van endometritis.

Er is ook discrepantie bij de vergelijking tussen kweekuitslagen en laparoscopie. In een studie van Bevan (Bevan, Johal, Mumtaz, Ridgway, & Siddle, 1995) met 147 patiënten met (klinische) verdenking op PID wordt in 22% (5/23) een *Chlamydia*-infectie gevonden zonder laparoscopische afwijkingen.

In de observationele studies verschillen referentiestandaarden, inclusiecriteria, te analyseren diagnostische criteria, statistische methoden en uitkomstmaten. Pijn onder in de buik of een gevoelheid onder in de buik, slingerpijn van de cervix, gevoelige adnexa bij bimanueel onderzoek en (sub)febriliteit zijn de meest beschreven klinische symptomen en bevindingen. (Cibula, Kuzel, Fucikova, Svabik, & Zivny, 2001; Gaitan et al., 2002; Maleckiene, Kajenas, Nadisauskiene, & Railaite, 2009; Morcos, Frost, Hnat, Petrunak, & Caldito, 1993; Peipert et al., 2001) Niet van al deze bevindingen zijn sensitiviteit en specificiteit beschreven. De in de studies vermelde sensitiviteit en specificiteit staan weergegeven in tabel 2.1. De meeste studies betreffen een onderzoekspopulatie met verdenking op PID, zodat een hoge sensitiviteit en een lage specificiteit worden gevonden.

Alleen in de studie van Gaitan wordt als onderzoekspopulatie een niet geselecteerde groep patiënten met pijn in de onderbuik genomen waardoor de sensitiviteit van de meeste criteria relatief lager is en de specificiteit hoger.

Wat betreft bloedonderzoek zijn leukocytose ($> 10 \times 10^9$), CRP-stijging (> 10 mg/l) en verhoogde bezinking (> 15 mm/uur) onderzocht op hun diagnostische waarde bij de diagnostiek van PID (zie tabel 2.1).

Uit een studie van Peipert blijkt de CRP-waarde een beter onderscheidend vermogen te hebben dan de bezinking bij het stellen van de diagnose PID ('area under the curve' (AUC) CRP 0,75 versus BSE 0,62; $p < 0,02$).

Uit de cohortstudie van Mietinnen (Miettinen, Heinonen, Laippala, & Paavonen, 1993) blijkt dat patiënten met een ernstige PID (pyosalpinx, TOA, syndroom van Fitz-Hugh-Curtis, of andere signalen van ernstige of matig ernstige salpingitis met of zonder endometritis) gemiddeld een hogere bezinking en CRP-waarde hebben dan patiënten met milde PID: bezinking 59 mm/h (95%-BI 49-69) versus 25 mm/h (95%-BI 19-31) en CRP 94 mg/l (95%-BI 74-114) versus 45 mg/l (95%-BI 31-56).

Tabel 2.1 Sensitiviteit en specificiteit uit studies naar de waarden van diagnostische criteria

Symptoom/bevinding	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
Pijn onder in de buik/ gevoeligheid onder in de buik	94-100	0-7,4
Slingerpijn van de cervix	79-100	0-69
Gevoelige adnexa	90-100	0-79
Loslaatpijn	61	52
Afwijkende fluor	40-73	64-76,2
Leukocyten $> 10 \times 10^9$	35-57	70-88
CRP > 10 mg/l	71-75	52-66
Bezinking > 15 mm/h	70	52

Verder beschrijven verschillende auteurs (niet-gevalideerde) modellen om de aanwezigheid van PID te voorspellen (Cibula et al., 2001; Gaitan et al., 2002; Kahn et al., 1991; Morcos et al., 1993; Peipert et al., 2001) (zie evidencetabel 2.1). De conclusie van deze studies is dat de modellen onvoldoende betrouwbaar de aanwezigheid of afwezigheid van PID kunnen voorspellen.

In de praktijk blijkt het onderscheid tussen PID en acute appendicitis een veelvoorkomend probleem te zijn. Morishita (Morishita, Gushimiyagi, Hashiguchi, Stein, & Tokuda, 2007) heeft een retrospectieve studie gedaan naar klinische symptomen die

een acute appendicitis onderscheiden van PID. Factoren die PID waarschijnlijker maken dan een acute appendicitis zijn: (1) geen migratie van pijn (OR 4,2; 95%-BI 1,5-11,5), (2) bilaterale onderbuikspijn (OR 16,7; 95%-BI 5,3-50,0), en (3) afwezigheid van misselijkheid en braken (OR 8,4; 95%-BI 2,8-24,8).

Conclusies

Niveau 1	Er is geen gouden standaard voor de diagnose PID. In studies worden verschillende referentiestandaarden gebruikt zoals kweken, laparoscopische beoordeling of endometriumbiopsie. <i>Evidence level A1, Kahn 1991, Gaitan 2002, Peipert 2001, Morcos 1993, Malekiene 2009, Cibula 2001, Munday 2000</i>
Niveau 1	In 22-90% wordt de klinische diagnose PID bevestigd door de bevindingen bij laparoscopie. <i>Evidence level A1, Munday 2000</i>
Niveau 1	De uitslag van een endometriumbiopt en laparoscopische bevindingen bij verdenking op PID komen in ongeveer de helft van de gevallen overeen met elkaar. <i>Evidence level A1, Wølner– Hannsen 1982, Wasserheit 1986, Paavonen 1987, Heinonen 1989</i>
Niveau 3	Bij een positieve <i>Chlamydia</i>-test wordt de diagnose PID niet altijd bevestigd bij een diagnostische laparoscopie. <i>Evidence level B, Bevan 1995</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat patiënten met een ernstige PID gemiddeld een hogere bezinking en CRP hebben dan patiënten met milde PID. <i>Evidence level B, Mietinnen 1993</i>
Niveau 1	Er zijn geen diagnostische indicatoren (anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumonderzoek) bekend die betrouwbaar de kans op de aan- of afwezigheid van PID kunnen voorspellen. <i>Evidence level A2, Kahn 1991, Gaitan 2002, Peipert 2001, Morcos 1993, Malekiene 2009, Cibula 2001</i>
Niveau 3	Typische symptomen en verhoogde infectieparameters van PID (pijn in de onderbuik, slingerpijn van de cervix, gevoelige adnexa en een irregulaire cyclus, verhoogde bezinking, leukocytose en een verhoogd CRP) zijn weinig specifiek en komen ook vaak voor bij vrouwen zonder PID. <i>Evidence level C, Gaitan 2002, Peipert 2001, Morcos 1993, Malekiene 2009, Cibula 2001</i>
Niveau 3	Geen migratie van pijn, bilaterale onderbuikspijn en afwezigheid van misselijkheid en braken maken PID waarschijnlijker dan een acute appendicitis. <i>Evidence level B, Morishita 2007</i>
Niveau 3	Betrouwbare modellen (met combinaties van diagnostische criteria) om de diagnose PID te stellen ontbreken. <i>Evidence level B, Peipert 2001, Gaitan 2002, Morcos 1993, Cibula 2001, Kahn 1991</i>

Overwegingen

Het stellen van de diagnose PID is vaak een probleem: ten eerste zijn uit studies geen betrouwbare (combinaties van) diagnostische criteria gebleken. Ten tweede bestaat er een uitgebreide differentiaaldiagnostiek waardoor de diagnose vaak per exclusionem gesteld wordt.

De differentiaaldiagnose van onderbuikspijn bij een vrouw bestaat onder andere uit:

- Extra-uteriene zwangerschap
- Acute appendicitis
- Endometriose
- Prikkelbaredarmsyndroom (en, minder vaak andere gastro-intestinale aandoeningen)
- Complicaties van een ovariële cyste, ruptuur of torsie
- Urineweginfectie

Gevolgen van PID op lange termijn kunnen ernstig zijn, zoals chronische buikpijn en subfertiliteit (zie hoofdstuk 1). De diagnostiek van PID en daarmee het starten van behandeling dienen dan ook laagdrempelig plaats te vinden.

Aanbevelingen

Bij patiënten met pijn onder in de buik en één van de volgende symptomen dient men de diagnose PID te overwegen:

- abnormale fluor,
- koorts (temperatuur boven de 38°C),
- diepe dyspareunie,
- slinger/opdrukpijn van de cervix bij vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek,
- gevoelige adnexa bij vaginaal toucher/gynaecologisch onderzoek,
- intermenstrueel vaginaal bloedverlies en contactbloedingen ten gevolge van cervicitis/endometritis.

Alvorens de diagnose PID te stellen dient men andere oorzaken van pijn onder in de buik

zoveel mogelijk uit te sluiten (extra-uteriene zwangerschap, acute appendicitis, complicaties van een ovariële cyste: ruptuur en of torsie, endometriose, gastro-intestinale aandoeningen en urineweginfectie).

Microbiologie

2.2 Welk microbiologisch onderzoek moet bij de patiënte worden uitgevoerd bij verdenking op PID?

Onderbouwing

Testen op gonorrroe wordt gedaan op endocervicaal materiaal via een kweek of via een test op basis van nucleïnezuuramplificatietechnologie (NAAT), waarvan de PCR-methode (polymerasekettingreactie) de bekendste is. De PCR-methode is sensitiever dan de gonokokkenkweek (respectievelijk 98,8% versus 68,2% (Luijt, Bos, van Zwet, van Voorst Vader, & Schirm, 2005).

Ook materiaal voor een *Chlamydia*-test wordt uit de endocervix afgenomen, bij voorkeur via een NAAT-test zoals een PCR. De sensitiviteit van diverse NAAT-testen op *Chlamydia* varieert tussen 82 en 98%. De specificiteit benadert de 100% (Masek et al., 2009; Rockett et al., 2010; Schachter et al., 2005).

Het inzetten van een banale cervixkweek kan leiden tot het kweken van commensalen die niet de verwekkers zijn van de PID. Om die reden wordt een banale cervixkweek niet geadviseerd. Een banale kweek op buikvocht kan echter wel relevante informatie verschaffen. De micro-organismen die in buikvocht worden aangetoond, zijn naar alle waarschijnlijkheid wel betrokken bij het ontstekingsproces.

Conclusies

Niveau 2	Bij de diagnostiek naar een gonokokkeninfectie is NAAT sensitiever dan de gonokokkenkweek (respectievelijk 98,8% versus 68,2%). <i>Evidence level A2, Luijt 2005</i>
-----------------	---

Niveau 3	Afhankelijk van de gebruikte NAAT-test varieert de sensitiviteit van <i>Chlamydia</i> -diagnostiek tussen 82 en 99%. <i>Evidence level B, Rocket 2010, Masek 2009, Schachter 2005</i>
-----------------	--

Overwegingen

Het testen op *Chlamydia* en gonokokken heeft geen invloed op de initiële behandeling, omdat de antibiotische behandeling zich al richt op de meest voorkomende verwekkers (zie hoofdstuk 3 voor de onderbouwing van de antibiotische behandeling). Het wordt echter wel aanbevolen omdat een positieve testuitslag de diagnose bevestigt en indicatie geeft tot behandeling van seksuele partners. Bovendien zijn er resistente gonokokken en wanneer de NAAT positief blijkt voor gonokokken wordt de behandeling uitgebreid met ceftriaxon.

De resistentie van *N. gonorrhoeae* staat in Nederland continu onder surveillance middels de GRAS-studie. In centra die aan de GRAS-studie deelnemen, worden wél kweken afgenomen om de gevoeligheid voor antibiotica te bepalen.

Routinematig screenen op *Mycoplasma genitalium* lijkt niet gerechtvaardigd aangezien de rol als pathogeen onvoldoende bewezen is en het geen consequenties heeft voor eventuele seksuele partners.

In de praktijk worden IUD's soms ingestuurd voor een kweek. Echter, dit is niet zinvol omdat het geen voorspellende waarde heeft voor de verwekker. Dit geldt ook voor het kweken van een *Actinomyces*.

Microbiologische diagnostiek bij falen eerstekeuzetherapie

Naast de meest voorkomende verwekkers (anaerobe gramnegatieve staven en *Chlamydia trachomatis*) zijn er micro-organismen die niet altijd goed behandeld worden met de combinatie ofloxacin en metronidazol. Naast *N. gonorrhoeae* zijn dit de facultatief aerobe gramnegatieve staven, die soms een verworven resistentie voor ofloxacin bezitten. Ook *S. aureus* en streptokokken worden niet optimaal met deze combinatie behandeld.

Diagnostiek naar de verwekkers van PID is lastig, aangezien de cervicale flora niet representatief is voor de flora betrokken bij PID. Bij een infectie die niet op de primaire therapie reageert, is diagnostisch materiaal verkregen via laparoscopie (bijv. voor abscesdrainage) zeer nuttig voor een gerichte antibiotische behandeling. Een alternatieve methode om diagnostisch materiaal te krijgen is een punctie in het cavum Douglasi, een 'cul-de-sac'-punctie. (Chow, Malkasian, Marshall, & Guze, 1975) Dit wordt in Nederland slechts zelden gedaan. Indien geen materiaal met invasieve diagnostiek verkregen is, lijkt het wel zinvol om, voorafgaand aan antibiotische switch, een cervixuitstrijk af te nemen voor banale kweek, met name gericht op aantonen van resistente flora. Hoewel de cervix ook gekoloniseerd kan zijn ten gevolge van de eerdere antibiotische behandeling en de cervicale flora niet altijd representatief is voor de verwekkers van de PID, lijkt het logisch om resistente flora, met name *Enterobacteriaceae*, wel mee te nemen in de nieuwe antibiotische therapie. Er is echter geen wetenschappelijk onderzoek dat deze benadering ondersteunt.

Aanbevelingen

Bij verdenking op PID moet altijd materiaal (cervixuitstrijk of buikvocht) voor een nucleic acid amplification technique (NAAT) worden afgenomen voor onderzoek naar gonorrroe en *Chlamydia*. Dit dient men bij voorkeur voorafgaande aan het starten van de antibiotische behandeling te doen.

Er hoeft geen banale cervixkweek te worden afgenomen bij verdenking op PID omdat de uitslag geen gevolgen heeft voor de initiële behandeling of voor eventuele behandeling van seksuele partners. Bij falen van de primaire behandeling en het ontbreken van diagnostisch

materiaal m.b.v. invasieve diagnostiek wordt wél aangeraden om een banale cervixkweek in te zetten, om multiresistente gramnegatieve staven aan te tonen.

Het IUD hoeft niet voor kweek ingezonden te worden.

Beeldvormend onderzoek

2.3 Wat is de rol van beeldvormende technieken in het diagnosticeren van PID?

Onderbouwing

In de wetenschappelijke literatuur werd een systematische review gevonden waarin onder andere de sensitiviteit, specificiteit en bruikbaarheid van beeldvormende technieken in het geval van verdenking op PID werden beschreven.(Munday, 2000).

Echoscopie

Echografie is de meest toegepaste beeldvormende techniek bij patiënten verdacht van PID. De meest voorkomende echografische kenmerken bij PID zijn een verdikt heterogeen endometrium, een vergrote uterus met intracavitair vocht, en vocht in de tubae. Daarnaast kunnen met echografie TOA's, ovariële cysten en andere afwijkingen worden gediagnosticeerd.(Balogun M., 2007) Diagnostische echografie wordt veelal transabdominaal of transvaginaal uitgevoerd. Transvaginale echografie lijkt accurater te zijn in vergelijking met transabdominale echo.(Munday, 2000) De vergelijkende studies die verricht zijn naar de diagnostische accuratesse van echoscopie bij de verdenking op PID zijn van matige kwaliteit. De uitvoering van de diagnostiek en de diagnostische standaard varieert in de studies alsook onderling. Er zijn geen studies verricht naar de waarde van echoscopie in een ongeselecteerde populatie vrouwen met pijn in de onderbuik.

Er zijn drie kleine vergelijkende studies (n = 18-51) waarin patiënten met de verdenking op PID zowel met echoscopie als met laparoscopie (Patten, Vincent, Wolner-Hanssen, & Thorpe E Jr, 1990; Tukey et al., 1999) of een endometriumbiopsie (Cacciatore, Leminen, Ingman-Friberg, Ylostalo, & Paavonen, 1992) werden beoordeeld. In de studies waarin echografie werd vergeleken met laparoscopie had echoscopisch onderzoek een sensitiviteit variërend tussen de 81% en 93% en een specificiteit die varieert tussen de 50% en 78%. (Munday, 2000; Patten et al., 1990; Tukey et al., 1999)

Andere beeldvormende technieken

Tukey verrichtte een prospectief onderzoek naar de diagnostische waarde van MRI in vergelijking met de laparoscopische diagnose PID. In een geselecteerde populatie van 30 klinische patiënten met de verdenking op PID werd MRI-onderzoek verricht. MRI-diagnostiek had een sensitiviteit van 95% en een specificiteit van 89% (beoordeling op aanwezigheid van vocht in het lumen van de tubae, gedilateerde tubae, een adnexale massa of polycysteusachtige ovaria en vrij vocht in het cavum douglasi of het kleine bekken). Over CT-diagnostiek werden enkel beschrijvende studies gevonden.

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat MRI-onderzoek een hoge sensitiviteit en specificiteit heeft bij de diagnostiek naar PID. <i>Evidence level B, Tukey 1999</i>
Niveau 4	Er zijn geen studies verricht naar de waarde van echoscopie in een ongeselecteerde populatie vrouwen met pijn in de onderbuik. <i>Evidence level D, Mening van de werkgroep</i>

Overwegingen

Het is gebruikelijk bij de verdenking op PID een echo te maken, hoewel er meestal geen typische kenmerken van PID zullen worden gevonden. Beeldvorming lijkt meer een rol te spelen in het uitsluiten van andere aandoeningen dan bij het stellen van de diagnose PID zelf. Echoscopie lijkt hiervoor met een goede betrouwbaarheid gebruikt te kunnen worden. Bij twijfel over echoscopische bevindingen of de diagnose kan MRI-diagnostiek worden ingezet.

Studies naar het stellen van de diagnose PID met behulp van beeldvorming zijn verricht in geselecteerde populaties. De MRI is mogelijk sensitiever en specifiek in de diagnostiek van PID dan echografisch onderzoek (MRI: sensitiviteit van 95% en specificiteit van 89% versus transvaginaal echografisch onderzoek: sensitiviteit van 81% en specificiteit van 78%) (Tukeva et al., 1999). Het kostenaspect van MRI voor het opsporen van PID is beperkt onderzocht. De aangetoonde diagnostische meerwaarde van MRI lijkt gezien de kosten niet van die mate dat dit onderzoek routinematig moet worden verricht bij een verdenking op PID.

Een CT-scan geeft geen informatie over wekedelenaandoeningen en lijkt alleen betrouwbare informatie te geven over de differentiaaldiagnosen van PID. (Rowling & Ramchandani, 1996)

Aanbevelingen

Echografisch onderzoek dient plaats te vinden bij verdenking op PID ter opsporing van een TOA en uitsluiting van andere aandoeningen (zie differentiaaldiagnose).

Beeldvormende technieken zoals CT en MRI kunnen worden overwogen indien er twijfel is over de diagnose PID (twijfel over de diagnose of een onduidelijk echografisch beeld).

2.4 Wanneer is een diagnostische laparoscopie geïndiceerd?

Onderbouwing

Laparoscopie wordt vaak beschouwd als de gouden standaard. In de eerste paragraaf wordt beschreven dat er echter vaak een discrepantie wordt gevonden bij de vergelijking tussen diagnostische laparoscopie met klinische criteria dan wel endometriumbiopsie of kweekuitslagen. Eveneens blijkt uit een studie van Molander 2003 een grote intra- en interobservervariabiliteit bij de beoordeling van de laparoscopische beelden bij verdenking op PID met kappawaarden van 0,58 en 0,43. (Molander, Finne, Sjoberg, Sellors, & Paavonen, 2003)

Conclusie

Niveau 3	Er lijkt grote intra- en interobservervariabiliteit te zijn bij de beoordeling van bevindingen bij de laparoscopie bij verdenking op PID. <i>Evidence level B, Molander 2003</i>
-----------------	---

Overwegingen

Diagnostische laparoscopie in geval van PID kan worden gebruikt om kweekmateriaal te verzamelen, de ernst van de infectie in te schatten en in geval van twijfel over de diagnose PID andere differentiaaldiagnosen uit te sluiten.

Aangezien de behandeling bij milde PID empirisch wordt ingezet, heeft het diagnosticeren middels laparoscopie geen invloed op antibiotische behandeling. In de kliniek wordt vaak besloten om tot laparoscopie over te gaan bij twijfel over de diagnose PID of onvoldoende respons op initiële antibiotische behandeling al dan niet in aanwezigheid van een TOA. Bij twijfel over de diagnose PID kan ook gekozen worden voor CT-scan of MRI afhankelijk van het klinisch beeld van de patiënte en de beschikbare middelen.

Aanbevelingen

Een laparoscopie om een PID te bevestigen hoeft niet routinematig te worden verricht, maar kan verricht worden in geval van twijfel over de diagnose PID. Indien een laparoscopie wordt uitgevoerd, dient men buikvocht af te nemen voor een NAAT (op *Chlamydia* en gonorroe) en een banale kweek. Tevens is het raadzaam om een cervicale uitstrijk (op *Chlamydia* en gonorroe) voor NAAT af te nemen, als dit nog niet gedaan is.

De keuze voor beeldvorming in de vorm van CT/MRI of laparoscopie dient men te bepalen op basis van het klinisch beeld en beschikbare middelen.

Literatuur

Balogun M. (2007). Pelvic Infections. Imaging 19, 369-373.

Bevan, C. D., Johal, B. J., Mumtaz, G., Ridgway, G. L., & Siddle, N. C. (1995). Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 102, 407-414.

Cacciatore, B., Leminen, A., Ingman-Friberg, S., Ylostalo, P., & Paavonen, J. (1992). Transvaginal sonographic findings in ambulatory patients with suspected pelvic inflammatory disease. *Obstet.Gynecol.*, 80, 912-916.

Chow, A. W., Malkasian, K. L., Marshall, J. R., & Guze, L. B. (1975). The bacteriology of acute pelvic inflammatory disease. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 122, 876-879.
Cibula, D., Kuzel, D., Fucikova, Z., Svabik, K., & Zivny, J. (2001). Acute exacerbation of recurrent pelvic inflammatory disease. Laparoscopic findings in 141 women with a clinical diagnosis. *J.Reprod.Med.*, 46, 49-53.

Gaitan, H., Angel, E., Diaz, R., Parada, A., Sanchez, L., & Vargas, C. (2002). Accuracy of five different diagnostic techniques in mild-to-moderate pelvic inflammatory disease. *Infect.Dis.Obstet.Gynecol.*, 10, 171-180.

Heinonen, P. K., Teisala, K., Aine, R., & Miettinen, A. (1989). Intravenous and oral ciprofloxacin in the treatment of proven pelvic inflammatory disease. A comparison with doxycycline and metronidazole. *Am.J.Med.*, 87, 152S-156S.

Kahn, J. G., Walker, C. K., Washington, A. E., Landers, D. V., & Sweet, R. L. (1991). Diagnosing pelvic inflammatory disease. A comprehensive analysis and considerations for developing a new model. *JAMA*, 266, 2594-2604.

Luijt, D. S., Bos, P. A., van Zwet, A. A., van Voorst Vader, P. C., & Schirm, J. (2005). Comparison of COBAS AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR, including confirmation with *N. gonorrhoeae*-specific 16S rRNA PCR, with traditional culture. *J.Clin.Microbiol.*, 43, 1445-1447.

Maleckiene, L., Kajenas, S., Nadisauskiene, R. J., & Railaite, D. R. (2009). Comparison of clinical and laparoscopic diagnoses of pelvic inflammatory disease. *Int.J.Gynaecol.Obstet.*, 104, 74-75.

Masek, B. J., Arora, N., Quinn, N., Aumakhan, B., Holden, J., Hardick, A. et al. (2009). Performance of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* by use of

self-collected vaginal swabs obtained via an Internet-based screening program. *J.Clin.Microbiol.*, 47, 1663-1667.

Miettinen, A. K., Heinonen, P. K., Laippala, P., & Paavonen, J. (1993). Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 169, 1143-1149.

Molander, P., Finne, P., Sjöberg, J., Sellors, J., & Paavonen, J. (2003). Observer agreement with laparoscopic diagnosis of pelvic inflammatory disease using photographs. *Obstet.Gynecol.*, 101, 875-880.

Morcos, R., Frost, N., Hnat, M., Petrunak, A., & Caldito, G. (1993). Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *J.Reprod.Med.*, 38, 53-56.

Morishita, K., Gushimiyagi, M., Hashiguchi, M., Stein, G. H., & Tokuda, Y. (2007). Clinical prediction rule to distinguish pelvic inflammatory disease from acute appendicitis in women of childbearing age. *Am.J.Emerg.Med.*, 25, 152-157.

Munday, P. E. (2000). Pelvic inflammatory disease--an evidence-based approach to diagnosis. *J.Infect.*, 40, 31-41.

Paavonen, J., Teisala, K., Heinonen, P. K., Aine, R., Laine, S., Lehtinen, M. et al. (1987). Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 94, 454-460.

Patten, R. M., Vincent, L. M., Wolner-Hanssen, P., & Thorpe E Jr (1990). Pelvic inflammatory disease. Endovaginal sonography with laparoscopic correlation. *J.Ultrasound Med.*, 9, 681-689.

Peipert, J. F., Ness, R. B., Blume, J., Soper, D. E., Holley, R., Randall, H. et al. (2001). Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 184, 856-863.

Risser, J. M. & Risser, W. L. (2009). Purulent vaginal and cervical discharge in the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Int.J.STD AIDS*, 20, 73-76.

Rockett, R., Goire, N., Limnios, A., Turra, M., Higgins, G., Lambert, S. B. et al. (2010). Evaluation of the cobas 4800 CT/NG test for detecting Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Sex Transm.Infect.*, 86, 470-473.

Rowling, S. E. & Ramchandani, P. (1996). Imaging of the fallopian tubes. *Semin.Roentgenol.*, 31, 299-311. Schachter, J., Chernesky, M. A., Willis, D. E., Fine, P. M., Martin, D. H., Fuller, D. et al. (2005). Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. *Sex Transm.Dis.*, 32, 725-728.

Tukeva, T. A., Aronen, H. J., Karjalainen, P. T., Molander, P., Paavonen, T., & Paavonen, J. (1999). MR imaging in pelvic inflammatory disease: comparison with laparoscopy and US. *Radiology*, 210, 209-216. Wasserheit, J. N., Bell, T. A., Kiviat, N. B., Wolner-Hanssen, P., Zabriskie, V., Kirby, B. D. et al. (1986). Microbial causes of proven pelvic inflammatory disease and efficacy of clindamycin and tobramycin. *Ann.Intern.Med.*, 104, 187-193.

Wølner-Hanssen P, M. P.-A. M. B. W. L. (1982). Endometrial infection in women with chlamydial salpingitis. *Sex Transm Dis* 9, 84-88.

HOOFDSTUK 3: Primaire (antibiotische) behandeling van PID

Uitgangsvragen

- 3.1 *Welk primair antibioticabeleid moet worden toegepast bij PID?*
 - 3.1.1 *Wanneer moet er bij de verdenking op PID gestart worden met antibiotica?*
 - 3.1.2 *Welke typen antibiotica horen te worden voorgeschreven voor de primaire behandeling van PID, in welke dosering en duur?*
- 3.2 *Welke klinische opname-indicaties zijn er bij een patiënte met PID?*
- 3.3 *Welke antibiotica worden gegeven bij klinische patiënten met PID?*

Inleiding

De CBO-richtlijn uit 2002 formuleert een duidelijk beleid wat betreft antibiotica van eerste keus voor PID, te weten ofloxacin en metronidazol. (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2002) Het is echter niet bekend in welke mate dit advies wordt opgevolgd. De praktijk leert dat in Nederlandse ziekenhuizen nog steeds verschillende antibioticaregimes worden voorgeschreven, en soms ook bewezen minder effectieve antibiotica. In dit hoofdstuk wordt de optimale behandeling van de patiënte met PID beschreven.

Zoekstrategie

De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in bijlage 1.

- 3.1 *Welk primair antibioticabeleid moet worden toegepast bij PID?*

3.1.1 Wanneer moet er bij de verdenking op PID gestart worden met antibiotica?

Onderbouwing

Er werden in de literatuur geen trials gevonden naar de vraag wanneer het beste gestart kan worden met de behandeling van een patiënte met PID. Het ligt voor de hand dat een vroege behandeling het beste effect zal hebben, wat wordt ondersteund door de volgende studies. In een Zweedse cohortstudie werden 73 vrouwen met een extra-uteriene graviditeit (EUG) of infertiliteit vergeleken met 367 vrouwen met een intra-uteriene zwangerschap. Vrouwen bij wie een vertraging was opgetreden (≥ 3 dagen) voor de behandeling van PID hadden een driemaal verhoogde odds op infertiliteit of een EUG (OR 2,8; 95%-BI 1,27-6,11). (Hillis et al., 1993) In een prospectieve studie uit 1964 werden middels hysterosalpingogram 100% doorgankelijke tubae gerapporteerd bij vrouwen die binnen 2 dagen na het klinische begin de behandeling startten; dit was 70% bij vrouwen die pas vanaf dag 7 na aanvang van de symptomen startten met de behandeling. (VIBERG, 1964). In meerdere richtlijnen wordt, gebaseerd op deze onderzoeken, gesteld dat vroege herkenning en start van de behandeling van PID belangrijk zijn om de nadelige gevolgen van PID, zoals infertiliteit, EUG en chronische buikpijn, zoveel mogelijk te beperken. (Dekker J.H., Veehof L.J.G., & Hinloopen R.J., 2005; Green-top guideline No.32, 2008; Ross J., 2005; Ross, Judlin, & Nilas, 2007; VIBERG, 1964; Walker & Wiesenfeld, 2007)

Conclusie

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat bij verdenking op PID zo snel mogelijk moet worden gestart met de behandeling om nadelige gevolgen zoveel mogelijk te voorkomen. <i>Evidence level B, Hillis 1993, Viberg 1964</i>
-----------------	--

Overwegingen

De voordelen voor het vroeg starten met antibioticum bij verdenking op PID worden slechts gestaafd door beperkte bewijskracht in de gevonden literatuur. Het nadeel van vroeg starten, onnodige expositie aan antibiotica, is beperkt; het is milde behandeling die beperkte bijwerkingen kent. Dit weegt niet op tegen de potentiële voordelen zodat het voor de hand ligt om zo vroeg mogelijk met antibiotica te starten

Aanbeveling

Bij enige verdenking op PID moet zo snel mogelijk worden gestart met antibiotische behandeling om de klachten te verminderen en de nadelige gevolgen van PID, zoals infertiliteit, EUG en chronische buikpijn, zo veel mogelijk te voorkomen.

3.1.2 Welke typen antibiotica horen te worden voorgeschreven voor de primaire behandeling van PID, in welke dosering en duur?

Onderbouwing

In het eerste stadium van de behandeling zullen de verwekkers van de PID nog onbekend zijn en er wordt daarom met een breedspectrumantibioticum gestart in combinatie met metronidazol voor de behandeling van anaeroben. De RCOG-richtlijn Management of acute pelvic inflammatory disease (Green-top guideline No.32, 2008), de CBO-richtlijn Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum (Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2002) en de Amerikaanse CDC STD noemen als orale therapie van eerste keus ofloxacin met metronidazol. (Green-top guideline No.32, 2008) Dit advies stoelt op een meta-analyse (Walker, Kahn, Washington, Peterson, & Sweet, 1993) en twee gecontroleerde en gerandomiseerde studies (Martens et al., 1993; Wendel, Jr. et al., 1991) met een klinisch genezingspercentage tussen de 95% en 96%. Omdat met ofloxacin anaeroben onvoldoende worden gedekt, wordt metronidazol toegevoegd. (Kwaliteitsinstituut voor de

gezondheidszorg CBO, 2002; Sweet, 2009; Walker & Wiesenfeld, 2007) Recentere studies gaven geen nieuwe inzichten. (Haggerty & Ness, 2007; Heystek & Ross, 2009; Judlin & Thiebaugeorges, 2009; Savaris et al., 2007)

Een in de literatuur gevonden alternatief voor fluoroquinolonen is orale behandeling met cefoxitine plus probenecide gevolgd door doxycycline plus metronidazol. Het gepoolde genezingspercentage bleek in een meta-analyse 95% (Walker & Wiesenfeld, 2007; Green-top guideline No.32, 2008; Walker et al., 1993)

In één trial werden de behandelingen clindamycine en ciprofloxacin versus ceftriaxon i.m. en doxycycline met elkaar vergeleken en bleken de klinische genezingspercentages hoog en vergelijkbaar: 97% (65 van 67 patiënten) vs. 95% (61 van 64 patiënten). (Arredondo et al., 1997). In één RCT waarin werd onderzocht of azitromycine 1x/week gedurende 2 weken net zo effectief zou zijn als dagelijks doxycycline gedurende 2 weken (in aanvulling op eenmalig ceftriaxon voor beide groepen) bleek dat azitromycine minstens net zulke goede klinische genezingspercentages gaf als doxycycline: 98,2% (56 van 57 patiënten) versus 85,7% (42 van 49 patiënten) ($p = 0,02$) Een ander alternatief blijkt monotherapie met moxifloxacin. Een recent uitgevoerde dubbelblind gerandomiseerde multicenterstudie vergeleek monotherapie met moxifloxacin met een regime van ciprofloxacin, doxycycline en metronidazol en toonde hoge klinische (93,8% respectievelijk 91,3%) en microbiologische genezing (92,5% respectievelijk 88,2%). (Heystek & Ross, 2009).

In Nederland is de ambulante behandeling van PID met oraal metronidazol en doxycycline lang gemeengoed geweest, en dit is waarschijnlijk de reden dat het nog steeds wordt voorgeschreven. Deze behandeling geeft echter lage percentages klinische en microbiologische verbetering (75% respectievelijk 71%). (Walker et al., 1993).

Duur van de behandeling

Vaak wordt in studies voor de antibiotische behandeling van ongecompliceerde PID 14 dagen aangehouden. Dit is gebaseerd op de langdurige klaringstijd van *Chlamydia trachomatis* en de mogelijk trage weefselpenetratie van antibiotica in de genitalia interna (Walker & Wiesenfeld, 2007). Er is onvoldoende bewijs voor een verkorting of überhaupt ideale duur van de behandeling.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat de behandeling van milde PID met ofloxacin een klinisch genezingspercentage geeft van 95-96%. <i>Evidence level A1, Walker 1993, Martens 1993, Wendel 1991</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat de behandeling van milde PID met de combinatie van cefoxitine, probenecide, doxycycline en metronidazol een met ofloxacin vergelijkbaar klinisch genezingspercentage geeft van 95%. <i>Evidence level A1, Walker 1993, Martens 1993</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat de orale behandeling van PID met metronidazol en doxycycline suboptimaal is, met een klinisch genezingspercentage van 75%. <i>Evidence level A1, Walker 1993</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat behandelingen van milde PID met antibiotica, hoge genezingspercentages hebben, wanneer de volgende regimes worden toegepast: – clindamycine oraal en ciprofloxacin oraal (97%) – ceftriaxon i.m. en doxycycline oraal (95%) – ceftriaxon i.m. en azitromycine oraal (97%) – moxifloxacin oraal (94%) – ciprofloxacin oraal, doxycycline oraal en metronidazol oraal (91,3%) <i>Evidence level A2, Arredondo 1997, Savaris 2007, Heystek 2009</i>
Niveau 4	De werkgroep is van mening dat op theoretische gronden de toevoeging van metronidazol aan de behandeling met ofloxacin een betere behandeling geeft gezien de dekking van anaerobe micro-organismen.

	<i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
--	--

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat op theoretische gronden clindamycine een zelfde werking tegen anaeroben heeft als metronidazol, en metronidazol kan vervangen als dit slecht wordt verdragen. <i>Evidence level D, Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat op theoretische gronden voor alle aanbevolen typen antibiotische behandeling een duur van 14 dagen kan worden aangehouden voor antibiotische behandeling. <i>Evidence level D, Mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Overwegingen

Voor de behandeling van PID blijken meerdere antibiotische therapieën klinisch effectief te zijn. Als eerste keus wordt het advies van het CBO, de Engelse en Amerikaanse richtlijn gevolgd; ofloxacin met metronidazol. Hiermee worden de meest voorkomende verwekkers van PID goed behandeld.

Levofloxacin is een antibioticum waarin in een hogere zuiverheid dezelfde werkzame stof als in ofloxacin aanwezig is. Daarom kan in plaats van ofloxacin 400 mg 2 dd ook levofloxacin 500 mg 1 dd gegeven worden.

Hoewel een middel als cefoxitine (in combinatie met probenecide) goede resultaten geeft in de behandeling van PID, is dit niet in Nederland verkrijgbaar. Op theoretische gronden kan cefoxitine worden vervangen door ceftriaxon, omdat dit een overeenkomstig werkingsspectrum heeft. Als kanttekening wordt opgemerkt dat de effectiviteit van cefoxitine is onderzocht in combinatie met probenecide, een middel dat wordt gebruikt bij de behandeling van jicht en de serumconcentratie urinezuur verlaagt. Het blijkt echter ook de werking van sommige antibiotica te verbeteren omdat het de

uitscheiding van het betreffende antibioticum via de nieren blokkeert en op deze wijze de serumconcentratie in stand houdt.

Een punt van aandacht is de gerapporteerde resistentie van tegen chinolonen; in Nederland is 50 tot 60% van de gonokokken hiertegen resistent. In Europa blijkt slechts een klein percentage van de PID veroorzaakt door gonokokken, 14,4% in de UK (Bevan, Johal, Mumtaz, Ridgway, & Siddle, 1995) en 2,5% in Nederland (Witte et al., 1993). Het lijkt daarom reëel dat het chinolon ofloxacin als eerste keus gehandhaafd kan blijven, waarbij een gonokokkeninfectie uitgesloten wordt middels een PCR op een cervix/urethra-uitstrijk. De PCR-methode is sensitiever dan de gonokokkenkweek (respectievelijk 98,8% versus 68,2% (Luijt, Bos, van Zwet, van Voorst Vader, & Schirm, 2005). Als de PCR positief blijkt, kan de behandeling met ofloxacin en metronidazol aangevuld worden met één gift ceftriaxon 500 mg i.m. Bij een positieve PCR zou er alsnog een gonokokkenkweek kunnen worden ingezet om het resistentiepatroon te bepalen. Deze heeft echter beperkte meerwaarde, gezien de lage kans op ceftriaxonresistentie die in Nederland continu onder surveillance staat middels de GRAS-studie ('Gonokokkenresistentie tegen antibiotica surveillance'). Als de patiënte niet reageert op deze therapie is het uiteraard wel verstandig een gonokokkenkweek in te zetten.

Bij overgevoeligheid voor ofloxacin kan worden gekozen voor een behandeling met eenmalig ceftriaxon 500 mg i.m., gevolgd door de van oudsher bekende therapie voor PID, doxycycline en metronidazol, die in combinatie met ceftriaxon goede genezingscijfers kent.

Bij overgevoeligheid voor metronidazol of als de behandeling met metronidazol slecht wordt verdragen, kan men overwegen om deze om te zetten in clindamycine. Hoewel de combinatie clindamycine met ofloxacin niet is onderzocht, blijkt clindamycine met ciprofloxacin, een ander fluorochinolon, bewezen effectief met een klinisch genezingspercentage van 97%. (Arredondo et al., 1997)

Doxycycline oraal wordt in een dosering van 200 mg per dag gegeven. Door de lange halfwaardetijd van doxycycline maakt het voor de benodigde serumconcentratie geen verschil of dit in 100 mg 2 dd of 200 mg 1 dd wordt gegeven. Theoretisch zou men de

therapietrouw van de patiënten wat betreft de antibiotica-inname kunnen bevorderen door het aantal giften aan te passen aan de dagfrequentie van het andere antibioticum dat in combinatie met doxycycline wordt gegeven.

Bij een aantal antibiotica wijken de in Nederland gebruikelijke doseringen af van de doseringen die bestudeerd zijn in de literatuur en die ook worden geadviseerd in richtlijnen van de RCOG en CDC. De werkgroep heeft ervoor gekozen om de in het Farmacotherapeutisch kompas geadviseerde doseringen aan te houden. Dit geldt voor metronidazol 500 mg 2 dd (i.p.v. 400 mg 3 dd) en ceftriaxon 500 mg i.m. eenmalig (i.p.v. 250 mg).

Antibiotisch beleid bij zwangeren

Wanneer antibiotica worden gegeven bij een zeer vroege zwangerschap die nog geen positieve zwangerschapstestuitslag gaf, is het risico op teratogeniteit laag, aangezien toxische spiegels veelal leiden tot verstoring van de implantatie.

PID's komen tijdens een intra-uteriene zwangerschap zelden voor, behalve wanneer het een om een septische abortus gaat. Bij een septische abortus is de kans dat het pathogene organisme een soa is klein. Cervicitis kan wél vóórkomen in de zwangerschap en gaat gepaard met verhoogde foetale en maternale morbiditeit. De behandeling zal afhangen van de verwekker. Tetracyclines en andere antibiotica die toxisch zijn in de zwangerschap moeten worden vermeden. De richtlijn van de RCOG adviseert bij zwangeren met PID een combinatietherapie van cefotaxim, azitromycine en metronidazol. De werkgroep adviseert het 3^e-generatiecefalosporine cefotaxim te vervangen door het eveneens 3^e-generatiecefalosporine ceftriaxon omdat dit slechts eenmalig hoeft te worden gegeven. Van metronidazol zijn de risico's onbekend, tot op heden zijn er geen risico's voor de zwangerschap beschreven.

Aanbevelingen

In het geval van PID is de eerste keuze voor antibiotische behandeling ofloxacin 400 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal, beide gedurende 14 dagen.

Bij overgevoeligheid voor metronidazol, of wanneer metronidazol slecht wordt verdragen, kan daarvoor in de plaats clindamycine 600 mg 3 dd oraal gedurende 14 dagen worden voorgeschreven.

Bij overgevoeligheid voor ofloxacin kan daarvoor in de plaats ceftriaxon 500 mg eenmalig intramusculair (i.m.) worden voorgeschreven, gevolgd door doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal gedurende 14 dagen.

Het verdient niet de voorkeur om milde PID alleen met doxycycline en metronidazol te behandelen.

Mogelijke alternatieve (met minder bewijskracht) antibiotische regimes bij poliklinische behandeling van PID zijn:

- clindamycine 600 mg 3 dd oraal en ciprofloxacin 500 mg 2 dd oraal gedurende 14 dagen;
- ceftriaxon 500 mg eenmalig i.m. en azitromycine 1 g/week oraal gedurende gedurende 14 dagen;
- moxifloxacin 400 mg 1 dd oraal gedurende 14 dagen;
- ciprofloxacin eenmalig 500 mg oraal in combinatie met doxycycline 200 mg 1 dd oraal en metronidazol 500 mg 2 dd oraal.

Indien door NAAT *Neisseria gonorrhoeae* aangetoond wordt, dient de behandeling uitgebreid te worden met eenmalig ceftriaxon 500 mg, i.v. of i.m.

Bij zwangere patiënten met PID heeft een behandeling met eenmalig azitromycine 1 g *oraal* in combinatie met 14 dagen ceftriaxon 2 g 1 dd i.v. en metronidazol 500 mg 2 dd i.v. of oraal de voorkeur.

3.2 Wanneer is er een indicatie voor klinische opname bij een patiënte met PID?

Onderbouwing

De PEACH-studie (Ness et al., 2002), een gerandomiseerde multicentertrial, toonde aan dat klinische of poliklinische behandeling van milde PID met doxycycline en cefoxitine (2^e-generatiecefalosporine, niet in Nederland verkrijgbaar) even effectief bleek in klinische en microbiologische verbetering op korte termijn. Ook de nadelige gevolgen op de lange termijn, zoals percentage zwangerschappen, recidief-PID, chronische buikpijn en EUG bleken na 35 maanden gelijk in beide groepen.

Er werden geen studies gevonden waarin men op grond van wetenschappelijk onderzoek opname-indicaties kon vaststellen. Er is daarom geen bewijs voorhanden dat klinische opname in een aantal situaties bespoediging van de genezing geeft of de kans op nadelige gevolgen vermindert.

Toch meent de werkgroep een aantal indicaties te kunnen geven voor klinische opname:

- Indicatie tot acuut chirurgisch ingrijpen
- Klinisch ernstig zieke patiënten
- Tubo-ovarieel abces
- PID in de zwangerschap
- Geen respons op orale therapie
- Resorptieproblematiek die tot intraveneuze behandeling noopt

Naast eventueel chirurgisch ingrijpen is de intraveneuze toediening van antibiotica de belangrijkste reden voor klinische opname. Internationale richtlijnen (Green-top guideline No.32, 2008; Walker & Wiesenfeld, 2007) houden een termijn van ten minste 24 uur aan waarin antibiotica intraveneus gecontinueerd dient te worden. Indien klinische verbetering optreedt, kan worden overgegaan op orale therapie.

Conclusie

Niveau 3	Het lijkt waarschijnlijk dat vrouwen met milde tot matig ernstige PID even effectief poliklinisch als klinisch kunnen worden behandeld.
-----------------	---

	<i>Evidence level B, Ness 2002</i>
--	------------------------------------

Niveau 4	Een noodzaak tot chirurgisch ingrijpen en intraveneuze toediening van antibiotica zijn de belangrijkste redenen voor klinische opname. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Niveau 4	Op theoretische gronden dient de intraveneuze behandeling van antibiotica ten minste 24 uur gecontinueerd te worden. Nadat klinische verbetering is opgetreden, kan worden overgegaan op orale therapie. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Overwegingen

Meestal zijn de redenen om patiënten met PID op te nemen klinisch voor de hand liggend; ernstig zieke patiënten, noodzakelijk chirurgisch ingrijpen of resorptiestoornissen waardoor intraveneuze behandeling noodzakelijk is. Soms kan er echter sprake zijn van een gecompliceerde PID, bijvoorbeeld bij zwangere of immuungecompromitteerde patiënten of patiënten met een groot TOA. En hoewel deze patiënten dan niet per se ernstig ziek hoeven te zijn, heeft het de voorkeur om hen klinisch te behandelen en te monitoren. Dit wordt in het hoofdstuk over gecompliceerde PID besproken.

Veelal wordt 24 uur aangehouden om het effect van antibiotica voor de behandeling van PID te evalueren. Dit advies blijkt op basis van consensus tot stand gekomen met als onderbouwing dat er binnen 24 uur goede antibiotische spiegels worden bereikt.

In de laatste conclusie wordt gesproken over 'klinische verbetering' en men kan zich afvragen hoe deze het beste kan worden gedefinieerd. Hoewel de klinische parameters voor het hebben van PID en TOA weinig specifiek zijn, kan men in dit geval onder klinische verbetering verstaan: het verdwijnen van koorts, het verminderen van het gevoel van algehele malaise en pijn, en het verbeteren van serumparameters van infectie zoals leukocytengetal en CRP (zie ook hoofdstuk 2, diagnostiek).

Aanbevelingen

Indicatie tot chirurgisch ingrijpen en intraveneuze toediening van antibiotica zijn de belangrijkste redenen voor klinische opname bij PID.

Intraveneuze behandeling dient ten minste 24 uur gecontinueerd te worden. Nadat klinische verbetering is opgetreden, kan worden overgegaan op orale therapie.

3.3 *Welke antibiotische behandeling wordt gegeven aan klinische patiënten met PID?*

Onderbouwing

Op basis van verschillende studies (Walker et al., 1993) en twee RCT's (Hemsell et al., 1994; Martens et al., 1993), en de CDC-richtlijn (Walker & Wiesenfeld, 2007) beveelt de RCOG-richtlijn (Green-top guideline No.32, 2008) de volgende klinische regimes aan:

- Ofloxacin 400 mg 2 dd intraveneus (i.v.) plus metronidazol 500 mg 3 dd i.v. gevolgd door dezelfde doseringen oraal voor een totaal van 14 dagen.
- clindamycine 900 mg 3 dd i.v. plus gentamicine*, gevolgd door
- clindamycine 450 mg 4 dd oraal voor een totaal van 14 dagen of
- doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal voor een totaal van 14 dagen.

*Gentamicine wordt in deze studies gegeven met een oplaaddosis van 2 mg/kg, gevolgd door 1,5 mg/kg lichaamsgewicht 3 maal daags. Ook een enkele dosering van 7 mg/kg kan worden gegeven (wat volgens de werkgroep de voorkeur geniet omdat een piekdosering microbiologisch gezien een betere respons geeft).

- ceftriaxon 2 g i.v. eenmaal daags plus doxycycline 100 mg 2 dd i.v., gevolgd door doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal voor een totaal van 14 dagen.

- Wanneer doxycycline i.v. niet getolereerd wordt (pijnlijke infusie), kan dit ook oraal worden gegeven.

De CDC-richtlijn (Walker & Wiesenfeld, 2007) geeft als alternatief de behandeling met ampicilline-sulbactam, 3 g 4 dd plus doxycycline 100 mg 2 dd p.o./i.v. De behandeling heeft een goede bewezen effectiviteit (Walker 2007) en er zijn weinig problemen met resistente micro-organismen. Amoxicilline-clavulaanzuur is vergelijkbaar met ampicilline-sulbactam, en kan in dit geval gegeven worden in een vergelijkbare dosering van 1000/200 mg 4 dd.

Naast de meest voorkomende verwekkers (anaerobe gramnegatieve staven, *Chlamydia trachomatis* en *Neisseria gonorrhoeae*) zijn er andere micro-organismen die niet altijd goed behandeld worden met de combinatie ofloxacinemetronidazol. Dit zijn de facultatief aerobe gramnegatieve staven, die soms een verworven resistentie voor ofloxacin bezitten. Ook *S. aureus* en streptokokken worden niet optimaal met deze combinatie behandeld. Deze micro-organismen worden wel gedekt door cefalosporines. Als een ernstige PID niet reageert op de therapie van eerste keus, dan is het microbiologisch gezien voor de hand liggend om de behandeling uit te breiden met ceftriaxon 2 g 1 dd. In bijzondere situaties, met name in het geval van extended-spectrum bètalactamaseproducerende stammen, is inclusie van een aminoglycoside (bijv. gentamicine) in de antibiotische therapie geïndiceerd. Een andere mogelijkheid zou inclusie van een carbapenem, bijv. meropenem zijn; dit middel wordt in Nederland tegenwoordig geregeld gebruikt voor de behandeling van multiresistente gramnegatieve staven, maar is nog niet in de literatuur beschreven als middel voor PID.

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat klinische behandeling met intraveneus ofloxacinemetronidazol effectief is als behandeling van PID. <i>Evidence level A1, Walker 1993, Martens 1993, Hemsell 1994</i>
-----------------	--

Niveau 1	Het is aangetoond dat klinische behandeling met: – i.v. clindamycine met gentamicine gevolgd door orale behandeling met – clindamycine of – docycycline met metronidazol – i.v. ceftriaxon met doxycycline gevolgd door oraal doxycycline met metronidazol effectief is voor PID. Deze regimes kunnen daarom als alternatief worden gegeven. <i>Evidence level A2, RCOG-richtlijn 2008, CDC-richtlijn 2006, Walker 1993, Mertens 1993, Hemsell 1994</i>
Niveau 4	Op microbiologische gronden kan indien het ziektebeeld niet reageert op ofloxacin en metronidazol, ceftriaxon 2 g 1 dd aan de behandeling worden toegevoegd. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
Niveau 4	Op microbiologische gronden is in geval van extended-spectrum bètalactamaseproducerende stammen inclusie van een aminoglycoside zoals gentamicine geïndiceerd. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
Niveau 4	Op microbiologische gronden kan in geval van multiresistente gramnegatieve staven inclusie van een carbapenem zoals meropenem geïndiceerd zijn. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>

Overwegingen

Er blijken verschillende antibiotische regimes mogelijk die alle een goede klinische effectiviteit hebben. Enkele regimes bevatten echter gentamicine en gezien de mogelijke ernstige bijwerkingen zoals ototoxiciteit en nefrotoxiciteit, is dat niet de eerste keus. Er is op basis van bewezen effectiviteit geen duidelijke voorkeur uit te spreken voor de verschillende genoemde antibioticaregimes. In overeenstemming met de ambulante behandeling voor PID zou primair kunnen worden gekozen voor de behandeling met ofloxacin en metronidazol. Echter, mocht de klinische behandeling een gevolg zijn van een poliklinische behandeling met deze middelen die niet is aangeslagen, dan ligt het voor de hand om voor een ander intraveneus regime dan voornoemde antibiotica te kiezen. Mocht de ingestelde behandeling van eerste keus niet aanslaan en de patiënte steeds zieker worden, dan dient, als andere differentiaaldiagnosen zijn uitgesloten, een middel aan de behandeling te worden toegevoegd dat eventuele resistente micro-organismen wel dekt. Afhankelijk van de kweekuitslag of de waarschijnlijkheid kan dan worden gekozen voor een cefalosporine, aminoglycoside of carbapenem.

Aanbevelingen

De eerste keus voor klinische behandeling kan intraveneus ofloxacin met metronidazol zijn

Alternatieve klinische behandelingen zijn:

- clindamycine 900 mg 3 dd i.v. plus gentamicine 5 mg/kg 1 dd i.v. gevolgd door
 - clindamycine 450 mg 4 dd oraal voor een totaal van 14 dagen of
 - doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal voor een totaal van 14 dagen.
- Ceftriaxon 2 g 1 dd i.v. plus doxycycline 100 mg 2 dd i.v., gevolgd door doxycycline 100 mg 2 dd oraal plus metronidazol 500 mg 2 dd oraal voor een totaal van 14 dagen.

Regimes met gentamicine hebben niet de eerste keus in verband met mogelijke ototoxiciteit en nefrotoxiciteit.

Een niet-effectieve ambulante behandeling met oraal ofloxacin en metronidazol moet klinisch worden omgezet in een ander regime en niet intraveneus worden voortgezet met dezelfde middelen.

Als een PID niet reageert op ofloxacin en metronidazol kan ceftriaxon 2 g 1 dd aan de behandeling worden toegevoegd.

In geval van extended-spectrum bètalactamaseproducerende stammen is inclusie van een aminoglycoside zoals gentamicine geïndiceerd.

In geval van multiresistente gramnegatieve staven kan inclusie van een carbapenem zoals meropenem geïndiceerd zijn.

Evaluatie van het ingestelde beleid

Er is consensus in de Amerikaanse CDC-richtlijn over het advies om gedurende 72 uur eenzelfde adequate behandeling met antibiotica aan te houden alvorens te concluderen dat de therapie faalt. (Walker & Wiesenfeld, 2007) Op dat moment wordt geadviseerd tot heroverweging van de antibiotische therapie en aanvullende beeldvorming, of eventueel chirurgisch ingrijpen. Bij verslechtering van het klinisch beeld moet echter direct de klinische diagnose heroverwogen worden en daarmee ook de antibiotische therapie. Aanvullende beeldvorming of eventueel chirurgisch ingrijpen dient dan eveneens overwogen te worden.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat op theoretische gronden de intraveneuze behandeling van antibiotica ten minste 72 uur gecontinueerd dient te worden
-----------------	--

	(mits de conditie van de patiënt niet achteruitgaat) voordat bepaald wordt dat de therapie niet succesvol is. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
--	---

Niveau 4	Bij verslechtering van het klinisch beeld meent de werkgroep dat heroverweging van de diagnose en het antibioticaregime, evenals overweging van aanvullende beeldvorming of chirurgisch ingrijpen, gepaste acties zijn. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
-----------------	---

Overwegingen

Ernstig zieke patiënten zullen nauwlettender gevolgd worden dan patiënten met een mild ziektebeeld, zodat de behandeling bij verslechtering van het ziektebeeld sneller wordt bijgesteld. De antibiotische behandeling heeft echter enige tijd nodig om effectief te zijn. Om deze reden lijkt het zinvol om de behandeling met intervallen van 24 uur te herevalueren. Bij klinische verbetering kan worden gekozen om over te gaan op orale behandeling (zie 3.2); bij duidelijke verslechtering moeten diagnose en behandeling worden heroverwogen en zo nodig worden aangepast. Mocht er na 72 uur sprake zijn van een gelijk blijvend klinisch beeld zonder verbetering, dan kan men ervan uitgaan dat de gekozen antibiotische behandeling niet succesvol is en derhalve zal moeten worden aangepast.

Aanbevelingen

Het wordt aangeraden bij klinische patiënten met verdenking op PID de effectiviteit van de antibiotische behandeling iedere 24 uur na opname te beoordelen.

Bij verslechtering van het klinisch beeld dient direct verder onderzoek plaats te vinden om de diagnose en effect van de ingestelde therapie te verifiëren.

Geadviseerd wordt om gedurende 72 uur eenzelfde behandeling met antibiotica aan te houden (mits de conditie van de patiënt niet achteruitgaat) alvorens te concluderen dat de therapie faalt.

Aanbevelingen voor de counseling

Het is van belang om patiënten die voor PID worden behandeld goed voor te lichten. Uitleg van het ziektebeeld dient aan bod te komen, waarbij kan worden verteld dat er een samenhang is met soa's, maar dat deze niet altijd hoeven te worden aangetoond. Hoewel een behandeling met antibiotica mild is, kan deze voor de patiënt vervelende bijwerkingen met zich meebrengen zoals misselijkheid en braken die de therapietrouw in de weg kunnen staan. Wat zeker niet mag ontbreken, is informatie over de potentieel nadelige gevolgen die dit ziektebeeld in de toekomst kan geven. Hoewel in de literatuur niet duidelijk wordt in welke mate patiënten met PID risico lopen op ongewenste onvruchtbaarheid, extra-uteriene graviditeit en chronische buikpijn, is het wel aangetoond dat meerdere episoden en de klinische ernst van PID, evenals de late start van behandeling, de kans op nadelige infertiliteit vergroten (Lepine et al., 1998; Hillis et al., 1993). Het voorkómen van een volgende episode van PID is daarom van belang en condoomgebruik kan daarvoor geadviseerd worden, omdat dit de kans op soa's verkleint. Indien er sprake is van een soa, dan behoren, conform de soa-richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, de seksuele partners van patiënte zich te laten screenen en behandelen zodat herinfectie en verdere verspreiding kunnen worden voorkomen.

Aanbevelingen

De behandelend arts dient een patiënte met PID te informeren over:

- het ziektebeeld;
- naast soa's kunnen er ook andere oorzaken zijn van een PID;
- het belang van de behandeling en het afmaken van een antibioticakuur;

- de mogelijke bijwerkingen van de behandeling;
- de mogelijkheid van keuze voor een andere antibiotische behandeling in het geval van overgevoeligheid;
- de potentieel nadelige gevolgen van PID (infertiliteit, EUG, chronische buikpijn);
- het feit dat recidief-PID een toename geeft van de kans op infertiliteit;
- het feit dat de kans op een recidief-PID t.g.v. een soa afneemt door condoomgebruik;
- bij een PID t.g.v. een soa worden screening en behandeling van seksuele partners besproken.

- In het geval van een indicatie tot opname in begrijpelijke woorden informeren over wanneer en waarom tot ziekenhuisopname wordt overgegaan.

Literatuur

Arredondo, J. L., Diaz, V., Gaitan, H., Maradiegue, E., Oyarzun, E., Paz, R. et al. (1997). Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin.Infect.Dis.*, 24, 170-178.

Bevan, C. D., Johal, B. J., Mumtaz, G., Ridgway, G. L., & Siddle, N. C. (1995). Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 102, 407-414.

Dekker J.H., Veehof L.J.G., & Hinlopen R.J. (2005). NHG Standaard Pelvic inflammatory disease (Eerste herziening). *Huisarts en Wetenschap* 48, 509-513.

Green-top guideline No.32 (2008). Management of acute pelvic inflammatory disease. *RCOG Guideline*.

Haggerty, C. L. & Ness, R. B. (2007). Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin.Infect.Dis.*, 44, 953-960.

Hemsell, D. L., Little, B. B., Faro, S., Sweet, R. L., Ledger, W. J., Berkeley, A. S. et al. (1994). Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin.Infect.Dis.*, 19, 720-727.

Heystek, M. & Ross, J. D. (2009). A randomized double-blind comparison of moxifloxacin and doxycycline/metronidazole/ciprofloxacin in the treatment of acute, uncomplicated pelvic inflammatory disease. *Int.J.STD AIDS*, 20, 690-695.

Hillis, S. D., Joesoef, R., Marchbanks, P. A., Wasserheit, J. N., Cates, W., Jr., & Westrom, L. (1993). Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 168, 1503-1509.

Judlin, P. & Thiebaugeorges, O. (2009). Levofloxacin plus metronidazole in uncomplicated pelvic inflammatory disease: a preliminary study. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 145, 177-179.

Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. (2002). CBO Richtlijn: Seksueel Overdraagbare Aandoeningen en Herpes Neonatorum.

- Lepine, L. A., Hillis, S. D., Marchbanks, P. A., Joesoef, M. R., Peterson, H. B., & Westrom, L. (1998). Severity of pelvic inflammatory disease as a predictor of the probability of live birth. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 178, 977-981.
- Luijt, D. S., Bos, P. A., van Zwet, A. A., van Voorst Vader, P. C., & Schirm, J. (2005). Comparison of COBAS AMPLICOR *Neisseria gonorrhoeae* PCR, including confirmation with *N. gonorrhoeae*-specific 16S rRNA PCR, with traditional culture. *J.Clin.Microbiol.*, 43, 1445-1447.
- Martens, M. G., Gordon, S., Yarborough, D. R., Faro, S., Binder, D., & Berkeley, A. (1993). Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. *South.Med.J.*, 86, 604-610.
- Ness, R. B., Soper, D. E., Holley, R. L., Peipert, J., Randall, H., Sweet, R. L. et al. (2002). Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 186, 929-937.
- Ross J. (2005). United Kingdom National Guideline for the management of Pelvic Inflammatory Disease. BASHH .
- Ross, J., Judlin, P., & Nilas, L. (2007). European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int.J.STD AIDS*, 18, 662-666.
- Savaris, R. F., Teixeira, L. M., Torres, T. G., Edelweiss, M. I., Moncada, J., & Schachter, J. (2007). Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet.Gynecol.*, 110, 53-60.
- Sweet, R. L. (2009). Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert.Opin.Pharmacother.*, 10, 823-837.
- VIBERG, L. (1964). Acute inflammatory conditions of the uterine adnexa. Clinical, radiological and isotopic investigations of non-gonococcal adnexitis. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 43, SUPPL-86.
- Walker, C. K., Kahn, J. G., Washington, A. E., Peterson, H. B., & Sweet, R. L. (1993). Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J.Infect.Dis.*, 168, 969-978.
- Walker, C. K. & Wiesenfeld, H. C. (2007). Antibiotic therapy for acute pelvic inflammatory disease: the 2006 Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin.Infect.Dis.*, 44 Suppl 3, S111-S122.
- Wendel, G. D., Jr., Cox, S. M., Bawdon, R. E., Theriot, S. K., Heard, M. C., & Nobles, B. J. (1991). A randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in the outpatient treatment of acute salpingitis. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 164, 1390-1396.
- Witte, E. H., Peters, A. A., Smit, I. B., van der Linden, M. C., Mouton, R. P., van der Meer, J. W. et al. (1993). A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 50, 153-158.

HOOFDSTUK 4: IUD en PID

Uitgangsvragen

4. *Hoe is het beleid bij een patiënt met PID en een IUD?*
 - 4.1 *Moet bij verdenking op PID het IUD bij de patiënte worden verwijderd?*
 - 4.2 *Moet bij verdenking op PID en de wens het IUD te verwijderen, de*
 - 4.3 *verwijdering plaatsvinden na het starten van antibiotica?*
 - 4.4 *Hoe is het beleid indien er een TOA/TOC aanwezig is?*
 - 4.5 *Hoe is het beleid indien er een Actinomyces-infectie is?*

Inleiding

Uit de praktijk blijkt dat er geen uniform beleid bestaat over het wel of niet verwijderen van het IUD bij een patiënte met verdenking op PID. Volgens het chirurgische principe hoort een 'vreemd lichaam' verwijderd te worden wanneer het weefsel eromheen een ontstekingsreactie toont, omdat dit de mogelijke bron is van de ontsteking en deze ook onderhoudt. Dat zou pleiten voor de verwijdering van een IUD bij PID.

Het IUD is echter in geval van PID niet de bron van de infectie. Verondersteld wordt dat een soa of een ander reeds aanwezig pathogeen de bron is. De vraag is of het verwijderen van een IUD een positief effect heeft op het ziekteverloop van de vrouw met PID.

Indien dat zo is, moet het IUD dan al voor of na het starten van de antibiotische behandeling worden verwijderd? Dit met het oog op bescherming tegen een bacteriëmie of sepsis.

Het beleid zou in specifieke situaties zoals aanwezigheid van een *Actinomyces*-infectie of TOA anders kunnen zijn; die situaties zijn daarom meegenomen in de vraagstellingen.

Zoekstrategie

De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in bijlage 1.

4.1 *Moet bij de verdenking op PID het IUD bij de patiënte worden verwijderd?*

Onderbouwing

In de literatuur werden vier vergelijkende studies gevonden, waarvan twee RCT's (zie evidencetabel 4.1 in de bijlage). Deze werden beoordeeld volgens de GRADE-systematiek op 6 uitkomstmaten voor de korte termijn (afname van de pijn onder in de buik, afname van koorts, afname van misselijkheid en braken, opnameduur, verbetering van leukocytose en verbetering van de bezinking) en 2 uitkomstmaten voor de lange termijn (kans op spontane zwangerschap en de kans op een recidief-PID). Het beoordelen van de onderzoeken op kwaliteit en niet primair op het design van het onderzoek is inherent aan de GRADE-methodiek. De conclusies zijn dan ook niet voorzien van het zogenoemde level of evidence.

Voor uitgebreide bespreking van de in het vervolg genoemde onderzoeken wordt verwezen naar evidencetabel 4.1. en de GRADE-tabel 4.1.G.

Pijn onder in de buik

In één RCT werd gekeken naar afname van pijnklachten in de onderbuik. (Altunyurt, Demir, & Posaci, 2003). In totaal werden 126 vrouwen met een IUD en milde tot matige PID (poliklinisch) onderzocht. Bij 60 vrouwen werd het IUD verwijderd voor het starten van antibiotische behandeling, terwijl het bij 66 vrouwen in situ bleef. Bij evaluatie na 15 dagen bleek er significant meer verbetering van de pijn in de onderbuik bij de vrouwen bij wie het IUD verwijderd was (RR 0,29; 95%-BI 0,15-0,56).

Koorts

In één retrospectieve observationele studie werd gekeken naar de duur van de koorts. (Teisala, 1989) Hierbij vergeleek men 81 vrouwen bij wie het IUD bij aanvang van de opname was verwijderd met 105 vrouwen bij wie het IUD bij opname in situ was

gelaten. Er werd gemiddeld 0,2 dagen langer koorts waargenomen in de groep waarbij het IUD was verwijderd. Dit verschil was echter niet significant (MD 0,2; 95%-BI -0,23-0,63).

Misselijkheid en braken

In de RCT van Altunyurt et al. werd geanalyseerd voor de klacht misselijkheid en braken.(Altunyurt et al., 2003). Er werd geen significant verschil gevonden in de afname van misselijkheid en braken, 15 dagen na het wel of niet verwijderen van het IUD (RR 0,82; 95%-BI 0,37-1,82).

Opmameduur

In de retrospectieve studie van Teisala werd gevonden dat de opnameduur langer was, in de groep waarbij het IUD bij aanvang van de opname was verwijderd in vergelijking met de groep waarbij dat niet werd gedaan.(Teisala, 1989) Het gevonden verschil was 1,9 dagen, met een 95%-BI van 1,4-2,4. De kwaliteit en daarmee de betrouwbaarheid van deze studie zijn slecht. In een tweede retrospectieve studie werden drie groepen vrouwen die waren opgenomen wegens PID met elkaar vergeleken: groep 1, vrouwen met PID, zónder IUD (N = 632); groep 2, vrouwen mét PID en een IUD dat in situ werd gelaten (N = 236); groep 3, vrouwen met PID en IUD dat werd verwijderd bij opname (N = 69). Er werd in de groep waarbij het IUD bij aanvang van de opname werd verwijderd een hoger percentage patiënten gevonden dat drie weken of langer lag opgenomen in vergelijking met de groep waarbij dat niet werd gedaan (15% vs. 4%; $p < 0,01$). (Larsson & Wennergren, 1977) De kwaliteit van deze studie is eveneens slecht.

Leukocytose

In de RCT van Altunyurt werd de gemiddelde afname van het leukocytengetal in 15 dagen vergeleken tussen de twee groepen (IUD bij opname verwijderd of niet). De afname was gemiddeld 4400 leukocyten/mm³ groter in de groep waarbij het IUD was verwijderd (95%-BI 4380-4420).

Bezinking

In twee RCT's en een retrospectief observationeel onderzoek werd de verandering van de bezinking geanalyseerd.(Altunyurt et al., 2003; Söderberg G, 2011; Teisala, 1989). In de RCT van Söderberg, werden 53 opgenomen patiënten met een bezinking piekend tot

≥ 40 mm/uur gerandomiseerd: bij 27 vrouwen bleef het IUD in situ, bij 26 vrouwen werd dit verwijderd voor het starten met antibiotische behandeling. Als uitkomstmaat werden de piekwaarde en halfwaardetijd van de bezinking vergeleken. Er werd geen significant verschil aangetoond in het verloop van de bezinking. Deze studie heeft een kleine onderzoekspopulatie en de kwaliteit is matig. In de RCT van Altunyurt werd na 15 dagen wel een significant lager leukocytenaantal gevonden in de groep waar de IUD's waren verwijderd, vergeleken met de groep waar de IUD's in situ werden gelaten. Er is echter geen calculatie gemaakt voor de verschillen in afnames tussen de twee groepen; hierover zijn dan ook uit deze studie geen conclusies te trekken. In de retrospectieve studie van Teisala werd eveneens geen verschil aangetoond in de hoogst gemeten BSE en de BSE bij ontslag tussen beide groepen. De kwaliteit en de betrouwbaarheid van deze studie zijn slecht.

Zwangerschappen

In de retrospectieve studie van Teisala werd over het verschil in zwangerschappen gerapporteerd. Van 184 vrouwen was 18 maanden follow-up bekend. Er werd tussen de groepen geen significant verschil in het percentage geregistreerde zwangerschappen gevonden: in groep 2 (vrouwen met PID en een IUD dat in situ werd gelaten) rapporteerden 15 van de 121 (12,4%) vrouwen een zwangerschap, in groep 3 (vrouwen met PID en IUD dat werd verwijderd bij opname) waren dit er 3 van de 17 (17,6%). Het berekende RR bedroeg 1,42 (95%-BI 0,46-4,41). (Teisala, 1989)

Recidieven

In dezelfde studie van Teisala werd ook gerapporteerd over de recidieven. Bij 18 maanden follow-up was er geen significant verschil in aantallen recidieven tussen de groep waarbij het IUD was verwijderd en de groep waarbij het in situ was gelaten (RR 1,35; 95%-BI 0,27-6,73). (Teisala, 1989)

Conclusies

Niveau 2	Het is aannemelijk dat in het geval van PID, het verwijderen van het IUD de kans op snellere afname van pijn in de onderbuik vergroot.
-----------------	--

	<i>Altunyurt 2003,</i> <i>Kwaliteit van bewijs: laag</i> <i>Klinische relevantie: kritiek</i>
Niveau 3	Het is niet aangetoond dat er een grotere kans is op vermindering van koorts, misselijkheid en braken wanneer het IUD wordt verwijderd. <i>Altunyurt 2003, Teisala 1989</i> <i>Kwaliteit van bewijs: laag</i> <i>Klinische relevantie: belangrijk</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het verwijderen van het IUD bij patiënten met PID de opnameduur verlengt, in vergelijking met het in situ laten van het IUD. <i>Teisala 1989, Larsson 1977</i> <i>Kwaliteit van bewijs: zeer laag</i> <i>Klinische relevantie: belangrijk</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat in het geval van PID, het verwijderen van het IUD de kans op afname van leukocytose vergroot. <i>Altunyurt 2003,</i> <i>Kwaliteit van bewijs: matig</i> <i>Klinische relevantie: niet belangrijk</i>
Niveau 3	Het is niet aangetoond dat de BSE zich beter herstelt wanneer het IUD wordt verwijderd. <i>Altunyurt 2003, Söderberg 1981, Teisala 1989</i> <i>Kwaliteit van bewijs: zeer laag</i> <i>Klinische relevantie: niet belangrijk</i>

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat het verwijderen van een IUD de kans op spontane zwangerschappen op de langere termijn vergroot dan wel het risico op een recidief-PID verkleint. <i>Teisala 1989</i> <i>Kwaliteit van bewijs: zeer laag</i> <i>Klinische relevantie: belangrijk en kritiek</i>
-----------------	--

Overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat het verwijderen van een IUD voordelen heeft voor klinische verbetering (pijn in de onderbuik) en het leukocytengetal. De literatuur laat echter geen conclusie toe, de kwaliteit van de studies is matig en de langetermijneffecten (voordelen) zijn onbekend.

Argumenten om het IUD niet te verwijderen zijn de volgende: na het verwijderen van een IUD verdwijnt de bescherming tegen een zwangerschap. Bij recente coïtus moet dan ook na verwijdering van het IUD worden overwogen om de noodpil te geven.

Wanneer na behandeling van PID, de vrouw kiest voor een IUD als anticonceptie, dan moet deze weer geplaatst worden, wat de meeste vrouwen als pijnlijk ervaren; daarnaast geeft plaatsing ook weer een verhoogde kans op een PID en zijn het vanuit dit standpunt gezien onnodige kosten.

De richtlijn PID van de RCOG (Green-top guideline No.32, 2008) adviseert dat wanneer er na de start van de antibiotische behandeling binnen 72 uur geen verbetering optreedt, het IUD verwijderd dient te worden. Dit advies wordt door de werkgroep overgenomen.

Aanbevelingen

Bij verdenking op een PID kan men overwegen een aanwezig IUD te verwijderen en starten met antibiotische behandeling. Het IUD hoeft niet per se verwijderd te worden.

Wanneer er geen klinische verbetering is 72 uur na de start met antibiotische behandeling, moet men overwegen het IUD alsnog te verwijderen.

4.2 Indien het IUD verwijderd wordt, moet dit dan onder antibiotisch scherm?

Onderbouwing en overwegingen

Hier is geen onderzoek over bekend. Om bescherming tegen een bacteriëmie of sepsis te bewerkstelligen, zou men op basis van microbiologische achtergronden (voldoende hoge spiegels antibiotica) kunnen aanbevelen het IUD pas een uur na start van orale therapie en een half uur na start van intraveneuze therapie te verwijderen. Dit is in de praktijk lastig omdat dit extra onderzoek van de patiënte nodig maakt.

Aanbeveling

Men dient te overwegen het IUD pas te verwijderen nadat minimaal een half uur intraveneuze antibiotica of een uur orale antibiotica gegeven zijn.

4.3 Hoe is het beleid indien er een TOA aanwezig is?

Onderbouwing en overwegingen

Over dit onderwerp is geen literatuur voorhanden. In de praktijk blijkt dat bij PID met TOA het IUD meestal wel verwijderd wordt. De patiënte is zeker, wordt opgenomen en zal langdurig met antibiotica worden behandeld.

Aanbeveling

Bij PID met TOA wordt aanbevolen het IUD te verwijderen.

4.4 Hoe is het beleid indien er een *Actinomyces*-infectie is?

Onderbouwing en overwegingen

Hier is geen specifieke literatuur over. Op basis van bestaande kennis over *Actinomyces* en het gegeven dat *Actinomyces* zich juist hecht aan een vreemd lichaam is het aan te raden bij verdenking op *Actinomyces* het IUD direct te verwijderen. (Contraceptive Technology, 2008)

Een kolonisatie van de cervix met *Actinomyces* die bijvoorbeeld wordt ontdekt bij cytologisch cervixonderzoek bij patiënten met een IUD behoeft geen behandeling met antibiotica.

Conclusies

Niveau 4	Hoewel evidence ontbreekt over deze specifieke situatie lijkt het waarschijnlijk op grond van kennis over <i>Actinomyces</i> zelf dat bij PID én verdenking op <i>Actinomyces</i> het IUD direct verwijderd dient te worden. Dit omdat de <i>Actinomyces</i> zich juist hecht aan een vreemd lichaam. <i>Evidence level D, Contraceptive Technology</i>
-----------------	---

Aanbeveling

Bij verdenking op een PID ten gevolge van een *Actinomyces* moet het IUD verwijderd worden.

Literatuur

Altunyurt, S., Demir, N., & Posaci, C. (2003). A randomized controlled trial of coil removal prior to treatment of pelvic inflammatory disease. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 107, 81-84.

Green-top guideline No.32 (2008). Management of acute pelvic inflammatory disease. *RCOG Guideline*.

Larsson, B. & Wennergren, M. (1977). Investigation of a copper-intrauterine device (Cu-IUD) for possible effect on frequency and healing of pelvic inflammatory disease. *Contraception*, 15, 143-149.

Söderberg G, L. S. (2011). Influence of an intrauterine device on the course of an acute salpingitis. *Contraception* 24[2], 137-43.

Teisala, K. (1989). Removal of an intrauterine device and the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Ann.Med.*, 21, 63-65.

HOOFDSTUK 5: Behandeling van een gecompliceerde PID

Uitgangsvragen

5. Hoe te handelen bij een gecompliceerde PID?

- 5.1 Hoe te handelen indien sprake is van een tubo-ovarieel abces (TOA)?
- 5.2 Wanneer wordt drainage van een TOA/TOC aanbevolen?
- 5.3 Hoe moet deze plaatsvinden (echogeleid/laparoscopisch)?
- 5.4 Hoe te handelen indien er verdenking is op een *Actinomyces*-infectie bij PID?
- 5.5 Hoe te behandelen indien tbc is gediagnosticeerd?
- 5.6 Hoe te handelen bij verdenking op PID bij hiv-positieve patiënten?

Inleiding

Gecompliceerde PID is gedefinieerd als PID waarbij sprake is van een complicerende factor die van invloed kan zijn op de effectiviteit van standaard antibiotische therapie. Denk aan verminderde immunologische afweer tijdens bijvoorbeeld zwangerschap, chemotherapie, een hematologische maligniteit of hiv-infectie. Bijzondere pathogenen zoals *Actinomyces* of tbc of de aanwezigheid van tubo-ovariële abcessen vereisen een bijzondere benadering en therapie vanwege veelal onvoldoende respons op standaard antimicrobiologische therapieën.

Om de vraag hoe te handelen bij gecompliceerde PID te kunnen beantwoorden, hebben we verschillende subvragen gesteld en op basis van bijpassende PICO's literatuur gezocht.

Zoekstrategie

De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in bijlage 1.

5.1 Hoe te handelen indien sprake is van een (niet geruptureerd) TOA?

Inleiding

Er bestaat veel controverse over de optimale behandeling van een TOA. Chirurgische interventie geeft over het algemeen een goede klinische respons, maar brengt door het invasieve karakter ook risico's met zich mee, zoals darmlaesies, bloedingen, verspreiding van de infectie en adhesievorming. Met een uterus- en dubbelzijdige adnexextirpatie worden reproductieve en/of hormonale functies ontnomen. De medicamenteuze behandeling met antibiotica volstaat in de meeste gevallen, maar gaat over het algemeen gepaard met een langere behandelingsperiode en soms is aanvullende chirurgische behandeling toch noodzakelijk vanwege onvoldoende klinische respons. In theorie geeft langdurige blootstelling aan purulent materiaal een toegenomen risico op de ontwikkeling van dikke fibreuze adhesies. Abscesdrainage zou de immuunrespons bevorderen.(Adducci, 1981)

Medicamenteuze behandeling

Onderbouwing

Er werden geen RCT's gevonden waarin de klinische respons door de behandeling van TOA's met verschillende antibioticaregimes werden vergeleken. Uit retro- en prospectieve observationele studies volgt een initiële klinische respons uiteenlopend van 34% tot 83% (Hemsell et al., 1994; Landers & Sweet, 1983; McNeeley, Hendrix, Mazzoni, Kmak, & Ransom, 1998; Reed, Landers, & Sweet, 1991). Er werden drie retrospectieve studies gevonden waarin verschillende antibioticaregimes met elkaar werden vergeleken.(Landers & Sweet, 1983; McNeeley et al., 1998; Reed et al., 1991) (zie evidencetabel 5.1). Voor de regimes die clindamycine bevatten, al dan niet in

combinatie met gentamicine, rapporteerde men de hoogste responspercentages. Echter, respons is niet eenduidig gedefinieerd, de metingen, follow-up en interventiecriteria variëren in de verschillende studies of zijn onvoldoende beschreven, de kwaliteit van de studies is wisselend en de resultaten matig consistent. Daardoor is het onmogelijk om hier een eenduidige conclusie uit te trekken over het optimale antibioticaregime. Wel zijn er in de gevonden studies aanwijzingen dat van een regime met breedspectrumantibiotica waar clindamycine deel van uitmaakt een goede initiële respons te verwachten is.

Conclusie

Niveau 3	Op basis van de huidige literatuur kan geen exact advies worden gegeven over het optimale antibioticaschema bij een TOA. Er zijn aanwijzingen dat een regime met breedspectrumantibiotica waar clindamycine deel van uitmaakt al dan niet in combinatie met gentamicine goede respons geeft bij een TOA. <i>Evidence level C (McNeely 1998, Reed 1991, Landers 1983)</i>
-----------------	---

Overwegingen

Vanwege het ontbreken van goede vergelijkende studies tussen verschillende antibiotische regimes voor de behandeling van een TOA lijkt het niet raadzaam om een bepaald voorkeursregime aan te bevelen. Behandelingsregimes waar clindamycine deel van uitmaakt, lijken een goede respons te geven. Wanneer we ervan uitgaan dat de verwekkers bij patiënten met een TOA hetzelfde zijn als bij PID, lijkt het raadzaam om eenzelfde antibiotische behandeling te starten als aanbevolen in hoofdstuk 3 onder intraveneuze behandeling van PID.

Aanbeveling

In geval van een TOA kan eenzelfde antibiotische behandeling worden gestart als aanbevolen bij de primaire intraveneuze antibiotische behandeling (hoofdstuk 3).

5.2 Wanneer wordt drainage van een TOA/TOC aanbevolen?

5.3 Hoe moet deze plaatsvinden (echogeleid/laparoscopisch)?

Echo- of CT-geleide drainage

Onderbouwing

In de literatuur werden een RCT en vier retrospectieve vergelijkende studies gevonden. Details van deze studies zijn te vinden in evidencetabel 5.1.2. in bijlage 1.

In de RCT werden 40 patiënten geïnccludeerd met een TOA < 10 cm (gemiddeld 6 cm doorsnede). Er werd behandeld met intraveneuze antibiotica en vervolgens gerandomiseerd voor een aanvullende echogeleide drainage 6-12 uur na het starten van de antibiotica of géén drainage. (Perez-Medina, Huertas, & Bajo, 1996) In de drainagegroep werd een betere initiële respons gerapporteerd ten opzichte van de groep zonder drainage, respectievelijk, 90 versus 65% ($p < 0,05$). Er waren geen proceduregerelateerde complicaties. Er vonden alsnog 2/20 chirurgische interventies plaats in de drainagegroep en 7/20 in de controlegroep, veelal bestaande uit een enkel- of dubbelzijdige adnexextirpatie.

In een recentere retrospectieve cohortstudie werd eveneens de respons bij behandeling met intraveneuze antibiotica vergeleken met die bij patiënten die behandeld werden met intraveneuze antibiotica en binnen 24 uur na opname een echo-of CT-geleide drainage van het TOA. (Goharkhay, Verma, & Maggiorotto, 2007) In de drainagegroep herstelden alle 8 patiënten geheel tijdens de opname. In de groep die alleen met intraveneuze antibiotica werd behandeld, herstelden 29 van de 50 (58%) patiënten geheel zonder aanvullende interventie ($p = 0,02$). Daarnaast was de opnameduur korter bij de groep waar het TOA primair gedraineerd werd ($p < 0,001$). Bij 2 patiënten bij wie de initiële

klinische respons uitbleef in de controlegroep werd een uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie verricht. De overige 19 van de 21 kregen alsnog een 'secundaire' drainage. Hierna trad er een complete klinische respons op bij 18 van de 19 patiënten (94,7%).

In deze studie werd tevens geprobeerd om de kenmerken van de patiënten zonder respons op antibiotische behandeling in kaart te brengen. Deze bleken: hogere leeftijd (36 vs. 28 jaar), groter volume (ml) van het TOA (gemiddeld 200 vs. 99 ml) en PID in de voorgeschiedenis.

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat vroegtijdige echo- of CT-geleide drainage van een TOA, als aanvulling op behandeling met intraveneuze antibiotica, de kans op sneller herstel vergroot. <i>Evidence level C, Perez-Medina 1996 en Gohorkhay 2007</i>
-----------------	---

Overwegingen

De twee laatste decennia zijn tal van studies beschreven over echo- en CT-geleide drainage van TOA's, met succespercentages van 80-100%. Abscesdrainage werd veelal uitgevoerd in combinatie met intraveneuze antibiotica. Abscesdrainage gaat gepaard met weinig complicaties en verkort de behandelperiode en verlaagt mogelijk de kans op een recidief (Goharkhay et al., 2007).

Echter, bij een deel van de patiënten is een aanvullende punctie niet nodig aangezien ze ook reageren op antibiotica alleen, maar het zou de duur van de behandeling wel kunnen verkorten (Goharkhay et al., 2007). Het behandelen met enkel breedspectrumantibiotica zonder drainage is succesvol bij 34-87,5% van de vrouwen met een TOA (McNeeley et al., 1998). De afkapwaarde van de grootte van een abces is niet eenduidig, enkele studies vinden verminderde respons bij massa's > 100 ml (Goharkhay et al., 2007). In een andere studie neemt men 8 cm als afkapwaarde waarboven de kans op falende medicamenteuze behandeling toeneemt. (Ginsburg,

Stern, Hamod, Genadry, & Spence, 1980). De aanwezigheid van bilaterale TOA's geeft een verhoogd risico op een slechtere respons bij medicamenteuze behandeling.(Ginsburg et al., 1980; Landers & Sweet, 1983)

Uit een review blijkt dat in 25% van de casus met TOA aanvullend chirurgisch geïntervenieerd werd. De interventiekans nam toe met toename van de grootte van het abces. Chirurgische re-interventie was nodig bij 60% van de patiënten met een TOA > 10 cm versus 20% bij een TOA < 5 cm.(Mirhashemi, Schoell, Estape, Angioli, & Averette, 1999)

Klinische respons op antibiotica is in het algemeen te verwachten binnen 24 uur en uiterlijk binnen 72 uur. Indien een patiënt binnen 72 uur geen reactie heeft laten zien en men zeker is van de diagnose lijkt het verstandig om het behandelregime aan te passen: hetzij uitvoeren van een abcesdrainage, hetzij aanpassen van het antibiotische regime, bijvoorbeeld toevoegen van gentamicine (zie hoofdstuk 3, i.v. therapie bij PID).

Vanwege het ontbreken van vergelijkende studies is het niet duidelijk welke benadering van drainage de voorkeur heeft: echogeleide punctie of laparoscopische drainage door een gynaecoloog of CT-geleide punctie door een radioloog. Het lijkt ons verstandig om deze keuze af te laten hangen van de beschikbare mogelijkheden en de aanwezige expertise.

Gezien het feit dat een TOA per definitie een complexe PID betreft waarvoor vaak een langdurige behandeling nodig is met zelfs risico's van het ontstaan van een ernstig klinische beeld zoals een sepsis, lijkt het raadzaam om afgenomen punctievocht altijd in te sturen voor een kweek.

Als er bij een echo- of CT-geleide punctie materiaal wordt verkregen, dan dient dit altijd te worden aangeboden voor NAAT voor onderzoek op gonorroe en *Chlamydia* en een banale kweek. Tevens is het raadzaam om een cervicale uitstrijk af te nemen en in te sturen voor NAAT op *Chlamydia* en gonorroe als dit nog niet verricht is.

Aanbevelingen

Men dient te overwegen bij patiënten met een verhoogde kans op onvoldoende respons op antibiotische therapie (zoals dubbelzijdige abcessen, een eerdere PID of een TOA met een afmeting > 8 cm of > 100 ml) een echo- of CT-geleide abcesdrainage uit te voeren in

combinatie met antibiotische therapie.

Bij persisterende koorts (> 72 uur) of verslechterende klinische conditie onder antibiotische behandeling moet, indien mogelijk, abcesdrainage worden uitgevoerd.

De methode van drainage, echo- of CT-geleide, hangt af van de in de kliniek aanwezige expertise.

Gedraineerd materiaal dient altijd aangeboden te worden voor NAAT voor onderzoek naar gonorroe en *Chlamydia* en een banale kweek. Tevens is het raadzaam om een cervicale uitstrijk af te nemen en in te sturen voor NAAT op *Chlamydia* en gonorroe als dit nog niet verricht is.

Laparoscopie

Onderbouwing

Er werd één retrospectieve vergelijkende studie gevonden waarin de uitkomsten van orgaansparende laparoscopie (sparende groep) werden vergeleken met de uitkomsten van laparoscopische salpingo-(oöfor)ectomie bij vrouwen (extirpatiegroep) die werden behandeld voor een TOA. (Buchweitz, Malik, Kressin, Meyhoefer-Malik, & Diedrich, 2000). In de sparend behandelde groep werd bij laparoscopie de abcesholte geopend en gespoeld en werd een drain achtergelaten. In de extirpatiegroep werd een enkel- of dubbelzijdige salpingectomie of een salpingo-oöforectomie verricht. De selectie voor het type laparoscopische ingreep, sparend dan wel extirpatie, was gebaseerd op het aanwezig zijn van een wens tot behoud van fertiliteit bij de patiënte. De gemiddelde leeftijd lag in de extirpatiegroep ongeveer 9 jaar hoger dan in de sparende groep. Alle patiënten kregen postoperatief 7 dagen antibiotica. In de extirpatiegroep traden significant meer intra- en postoperatieve complicaties op. (Zie evidencetabel 5.1.2.) In bij follow up na 1-5 jaar werden 40 van de 60 patiënten geëvalueerd: in beide groepen waren geen re-operaties verricht gedurende de follow-upperiode.

Er zijn echter geen gerandomiseerde studies uitgevoerd waarin laparoscopische behandeling wordt vergeleken met een laparotomie, beeldgeleide drainage of alleen medicamenteuze behandelingen. Wel zijn er enkele observationele cohortstudies verricht naar het effect, complicaties en eventuele fertiliteit na laparoscopische behandelingen van tubo-ovariële abcessen. De behandelingen die werden toegepast, waren: salpingotomie, fimbrioplastiek, spoelen, drainage en stompe adhesiolyse. In deze studies was de gerapporteerde respons 90-100%. Echter, specifieke conclusies over laparoscopische behandeling kunnen niet worden getrokken, gezien de kleine omvang, de studieopzet, de heterogeniteit van de studiegroepen en het ontbreken van eenduidige definities. (Buchweitz et al., 2000; Henry-Suchet, Soler, & Loffredo, 1984; Mecke, Semm, Freys, & Gent, 1991; Reich & McGlynn, 1987; Rosen, Breitkopf, & Waud, 2009)

Conclusie

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat een orgaansparende laparoscopische ingreep (spoelen en drainage) eenzelfde of kortere behandelduur geeft en een lager complicatierisico vergeleken met een extirpatieve laparoscopische ingreep (salpingectomie, salpingo-oöforectomie, enkel- of dubbelzijdig). <i>Evidence level B, Buchweitz 2000</i>
-----------------	---

Overwegingen

Er zijn geen uitspraken te doen over de uitkomsten van laparoscopische behandeling van TOA in vergelijking met andere drainagetechnieken of antibiotische behandeling alleen vanwege het ontbreken van vergelijkende studies. Door aanwezigheid van infectie, adhesies en het kwetsbare ontstoken weefsel is chirurgische extirpatie bij een TOA vaak technisch lastig en gaat deze gepaard met complicaties (Goharkhay et al., 2007; Granberg, Gjelland, & Ekerhovd, 2009). Kaplan et al. rapporteerden 8,4% darmletsel bij patiënten die in verband met een TOA een laparotomie ondergingen (Kaplan, Jacobs, & Ehresman, 1967) Buchweitz et al. bestudeerden 35 casus met TOA

waarbij laparoscopische salpingectomie, dan wel salpingo-oöforectomie werden verricht en vonden 9 intraoperatieve en 9 postoperatieve complicaties (zie evidencetabel 5.1.2).

Aanbevelingen

Bij een laparoscopische behandeling in de acute fase verdient alleen spoelen met drainage de voorkeur boven extirpatie van aangedaan weefsel.

Een geruptureerd TOA

Onderbouwing

Wanneer een TOA ruptureert, ontstaat er een acute situatie met veelal noodzaak tot chirurgische interventie. De kans op een ruptuur is aanzienlijk: oudere studies laten een prevalentie zien oplopend tot 15% met hoge mortaliteitskansen (48-100%).(Mickal & Sellmann, 1969; PEDOWITZ & BLOOMFIELD, 1964; Rosen et al., 2009). Na de introductie van breed spectrumantibiotica lijkt deze ernstige complicatie bij TOA's nauwelijks nog voor te komen, waarna een mortaliteit van 1,7 tot 3,7% beschreven is.(Mickal & Sellmann, 1969; PEDOWITZ & BLOOMFIELD, 1964; Rosen et al., 2009). In een recentere studie was de kans op een ruptuur van de TOA 2,5% indien medicamenteuze behandeling niet effectief was.(Ginsburg et al., 1980) De data over behandeling van een geruptureerd TOA zijn zeer beperkt. Duidelijk is dat er vroegtijdig chirurgisch ingegrepen moet worden. Er zijn drie observationele studies verricht waarbij zowel conservatieve als uitgebreide chirurgische ingrepen werden uitgevoerd.(Landers & Sweet, 1983; PEDOWITZ & BLOOMFIELD, 1964; Rivlin & Hunt, 1977). Op basis van deze beperkte gegevens kan geen duidelijke conclusie worden getrokken over de optimale chirurgische behandeling.

Conclusie

Niveau 3	De literatuur biedt onvoldoende evidence om een duidelijke conclusie te trekken over de optimale chirurgische behandeling van een geruptureerd TOA. <i>Evidence level C, Pedowitz 1964, Landers 1983, Rivlin 1977</i>
-----------------	--

Overwegingen

Bij een geruptureerd TOA was voor de introductie van breedspectrumantibiotica de mortaliteit erg hoog, na de introductie van antibiotica in combinatie met chirurgische interventies is deze sterk afgenomen. De matige klinische conditie die gepaard gaat met een geruptureerd TOA zal in de praktijk vaak aanleiding zijn voor chirurgische interventie, mede om andere diagnoses zoals een appendicitis uit te sluiten. Vergelijkende studies over verschillende chirurgische interventies ontbreken. Met name laparotomische interventies zijn beschreven in de studies, maar in de huidige praktijk lijkt de minder invasieve laparoscopische benadering de voorkeur te hebben. Op basis van de risico's op complicaties bij extirpatie van niet-geruptureerde TOA's lijkt het aannemelijk dat deze risico's ook bestaan voor geruptureerde TOA's. Om die reden zou men kunnen overwegen om ook hier zo behoudend mogelijk te blijven en indien mogelijk alleen te spoelen en drainage uit te voeren. Gezien het ontbreken van duidelijke vergelijkende studies naar het optimale antibiotische regime bij geruptureerde TOA's verwijzen wij naar de adviezen gegeven in hoofdstuk 3 onder intraveneuze antibiotische therapie. We gaan ervan uit dat de verwekkers bij een geruptureerd TOA hetzelfde zijn als bij PID.

Aanbevelingen

Bij een verdenking op een geruptureerd TOA is het van belang om te starten met intraveneuze behandeling met breed spectrum antibiotica. Geadviseerd wordt om dan een laparoscopie te verrichten om andere aandoeningen uit te sluiten en om de abcesholte en de buikholte te spoelen en te draineren.

5.4 Hoe te handelen indien er verdenking is op een *Actinomyces*-infectie bij PID?

Inleiding

Standaard antibiotische therapie is veelal onvoldoende indien PID veroorzaakt wordt door *Actinomyces*. Actinomycose is een zeldzame chronische bacteriële infectie die een granulomateuze ontsteking geeft. Er ontstaat een lokale zwelling, met abcesvorming, weefselfibrose en sinusachtige drainage. De infectie breidt zich uit door anatomische grenzen heen. Er kan uitbreiding plaatsvinden naar de uterus, blaas, rectaal gebied, buikwand, peritoneum, pelvien botweefsel en thorax. De verwekker is meestal *Actinomyces israelii*, een grampositief anaeroob staafje. (Lee et al., 2000) *Actinomyces* zijn commensalen van de tractus respiratorius en de tractus gastro-intestinalis. Deze bacteriën zijn weinig pathogeen en de mucosale barrière moet dan ook verstoord zijn voordat een ontsteking kan ontstaan. Bekende risicofactoren op een *Actinomyces*-infectie zijn abdominale chirurgie, geruptureerde appendicitis (Aguirrebengoa, Arruza, Bereciartua, & Montejo, 2000; Kirova, Feuilhade, Belda-Lefrere, & Le Bourgeois, 1997) en langdurig IUD-gebruik. (Antonelli & Kustrup, Jr., 1999; Cayley et al., 1998; Choi, Hong, Seong, Lee, & Park, 2010; Hwang, Hong, & Lee, 2009) De aanwezigheid van een vreemd lichaam kan soms ontsteking triggeren. Een pelviene *Actinomyces*-infectie komt meestal voor bij vrouwen die voor langere tijd een koper-IUD hebben, maar dit is niet noodzakelijk. (Cayley et al., 1998) Bij de meeste *Actinomyces*-infecties, is er sprake van anaerobe en aerobe co-pathogenen.

De symptomen zijn vaak weinig specifiek. De meest voorkomende symptomen zijn koorts, abdominale pijn, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, gewichtsverlies,

abnormaal vaginaal bloedverlies en fluorklachten. In een vroeg stadium wordt vaak endometritis gezien, in een later stadium worden veelvuldig tubo-ovariële abcessen (Fiorino, 1996; Fiorino, 1996) of granulomateuze massa's waargenomen. Een *Actinomyces*-infectie kan verward worden met een maligniteit omdat deze zich bij beeldvorming (echoscopie en CT) soms presenteert als een dichte inhomogene infiltrerende massa (verschillende case reports). De late herkenning van een *Actinomyces*-infectie komt deels door de genoemde verschijningsvorm, maar ook doordat kweken vaak fout-negatief zijn. *Actinomyces* groeit langzaam, heeft een anaeroob medium nodig om te groeien en wordt hierdoor vaak overgroeid door andere aanwezige pathogenen. Diagnostiek van *Actinomyces* dient plaats te vinden door kweek van intra-abdominaal verkregen weefsel. Het is van belang om aan te geven waarop gekweekt moet worden, omdat *Actinomyces* anders kan worden gemist. Diagnostiek naar *Actinomyces* (morfologisch of met behulp van kweek) op cervixuitstrijken geeft vaak fout-positieve bevindingen.

Om een antwoord te vinden hoe te handelen indien sprake is van een *Actinomyces*-infectie hebben we een systematische literatuursearch uitgevoerd om het effect van verschillende therapieën te onderzoeken.

Zoekstrategie

De zoekstrategie is weergegeven in de tabel in bijlage 1.

Onderbouwing

Er werden in de literatuur geen systematische reviews, RCT's of andere vergelijkende studies gevonden over de behandeling van een pelviene *Actinomyces*-infectie. De gevonden literatuur bestond uit case reports, case series (tot maximaal 16 patiënten) en beschrijvende reviews over casus uit de literatuur (zie evidencetabel 5.4 in bijlage 2).

In de literatuur wordt in de casuïstiek van *Actinomyces* vooral chirurgische interventie beschreven, vaak gecombineerd met antibiotische behandeling. Enkele case reports

beschrijven de behandeling van *Actinomyces* met antibiotica (Lee et al., 2000; Lely & Van Es, 2005) met goede resultaten. In alle artikelen wordt als antibiotische behandeling van een symptomatische *Actinomyces*-infectie geadviseerd: hoge intraveneuze doseringen penicilline-G (10-20 miljoen IU/dag) gedurende 2 tot 6 weken, gevolgd door oraal penicilline-V 2-4 g/dag voor een lange periode. (Brook, 2008) Langdurige therapieën worden beschreven (6 tot soms 18 maanden), om uitbreiding en recidieven te voorkomen. Een goede onderbouwing voor een exacte duur van de antibiotische behandeling wordt niet gegeven.

Enkele case reports vermelden ook een goede respons indien de intraveneuze behandeling met 10-20 miljoen IU penicilline-G/dag gevolgd wordt door een kortere periode van orale penicilline-V (< 3 maanden, 2-4 g/dag) indien deze voorafgegaan was door een chirurgische verwijdering van aangedane adnexa of pelviene abcessen (Atad et al., 1999; Choi et al., 2010).

Conclusies

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat hoge intraveneuze doseringen penicilline-G (10-20 miljoen IU/dag) gedurende 2 tot 6 weken, gevolgd door oraal penicilline-V (2-4 g/dag) gedurende 12 maanden een goede respons geeft. <i>Level C, Brook 2008</i>
-----------------	---

Overwegingen

Langdurige antibiotische behandeling gedurende 12 tot 18 maanden wordt in vele leerboeken aanbevolen indien sprake is van een *Actinomyces*-infectie vanwege de hoge recidiefkans, maar wetenschappelijke studies om dit te onderbouwen ontbreken. Gezien de goede respons die gerapporteerd werd in enkele case series waarbij de antibiotische therapie reeds gestaakt werd binnen 3 maanden na chirurgische verwijdering van aangedane salpingen, ovaria en/of uterus (Atad et al., 1999; Choi et al., 2010), lijkt een kortere nabehandeling verantwoord na extirpatieve chirurgie. Recidieven werden in deze

kleine groep niet gemeld, maar het is ook niet duidelijk of de follow-up voldoende lang geweest is om dit voldoende te kunnen beoordelen. Ook zonder extirpatieve chirurgie blijkt dat in de praktijk 6-12 maanden wordt geadviseerd voor de duur van de antibiotische behandeling.

Verworven resistentie van de *Actinomyces* tegen penicilline-G is zeldzaam. Een combinatie van een penicilline (amoxicilline, piperacilline) en een bètalactamaseremmer (zoals clavulaanzuur en tazobactam) dekken ook penicillineresistente aerobe en anaerobe copathogenen. Enkele van deze copathogenen produceren het enzym bètalactamase, wat *Actinomyces* afschermt van penicilline (Brook, 2008). Alternatieven voor penicilline-G of amoxicilline zijn doxycycline, claritromycine erytromycine en clindamycine. Claritromycine wordt in de literatuur niet beschreven voor de behandeling van *Actinomyces*, maar kan gezien het microbiologisch profiel hiervoor wel gebruikt worden, en heeft als voordeel dat het slechts 2 dd hoeft te worden gegeven.

De gerapporteerde gegevens over fluorochinolonen (ciprofloxacin, gatifloxacin en moxifloxacin) zijn onvoldoende onderzocht om een uitspraak te kunnen doen over effectiviteit bij *Actinomyces*-infecties. De noodzaak voor aanvullende dekking van gevonden copathogenen is eveneens onvoldoende uitgezocht.

Aanbevelingen

Voor de behandeling van pelviene actinomycose dient bij voorkeur gestart te worden met intraveneus penicilline-G 10-20 miljoen IU/dag gedurende 2 tot 6 weken, gevolgd door een langdurige periode orale penicilline-V 2-4 g per dag. Het is onbekend hoe lang dit moet, maar veelal wordt 6 tot 12 maanden gegeven.

Indien reeds chirurgische extirpatie is uitgevoerd van geïnfecteerd weefsel kan een kortere nabehandeling van enkele maanden met orale penicilline overwogen worden. Wel blijft de initiële intraveneuze behandeling met penicilline-G (10-20 miljoen IU/dag) gedurende 2-6 weken noodzakelijk.

Bij overgevoeligheid voor penicilline kan erytromycine 500 mg 4 dd, clindamycine 600 mg 3 dd of doxycycline 100 mg 2 dd worden voorgeschreven.

Chirurgische interventie

Onderbouwing

Vele case reports beschrijven chirurgische verwijdering van grote pelviene en abdominale massa's. Diverse casus van hysterectomie en/of adnexextirpaties, soms in combinatie met partiële darm- of blaasresecties, worden beschreven. Vaak was de diagnose vooraf niet duidelijk en werd deze per- of postoperatief gesteld. De juiste diagnose vooraf is van belang om onnodige morbiditeit te voorkomen. Een *Actinomyces* in een papsmear kan een eerste aanwijzing zijn. Enkele case series propageren CT-geleide puncties of laparoscopische weefselbiopten om een *Actinomyces*-infectie aan te tonen en een maligniteit uit te sluiten (Lee et al., 2000). De huidige literatuur geeft onvoldoende gegevens om de noodzaak voor chirurgische nettoyage te ondersteunen anders dan bij onvoldoende reactie op intraveneuze antibiotische behandeling.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat evidence over optimale chirurgische interventies in geval van <i>Actinomyces</i> ontbreekt. <i>Evidence level D, mening van de werkgroep</i>
Niveau 4	Het kan zinvol zijn om voorafgaand aan eventuele chirurgie een CT-geleide punctie uit te voeren ter verifiëring van de diagnose om onnodige morbiditeit ten gevolge van te radicale chirurgie te voorkomen. <i>Evidence level D, Lee 2000</i>

Overwegingen

Gezien de goede respons na langdurige antibioticabehandeling zonder chirurgie in een aantal case reports lijkt het raadzaam om zo behoudend mogelijk te zijn en bij voorkeur niet chirurgisch in te grijpen indien de diagnose bekend is. Indien een maligniteit niet uitgesloten is, kan het raadzaam zijn om een CT-geleide of laparoscopische biopsie uit te voeren.

Indien sprake is van abcesvorming kan men drainage in combinatie met langdurige antibiotische behandeling overwegen. Overigens moet bij het insturen van kweekmateriaal duidelijk worden aangegeven dat er gedacht wordt aan een *Actinomyces*-infectie.

Aanbevelingen

Bij twijfel aan de diagnose *Actinomyces* kan een CT-geleide of laparoscopische biopsie worden uitgevoerd alvorens chirurgisch te interveniëren.

Bij aangetoonde *Actinomyces*, verdient antibiotische therapie de voorkeur zodat uitgebreide chirurgie kan worden voorkomen.

Indien er bij *Actinomyces* sprake is van abcesvorming kan men drainage overwegen.

5.5 Hoe te behandelen indien tbc?

Voor de diagnostiek en de behandeling van tbc verwijzen we naar de Nederlandse richtlijnen over tbc:

- Voor diagnostiek naar RIVM-richtlijn:
<http://www.rivm.nl/cib/infectieziekten-A-Z/infectieziekten/tuberculose/>.

- Voor behandeling naar richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose:
<http://www.artsennet.nl/Richtlijnen/Richtlijn/Tuberculose-3.htm>.
- Voor tbc bij hiv-positieve patiënten naar de CBO-richtlijn:
http://www.cbo.nl/Downloads/315/rl_tbc-hiv_09.pdf.

5.6. Hoe te handelen bij een hiv/immuungecompromitteerde patiënt?

Onderbouwing en overwegingen

Verschillen in klinische presentatie van PID bij hiv-positieve vergeleken met hiv-negatieve vrouwen zijn niet goed beschreven. Oudere observationele studies beschreven een hogere kans op noodzakelijke chirurgie. Grotere gecontroleerde studies lieten vergelijkbare symptomen zien bij hiv-geïnfecteerde en hiv-negatieve vrouwen. (Bukusi et al., 1999; Cohen et al., 1998; Irwin et al., 2000; Scholes et al., 1996) Hiv-positieve vrouwen hadden vaker een TOA, echter de standaardbehandeling met orale en intraveneuze antibiotica was even effectief.

Er kunnen echter geneesmiddelinteracties zijn tussen de medicatie die hiv-positieve vrouwen gebruiken en de antibiotica voor behandeling van PID. Informatie over medicatie-interactie met antiretrovirale medicatie is te vinden op www.hiv-druginteractions.org.

Conclusie

Niveau 3	Het is niet bekend of immuungecompromitteerde hiv-geïnfecteerde vrouwen met PID agressiever moeten worden behandeld (ziekenhuisopname, intraveneuze behandeling). <i>Evidence level C (Scholes 1996, Bukusi 1999, Irwin 2000, Cohen 1998)</i>
-----------------	---

Aanbevelingen

Vrouwen die geïnfecteerd zijn met hiv kunnen dezelfde (medicamenteuze) behandeling krijgen als vrouwen zonder hiv-infectie. Eventuele potentiële interactie met hiv-medicatie dient wel in acht genomen te worden.

Literatuur

- Adducci, J. E. (1981). Laparoscopy in the diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease with abscess formation. *Int.Surg.*, 66, 359-360.
- Aguirrebengoa, K., Arruza, A., Bereciartua, E., & Montejo, M. (2000). Primary actinomycosis of the urinary bladder. *Scand.J.Infect.Dis.*, 32, 330-331.
- Antonelli, D. & Kustrup, J. F., Jr. (1999). Large bowel obstruction due to intrauterine device: associated pelvic inflammatory disease. *Am.Surg.*, 65, 1165-1166.
- Atad, J., Hallak, M., Sharon, A., Kitzes, R., Kelner, Y., & Abramovici, H. (1999). Pelvic actinomycosis. Is long-term antibiotic therapy necessary? *J.Reprod.Med.*, 44, 939-944.
- Brook, I. (2008). Actinomycosis: Diagnosis and management. *Southern Medical Journal*, 101, 1019-1023.
- Buchweitz, O., Malik, E., Kressin, P., Meyhoefer-Malik, A., & Diedrich, K. (2000). Laparoscopic management of tubo-ovarian abscesses: retrospective analysis of 60 cases. *Surg.Endosc.*, 14, 948-950.
- Bukusi, E. A., Cohen, C. R., Stevens, C. E., Sinei, S., Reilly, M., Grieco, V. et al. (1999). Effects of human immunodeficiency virus 1 infection on microbial origins of pelvic inflammatory disease and on efficacy of ambulatory oral therapy. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 181, 1374-1381.
- Cayley, J., Fotherby, K., Guillebaud, J., Killick, S., Kubba, A., MacGregor, A. et al. (1998). Recommendations for clinical practice: actinomycetes like organisms and intrauterine contraceptives. The Clinical and Scientific Committee. *Br.J.Fam.Plann.*, 23, 137-138.
- Choi, M. H., Hong, D. G., Seong, W. J., Lee, Y. S., & Park, I. S. (2010). Pelvic actinomycosis confirmed after surgery: Single center experience. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281, 651-656.
- Cohen, C. R., Sinei, S., Reilly, M., Bukusi, E., Eschenbach, D., Holmes, K. K. et al. (1998). Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection upon acute salpingitis: a laparoscopic study. *J.Infect.Dis.*, 178, 1352-1358.
- Fiorino, A. S. (1996). Intrauterine contraceptive device-associated actinomycotic abscess and Actinomyces detection on cervical smear. *Obstet.Gynecol.*, 87, 142-149.
- Ginsburg, D. S., Stern, J. L., Hamod, K. A., Genadry, R., & Spence, M. R. (1980). Tubo-ovarian abscess: a retrospective review. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 138, 1055-1058.
- Goharkhay, N., Verma, U., & Maggiorotto, F. (2007). Comparison of CT- or ultrasound-guided drainage with concomitant intravenous antibiotics vs. intravenous antibiotics alone in the management of tubo-ovarian abscesses. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*, 29, 65-69.

- Granberg, S., Gjelland, K., & Ekerhovd, E. (2009). The management of pelvic abscess. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.*, 23, 667-678.
- Hemzell, D. L., Little, B. B., Faro, S., Sweet, R. L., Ledger, W. J., Berkeley, A. S. et al. (1994). Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin.Infect.Dis.*, 19, 720-727.
- Henry-Suchet, J., Soler, A., & Loffredo, V. (1984). Laparoscopic treatment of tuboovarian abscesses. *J.Reprod.Med.*, 29, 579-582.
- Hwang, J. H., Hong, J. H., & Lee, J. K. (2009). Ovarian and vesical actinomycosis: A case report and literature review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 279, 591-593.
- Irwin, K. L., Moorman, A. C., O'Sullivan, M. J., Sperling, R., Koestler, M. E., Soto, I. et al. (2000). Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease. *Obstet.Gynecol.*, 95, 525-534.
- Kaplan, A. L., Jacobs, W. M., & Ehresman, J. B. (1967). Aggressive management of pelvic abscess. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 98, 482-487.
- Kirova, Y. M., Feuilhade, F., Belda-Lefrere, M. A., & Le Bourgeois, J. P. (1997). Intrauterine device--associated pelvic actinomycosis: a rare disease mimicking advanced ovarian cancer: a case report. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.*, 18, 502-503.
- Landers, D. V. & Sweet, R. L. (1983). Tubo-ovarian abscess: contemporary approach to management. *Rev.Infect.Dis.*, 5, 876-884.
- Lee, Y. C., Min, D., Holcomb, K., Buhl, A., DiMaio, T., & Abulafia, O. (2000). Computed tomography guided core needle biopsy diagnosis of pelvic actinomycosis. *Gynecol.Oncol.*, 79, 318-323.
- Lely, R. J. & Van Es, H. W. (2005). Case 85: Pelvic actinomycosis in association with an intrauterine device. *Radiology*, 236, 492-494.
- McNeeley, S. G., Hendrix, S. L., Mazzoni, M. M., Kmak, D. C., & Ransom, S. B. (1998). Medically sound, cost-effective treatment for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 178, 1272-1278.
- Mecke, H., Semm, K., Freys, I., & Gent, H. J. (1991). Pelvic abscesses: pelviscopy or laparotomy. *Gynecol.Obstet.Invest*, 31, 231-234.
- Mickal, A. & Sellmann, A. H. (1969). Management of tubo-ovarian abscess. *Clin.Obstet.Gynecol.*, 12, 252-264.
- Mirhashemi, R., Schoell, W. M., Estape, R., Angioli, R., & Averette, H. E. (1999). Trends in the management of pelvic abscesses. *J.Am.Coll.Surg.*, 188, 567-572.
- PEDOWITZ, P. & BLOOMFIELD, R. D. (1964). RUPTURED ADNEXAL ABSCESS (TUBOOVARIAN) WITH GENERALIZED PERITONITIS. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 88, 721-729.
- Perez-Medina, T., Huertas, M. A., & Bajo, J. M. (1996). Early ultrasound-guided transvaginal drainage of tubo-ovarian abscesses: a randomized study. *Ultrasound Obstet.Gynecol.*, 7, 435-438.
- Reed, S. D., Landers, D. V., & Sweet, R. L. (1991). Antibiotic treatment of tuboovarian abscess: comparison of broad-spectrum beta-lactam agents versus clindamycin-containing regimens. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 164, 1556-1561.
- Reich, H. & McGlynn, F. (1987). Laparoscopic treatment of tuboovarian and pelvic abscess. *J.Reprod.Med.*, 32, 747-752.
- Rivlin, M. E. & Hunt, J. A. (1977). Ruptured tuboovarian abscess. Is hysterectomy necessary? *Obstet.Gynecol.*, 50, 518-522.

Rosen, M., Breitkopf, D., & Waud, K. (2009). Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet.Gynecol.Surv.*, 64, 681-689.

Scholes, D., Stergachis, A., Heidrich, F. E., Andrilla, H., Holmes, K. K., & Stamm, W. E. (1996). Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N.Engl.J.Med.*, 334, 1362-1366.

BIJLAGE 1 Zoekstrategieën

De zoekstrategie van de RCOG-greentop guideline 'Management of Pelvic Inflammatory Disease' is als basis gebruikt. Er is gezocht in de elektronische databases PubMed en Embase vanaf januari 2007 t/m november 2009, omdat voor de RCOG-richtlijn de literatuurzoekacties in augustus 2007 werden afgesloten. De zoekstrategie voor deze 'verlengde RCOG-search' met toepassing van de taallimiet Engels, staat weergegeven in de eerste rij van de onderstaande tabel.

Vervolgens werd voor afzonderlijke uitgangsvragen met specifieke zoektermen gezocht naar wetenschappelijke studies in de elektronische databases PubMed en Embase. Tevens werd aanvullend handmatig gezocht in de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen. In afwezigheid van gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. De gebruikte zoektermen staan in de onderstaande tabel.

Verder zijn de volgende (reeds bestaande) richtlijnen gebruikt: 2006 US Centers for Disease Control STD treatment guidelines{Workowski, 2006 1 /id}, 2005 UK National Guidelines on Sexually Transmitted Diseases{Ross, 2005 4 /id}, 2007 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease{Ross, 2007 11 /id} en de in 2005 herziene NHG-standaard. {Dekker J.H., 2005 15 /id}

Onderwerp	Data-base	Zoektermen	Aantal hits ¹
1. 'verlengde RCOG-search'	Medline (PubMed) 2007 – november 2009	('Adnexal Diseases'[Mesh:NoExp] OR 'pelvic inflammatory disease'[MeSH] OR 'pelvic inflammatory disease'[tiab] OR 'adnexitis'[tiab] OR 'pelvic infection'[tiab] OR 'endometritis'[MeSH] OR 'endometritis'[tiab] OR 'oophoritis'[MeSH] OR 'oophoritis'[tiab] OR 'parametritis'[MeSH] OR 'parametritis'[tiab] OR 'salpingitis'[MeSH] OR 'salpingitis'[tiab]) AND (women[tiab] OR woman[tiab] OR human[tiab] OR humans[tiab] OR girl[tiab] OR girls[tiab] OR person[tiab] OR persons[tiab] OR patient[tiab] OR patients[tiab] OR people[tiab] OR humans[mesh])	409 hits

	Embase 2007- november 2009	AND (randomized controlled trial OR controlled clinical trial OR randomized controlled trials OR random allocation OR double-blind method OR single-blind method OR clinical trial OR clinical trials OR 'clinical trial' OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (mask* OR blind*)) OR 'latin square' OR placebos OR placebo* OR random* OR 'Research Design'[MeSH:noexp] OR comparative study OR evaluation studies OR follow-up studies OR prospective studies OR cross-over studies OR control* OR controlled* OR prospective* OR volunteer* OR randomised controlled trial OR randomised controlled trials OR randomized active control trials OR randomized active control trial OR randomised active control trials OR randomised active control trial OR RaCT OR RaCTs OR RCT OR RCTs OR control*[tw] OR 'latin square' [tw] OR cross-over studies [mh] OR control[tw] OR 'Evaluation Studies' [Publication Type] OR 'Evaluation Studies as Topic'[Mesh] OR review OR reviews OR reviewed OR overview OR metaanalysis OR metaanalyses OR meta-analysis OR meta-analyses OR systematic[sb]) (adnexal disease.mp. OR adnexa disease/ OR exp pelvic inflammatory disease/ OR pelvic inflammatory disease.mp. OR pelvic infection.mp. OR adnexitis.mp. OR adnexitis/ OR oophoritis.mp. OR ovary inflammation/ OR parametritis.mp. OR salpingitis.mp. OR salpingitis/ OR adnexal disease.mp. OR adnexa disease/) AND (review.pt. OR (systematic AND review).mp. OR exp controlled clinical trial/ OR randomized controlled trial/ OR (rct OR randomized OR randomised).mp.)	281 unieke hits (329 totaal)
2. Behandeling van een TOA	Medline (PubMed) 1949- februari 2010 Embase 1980- oktober 2010	((('ovarian cysts'[mesh] OR 'Fallopian tube diseases'[mesh] OR 'ovarian diseases'[mesh]) AND ('abscess'[mesh] OR abscess*) OR 'tuboovarian abscess'[tiab] OR 'tuboovarian abscesses'[tiab] OR 'tuboovarian complex'[tiab] OR 'tubo-ovarian abscess'[tiab] OR 'tubo-ovarian abscesses'[tiab] OR 'tubo-ovarian complex'[tiab] OR 'tubo-ovarian complexes'[tiab] OR 'pelvic abscess'[tiab] OR 'pelvic abscesses'[tiab]) AND ('Laparoscopy'[Mesh] OR laparoscop*[tiab] OR (('Drainage'[Mesh] OR drainage) AND ('Ultrasonography'[Mesh] OR ultrasound OR ultrason* OR transvaginal)) OR suction OR 'Radiography, Interventional'[Mesh]) (tubo-ovarian abscess*.mp. OR tuboovarian abscess*.mp. OR exp tuboovarian abscess/ OR exp ovary abscess/ OR ovarian abscess*.mp. OR pelvic abscess*.mp. OR exp pelvis abscess/ OR ((exp abscess/ OR abscess*.mp.) AND (fallopian tube.mp. OR exp uterine tube/))) AND (exp laparoscopy/ OR laparoscop*.mp. OR ((exp abscess drainage/ OR drainage.mp.) AND (ultrason*.mp. OR exp ultrasound/ OR ultrasound.mp. OR exp transvaginal echography/ OR transvaginal.mp.)) OR suction.mp. OR exp suction/ OR exp suction drainage/ OR interventional radiography.mp. OR exp interventional radiology/)	315 hits 196 unieke hits (325 totaal)
3. IUD	Medline (Pubmed) 1950- december 2009	('Adnexal Diseases'[Mesh:NoExp] OR 'pelvic inflammatory disease'[MeSH] OR 'pelvic inflammatory disease'[tiab] OR 'adnexitis'[tiab] OR 'pelvic infection'[tiab] OR 'endometritis'[MeSH] OR 'endometritis'[tiab] OR 'oophoritis'[MeSH] OR 'oophoritis'[tiab] OR 'parametritis'[MeSH] OR 'parametritis'[tiab] OR 'salpingitis'[MeSH] OR 'salpingitis'[tiab]) AND ('Intrauterine Devices'[majr] OR 'Intrauterine Devices, Copper'[majr] OR	144 hits

		mirena[ti] OR IUD[ti] OR 'intrauterine device*[ti]) AND ('Anti-Bacterial Agents'[Mesh] OR 'anti-bacterial agents'[Pharmacological Action] OR antibiotics[all fields] OR antibiotic[all fields] OR antimicrobial[all fields] OR antibacterial[all fields])	
4. Actinomyces	Medline (Pubmed) 1950-juli 2010	('Adnexal Diseases'[Mesh:NoExp] OR 'pelvic inflammatory disease'[MeSH] OR 'pelvic inflammatory disease'[tiab] OR 'adnexitis'[tiab] OR 'pelvic infection'[tiab] OR 'endometritis'[MeSH] OR 'endometritis'[tiab] OR 'oophoritis'[MeSH] OR 'oophoritis'[tiab] OR 'parametritis'[MeSH] OR 'parametritis'[tiab] OR 'salpingitis'[MeSH] OR 'salpingitis'[tiab]) AND ('actinomyces'[MeSH Terms] OR 'actinomyces'[All Fields] OR 'actinomycosis'[MeSH Terms] OR actinomyc*[all fields]) AND ('Anti-Bacterial Agents'[Mesh] OR 'anti-bacterial agents'[Pharmacological Action] OR antibiotics[all fields] OR antibiotic[all fields] OR antimicrobial[all fields] OR antibacterial[all fields])	100 hits
	Embase 1980 – juli 2010	(adnexal disease.mp. OR adnexa disease/ OR exp pelvic inflammatory disease/ OR pelvic inflammatory disease.mp. OR pelvic infection.mp. OR adnexitis.mp. OR adnexitis/ OR oophoritis.mp. OR ovary inflammation/ OR parametritis.mp. OR salpingitis.mp. OR salpingitis/) AND (actinomyces.mp. OR exp actinomyces/ OR actinomycosis.mp. OR exp actinomycosis/ OR actinomyc*.mp.) AND (exp antibiotic therapy/ OR antibiotic*.mp. OR antibiotics.mp. OR exp antibiotic agent/ OR antimicrobial.mp OR exp antiinfective agent/ OR antibacterial.mp.)	94 unieke hits (totaal 122)

Het aantal referenties genoemd voor de search in Embase is na exclusie van de referenties gevonden via Medline

SR= systematische reviews, RCT = randomised controlled trial. Wanneer geen type onderzoeksdesign vermeld staat achter het aantal hits, is niet beperkt op het type onderzoeksdesign.

BIJLAGE 2: Evidencetabellen

2.1 Welke klinische criteria zijn van belang voor het stellen van de diagnose PID? (Diagnostisch accuratesseonderzoek)

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Test (T)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
Peiper t 2001	Cross-sectional analysis N = 651 (uit de Peach, rct)	Objective: to evaluate the diagnostic test characteristics of the accepted minimal criteria for the diagnosis of PID and to assess the characteristics of some additional criteria used to support the diagnosis. Inclusion: 1) suspected pelvic inflammatory disease on the basis of complaints of acute pain. 2) A clinical finding of pelvic tenderness 3) Evidence of lower genital tract inflammation (leucorrhea, mucopurulent cervicitis, positive test results for untreated infection with N. gonorrhoeae/C. trachomatis) Exclusion criteria included: a positive result on a sensitive pregnancy test, inability to tolerate oral antibiotic therapy, a diagnosed or suspected tuboovarian abscess, a surgical emergency (eg, appendicitis or suspected adnexal torsion), severe allergy to penicillins, cephalosporins, or tetracyclines, antimicrobial therapy within 7 days before presentation, delivery, abortion, or gynecologic surgery	CDC minimal clinical criteria: - abdominal tenderness - cervical motion tenderness - uterine tenderness - adnexal tenderness - CDC minimal criteria -temperature -presence of rebound or guarding -presence of bacterial vaginosis by clinical criteria and gram stain -presence of trichomonas on saline solution wet preparation -leucorrhea (greater number of leukocytes than epithelial cells in at least 4 high-power fields of a saline solution wet prep.) - mucopurulent cervicitis -Abnormal cervical of vaginal discharge -Elevated leukocyte	Histologic endometritis as the criterion standard	Diagnostic test characteristics such as sensitivity and specificity were calculated for both the CDC criteria and additional supportive criteria. Univariate odds ratios provided an estimate of the degree to which the relative probability of disease over nondisease was increased on observation of a positive criterion. Receiver operating characteristic curves were constructed for various diagnostic criteria, and the areas under these curves were calculated to provide an overall summary of a criterion's diagnostic accuracy. Multivariate logistic regression analysis was used to assess the direct effect of the criteria, with adjustment for possible additional criteria. Various models were considered, and models were chosen on the basis of a combination of scientific and statistical criteria. Standard model checking techniques were used. Finally, the areas under the ROC curves were used to estimate the predictive value of various criteria and the final regression model.	Prevalence histologic endometritis: 47.7%. - abdominal tenderness, sens: 93.9 (95% CI 90.6 – 96.3), spec: 7.4 - cervical motion tenderness, sens: 91.6 (95% CI 88.0 – 94.5), spec: 12.6 - uterine tenderness, sens: 94.2 (91.0 – 96.6), spec: 5.3 - adnexal tenderness, sens: 95.5 (92.6 – 97.5), spec: 3.8 - CDC minimal criteria, sens: 83.3 (78.7 – 87.3), spec 21.8 Supportive criteria: - Abdominal cervical or vaginal discharge, sens: 79.7 (74.6 – 84.2), spec: 29.8 (24.8 – 35.2) - Elevated temperature (>100.4 F) sens: 11.1 (7.8 – 15.2), spec: 94.6 (91.7 – 96.9) - Elevated leukocyte count ($\geq 10,000$ cells), sens: 41.1 (35.1 – 47.3) - Positive bacterial test results, sens: 56.0 (50.2 – 61.6), spec: 81.6 (77.0 – 85.6) The full model of the study, incorporating temperature, vaginal and cervical discharge, leukocyte count, and testing for N. gonorrhoeae and Chlamydia could correctly identify diseased patients only 72% of the time. The authors propose adnexal tenderness as the minimal criterion for a diagnosis of upper genital tract infection, because this clinical sign had the greatest sensitivity.	- Valide referentietest: + - Index- en referentietest blind van elkaar beoordeeld: ? - indextest afgenomen onafhankelijk van andere informatie over ziektestatus: + - beslissing om de referentietest uit te voeren onafhankelijk van de uitslag van de Indextest: - - referentietest toegepast voordat op basis van de resultaten van de indextest reeds een behandeling is gestart: + - selectie van patiënten voor het onderzoek valide: ? (niet opeenvolgend en na includeren van 58 ptn werd een extra inclusiecriteria toegevoegd) - toepasbaarheid: + Algemeen eindoordeel: matig/ voldoende	A2

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Test (T)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
		within the past 30 days, prior hysterectomy, bilateral salpingectomy, or tubal ligation, and homelessness.	count -Positive result PCR for Chlamydia/ gonorrhoeae					
Gaitan 2002	Cross-sectional analysis N = 61 (31 with PID and 30 with another cause for non-specific lower abdominal pain (NSLAP))	Objective: To evaluate the clinical diagnosis of pelvic inflammatory disease (PID) compared with the diagnosis of PID made by laparoscopy, endometrial biopsy, transvaginal ultrasound, and cervical and endometrial cultures. Inclusion criteria: Patients with NSLAP Exclusion criteria: signs of generalized peritonitis, prior intestinal surgery, shock, chronic pelvic pain, viable intrauterine pregnancy, weight over 100 kg and current/previous psychiatric problems.	Diagnosis provided by an evaluated method: - lower abdominal pain, bilateral adnexal tenderness, cervical motion pain on bimanual examination, abnormal vaginal discharges, lower back pain, menstrual cycle irregularity, dysuria, painful sexual intercourse, body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, WBC count $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$, CRP $\geq 10 \text{ mg/L}$, trachomatis in endocervical canal, N. gonorrhoeae in endocervical canal, C. trachomatis in fallopian tubes, N. gonorrhoeae in fallopian tubes	At least 2 Hager's criteria): (a) Sight of purulent material in the upper genital tract and/or ovaries, or the presence of pus on the peritoneal surface at the bottom of the posterior sack and uterus (b) The presence of chronic endometritis, according to Kiviat's criteria (c) Cultures positive for Neisseria gonorrhoeae or Chlamydia trachomatis in the cervix or endometrium, or by the presence of aerobic or anaerobic bacteria, N. gonorrhoeae, mycoplasma or ureaplasma in the endometrium (d) Presentation of acute or chronic salpingitis in pathology	The model's predictive capacity was evaluated through specificity, sensitivity, positive and negative predictive values, and the ROC curve.	- Adnexal tenderness, sens: 93, spec: 6 - Cervical motion tenderness, sens: 63, spec: 40 - Purulent endocervical secretion, sens: 23, spec: 93 - Vaginal discharge, sens: 40, spec: 73 - Leukocyte count greater than $10 \times 10^6/\text{mm}^3$, sens: 35, spec: 70 - Neutrophil count greater than 80%, sens: 26, spec: 80 - Abdominal rebounding pain, sens: 25, spec: 90 It was found that the best prediction model for PID in patients presenting with NSLAP was that involving the following variables: younger than 20 years old; current use of IUD; purulent endocervical secretion; and negative pregnancy test. The area below the ROC curve was 0.83. This model has 69% sensitivity, 88% specificity, 86% positive predictive value, 74% negative predictive value, 79% accuracy, and 50% prevalence	- Valide referentietest: +/- er worden vier verschillende testen gebruikt. - Index- en referentietest blind van elkaar beoordeeld: ? patholoog is geblindeerd, niet duidelijk of de personen die de laparoscopie uitvoeren en beoordelen geblindeerd zijn. - indextest afgenomen onafhankelijk van andere informatie over ziektestatus: + - beslissing om de referentietest uit te voeren onafhankelijk van de uitslag van de indextest: + - referentietest toegepast voordat op basis van de resultaten van de indextest reeds een behandeling is gestart: + - selectie van patiënten voor het onderzoek valide: + - toepasbaarheid: ? Algemeen eindoordeel: matig	B
Morcos 1993	Cross sectional analysis (chart review) N = 176	All patients presenting to Medical Center in Youngstown, Ohio between January 1983 and June 1990 with a clinical diagnosis of PID. Excl: Patients presenting with recurrent PID whose prior episode was laparoscopically confirmed.	- 21 clinical indicators: Abdominal pain, fever or chills, abnormal vaginal bleeding, cervical motion tenderness, adnexal tenderness, adnexal mass, nausea or vomiting, abdominal rebound	Laparoscopic findings of PID: - Stage 1, Stage 2 and Stage 3	A statistical analysis of association between PID and each of the 21 potential PID indicators.	PID was established laparoscopically in 134 (76.1%) of the patients. The optimal set of indicators for classifying suspected cases as PID or non-PID were adnexal tenderness (present or absent), duration of any one symptom (less than one week or more) and white blood cell count (actual value). This model has a sensitivity of 86.6% and a specificity of 45.7%. The predictive values of positive and negative tests are estimated to be 0,84 and 0,52 resp.	- Valide referentietest: + - Index- en referentietest blind van elkaar beoordeeld: ? - indextest afgenomen onafhankelijk van andere informatie over ziektestatus: - - beslissing om de referentietest uit te voeren onafhankelijk van de uitslag	B

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patiënten)	Test (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau																											
			tenderness, guarding, urinary symptoms, symptoms of proctitis, history of PID or sexually transmitted diseases, amenorrhea and duration of symptoms. White blood cell count, percentage of neutrophils and bands, hemoglobin and hematocrit level, cervical culture for N. gonorrhoeae and Chlamydia immunofluorescent test. Univariate test of significant association with PID resulted in P< .20.			The performance of the model is about the same when it is used to discriminate between stages of PID's and non-PID.	van de indextest: - - referentietest toegepast voordat op basis van de resultaten van de indextest reeds een behandeling is gestart: + - selectie van patiënten voor het onderzoek valide: + - toepasbaarheid: + Algemeen eindoordeel: matig, gepresenteerde data zijn sumier																												
Gibula 2001	Prospective cohort study/ or cross sectional? N = 141 patients	Objective: To evaluate the accuracy of the clinical diagnosis of recurrent pelvic inflammatory disease (PID) and to determine the positive and negative predictive value of laboratory tests for the diagnosis of PID. Investigation was conducted between Jan 1995 and Feb 1999 Inclusion: a history of at least one episode of PID, hospitalization with the clinical diagnosis of PID. Minimum criteria for inclusion were lower abdominal pain and adnexal tenderness or a painful adnexal mass Excl: women who had had abdominal surgery four weeks	Endocervical specimens: aerobic and anaerobic bacteria, - endocervical and urethral: Chlamydia (PCR) and N. gonorrhoeae White blood cell count, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP.	All patients underwent laparoscopy. Groups were defined: 1) confirmed laparoscopy 2) other findings. PID was categorized: mild/ moderate/ severe	The positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of the laboratory tests for establishing the diagnosis of PID were evaluated by comparing the results in the two patients groups.	The clinical diagnosis of PID was confirmed by laparoscopy in 30% of patients. In 13 (9%) patients laparoscopy disclosed a variety of pelvic pathology (ovarian cysts, subserous myoma, polycystic ovaries, appendicitis). Table II PPV and NPV of Observed Parameters in Diagnosing PID <table><tr><th>Parameter</th><th>PPV (%)</th><th>NPV (%)</th></tr><tr><td>ESR ≥ 15 mm/h</td><td>62.5</td><td>59.3</td></tr><tr><td>CRP ≥ 5 mg/dL</td><td>91.5</td><td>28.6</td></tr><tr><td>WBC ≥ 10,000/μL</td><td>95.1</td><td>15.0</td></tr><tr><td>Temperature ≥ 37.2°C</td><td>85.6</td><td>19.0</td></tr><tr><td>Aerobic and anaerobic culture</td><td>28.0</td><td>57.0</td></tr><tr><td>Isolation of <i>C trachomatis</i></td><td>82.0</td><td>25.5</td></tr><tr><td>ESR vs. CRP vs. WBC^a</td><td>40.5</td><td>66.7</td></tr><tr><td>ESR vs. CRP vs. WBC vs. temperature^a</td><td>53.7</td><td>77.8</td></tr></table> ^a At least one parameter positive. According to the authors: neither the individual	Parameter	PPV (%)	NPV (%)	ESR ≥ 15 mm/h	62.5	59.3	CRP ≥ 5 mg/dL	91.5	28.6	WBC ≥ 10,000/μL	95.1	15.0	Temperature ≥ 37.2°C	85.6	19.0	Aerobic and anaerobic culture	28.0	57.0	Isolation of <i>C trachomatis</i>	82.0	25.5	ESR vs. CRP vs. WBC ^a	40.5	66.7	ESR vs. CRP vs. WBC vs. temperature ^a	53.7	77.8	- Valide referentietest: + - Index- en referentietest blind van elkaar beoordeeld: ? - indextest afgenomen onafhankelijk van andere informatie over ziektestatus: - beslissing om de referentietest uit te voeren onafhankelijk van de uitslag van de indextest: + - referentietest toegepast voordat op basis van de resultaten van de indextest reeds een behandeling is gestart: + - selectie van patiënten voor het onderzoek valide: + - toepasbaarheid: +/-	A2?
Parameter	PPV (%)	NPV (%)																																	
ESR ≥ 15 mm/h	62.5	59.3																																	
CRP ≥ 5 mg/dL	91.5	28.6																																	
WBC ≥ 10,000/μL	95.1	15.0																																	
Temperature ≥ 37.2°C	85.6	19.0																																	
Aerobic and anaerobic culture	28.0	57.0																																	
Isolation of <i>C trachomatis</i>	82.0	25.5																																	
ESR vs. CRP vs. WBC ^a	40.5	66.7																																	
ESR vs. CRP vs. WBC vs. temperature ^a	53.7	77.8																																	

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Test (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau																																																																																
		prior to admission and women receiving antibiotics within the previous two weeks.				monitored parameters nor their combination reached satisfactory positive and negative predictive values for diagnosing PID.	Algemeen eindoordeel: voldoende																																																																																	
Maleki ene 2008	Prospectiv e cohort/ cross-sectional N = 73	The aim of the present study was to prospectively evaluate the risk factors, clinical diagnostic criteria, and laparoscopic findings in women with PID Inclusion criteria: Women admitted to the gynecology department with clinically suspected PID. All women reported lower abdominal pain, bilateral adnexal tenderness, and cervical motion pain on bimanual examination. Exclusion criteria: Not defined.	Lower abdominal pain, Bilateral adnexal tenderness, Cervical motion pain on bimanual examination, Abnormal vaginal discharges, Lower back pain, Menstrual cycle irregularity, Dysuria, Painful sexual intercourse, Body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, WBC count $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$, CRP $\geq 10 \text{ mg/L}$, C. trachomatis in endocervical canal, N. gonorrhoeae in endocervical canal, C. trachomatis in fallopian tubes 23.1, N. gonorrhoeae in fallopian tubes	All patients underwent diagnostic laparoscopy.	The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of the main clinical diagnostic criteria in patients with laparoscopically confirmed PID.	The diagnosis was confirmed with laparoscopy in 52 patients (71,2%). Other diagnoses: acute appendicitis (3), endometriosis (5), ruptured ovarian cysts (4) normal pelvis (9). (NB: all women reported lower abdominal pain, bilateral adnexal tenderness and cervical motion pain on bimanual examination) Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of clinical diagnostic criteria in patients with laparoscopically confirmed pelvic inflammatory disease <table><tr><th>Signs and symptoms</th><th>Sensitivity (%)</th><th>Specificity (%)</th><th>PPV (%)</th><th>NPV (%)</th></tr><tr><td>Lower abdominal pain</td><td>100</td><td>0</td><td>71</td><td>0</td></tr><tr><td>Bilateral adnexal tenderness</td><td>100</td><td>0</td><td>71</td><td>0</td></tr><tr><td>Cervical motion pain on bimanual examination</td><td>100</td><td>0</td><td>71</td><td>0</td></tr><tr><td>Abnormal vaginal discharges</td><td>59.6</td><td>76.2</td><td>86</td><td>54.3</td></tr><tr><td>Lower back pain</td><td>73.1</td><td>80.9</td><td>90.4</td><td>45.2</td></tr><tr><td>Menstrual cycle irregularity</td><td>64.6</td><td>66.7</td><td>83.3</td><td>41.0</td></tr><tr><td>Dysuria</td><td>51.9</td><td>85.7</td><td>90</td><td>32.1</td></tr><tr><td>Painful sexual intercourse</td><td>26.9</td><td>38.1</td><td>82.3</td><td>30.1</td></tr><tr><td>Body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$</td><td>25</td><td>80.9</td><td>76.5</td><td>37.2</td></tr><tr><td>WBC count $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$</td><td>48.1</td><td>76.2</td><td>83.3</td><td>45.2</td></tr><tr><td>CRP $\geq 10 \text{ mg/L}$</td><td>75</td><td>52.4</td><td>79.6</td><td>37.7</td></tr><tr><td>C. trachomatis in endocervical canal</td><td>46.2</td><td>80.9</td><td>85.7</td><td>35.6</td></tr><tr><td>N. gonorrhoea in endocervical canal</td><td>26.9</td><td>100</td><td>100</td><td>34.4</td></tr><tr><td>C. trachomatis in fallopian tubes</td><td>23.1</td><td>100</td><td>100</td><td>29.2</td></tr><tr><td>N. gonorrhoea in fallopian tubes</td><td>1.9</td><td>100</td><td>100</td><td></td></tr></table> Abbreviations: PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein.	Signs and symptoms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)	Lower abdominal pain	100	0	71	0	Bilateral adnexal tenderness	100	0	71	0	Cervical motion pain on bimanual examination	100	0	71	0	Abnormal vaginal discharges	59.6	76.2	86	54.3	Lower back pain	73.1	80.9	90.4	45.2	Menstrual cycle irregularity	64.6	66.7	83.3	41.0	Dysuria	51.9	85.7	90	32.1	Painful sexual intercourse	26.9	38.1	82.3	30.1	Body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	25	80.9	76.5	37.2	WBC count $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$	48.1	76.2	83.3	45.2	CRP $\geq 10 \text{ mg/L}$	75	52.4	79.6	37.7	C. trachomatis in endocervical canal	46.2	80.9	85.7	35.6	N. gonorrhoea in endocervical canal	26.9	100	100	34.4	C. trachomatis in fallopian tubes	23.1	100	100	29.2	N. gonorrhoea in fallopian tubes	1.9	100	100		- Valide referentietest: ? criteria als bevindingen bij laparoscopie niet helder beschreven. - Index- en referentietest blind van elkaar beoordeeld: - indextest afgenomen onafhankelijk van andere informatie over ziektestatus: - beslissing om de referentietest uit te voeren onafhankelijk van de uitslag van de indextest: - - referentietest toegepast voordat op basis van de resultaten van de indextest reeds een behandeling is gestart: ? - selectie van patiënten voor het onderzoek valide: +	B
Signs and symptoms	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)																																																																																				
Lower abdominal pain	100	0	71	0																																																																																				
Bilateral adnexal tenderness	100	0	71	0																																																																																				
Cervical motion pain on bimanual examination	100	0	71	0																																																																																				
Abnormal vaginal discharges	59.6	76.2	86	54.3																																																																																				
Lower back pain	73.1	80.9	90.4	45.2																																																																																				
Menstrual cycle irregularity	64.6	66.7	83.3	41.0																																																																																				
Dysuria	51.9	85.7	90	32.1																																																																																				
Painful sexual intercourse	26.9	38.1	82.3	30.1																																																																																				
Body temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$	25	80.9	76.5	37.2																																																																																				
WBC count $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$	48.1	76.2	83.3	45.2																																																																																				
CRP $\geq 10 \text{ mg/L}$	75	52.4	79.6	37.7																																																																																				
C. trachomatis in endocervical canal	46.2	80.9	85.7	35.6																																																																																				
N. gonorrhoea in endocervical canal	26.9	100	100	34.4																																																																																				
C. trachomatis in fallopian tubes	23.1	100	100	29.2																																																																																				
N. gonorrhoea in fallopian tubes	1.9	100	100																																																																																					

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patienten)	Test (T)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
							- toepasbaarheid: +/- Algemeen eindoordeel: slecht	
Short 2009	N = 722 (uit de Peach, rct)	Objective: To examine the characteristics of mycoplasma genitalium infection among women with N. gonorrhoeae monoinfection or C. trachomatis infection,	Pos M. genitalium PCR. Potential characteristics: elevated oral temperature (38.3 C), elevated WBC count (110,000 cells/mL), elevated erythrocyte sedimentation rate (115 mm/h), elevated C-reactive protein level (5 mg/dL), bilateral adnexal tenderness, mucopurulent cervicitis, and bacterial vaginosis (BV), defined using Gram stain and Amsel's criteria Symptoms at presentation that were evaluated as potential characteristics of M. genitalium infection included the following: nausea or vomiting, nonmenstrual vaginal bleeding or spotting, more-prolonged or heavier menstrual bleeding, vaginal bleeding during or after sex, abnormal vaginal discharge, increased frequency of urination, and overall	Vs. pos N. gonorrhoeae or Chlamydia PCR.		Compared with women with gonococcal PID, women with M. genitalium infection were less likely to have elevated systemic inflammatory markers, including an erythrocyte sedimentation rate >15 mm/h (5 [22.7%] of 22 patients vs. 45 [60.8%] of 74 patients; P = 0.002), a white blood cell count >10,000 cells/mL (4 [28.6%] of 14 patients vs. 42 [64.6%] of 65 patients; P = 0.018), and an oral temperature $\geq$ 38.3°C (0 [0.0%] of 22 patients vs. 10 [13.9%] of 72 patients; P = 0.085). In addition, they were less likely to present with mucopurulent cervicitis (9 [47.4%] of 19 patients vs. 60 [83.3%] of 72 patients; P = 0.001), elevated vaginal pH (P = .018), and high pelvic pain score (P= .014). In contrast, women with chlamydial PID had signs and symptoms that were similar to those in women with M. genitalium infection.		

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Test (T)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
Risser 2009	'structured' review.	Objective: to evaluate purulent vaginal and cervical discharge as a diagnostic test for pelvic inflammatory disease (PID).	Pretest probability of 50% was used (diagnosed clinically) excess leukocytes in vaginal or cervical discharge.	PID proven by laparoscopy or endometrial biopsy	For each study, we calculated the post-test probabilities of PID from the pretest probability of disease (the prevalence of PID in patients like the patient being tested) and the sensitivity and specificity of the diagnostic test, namely excess leukocytes in vaginal or cervical discharge. We calculated these probabilities using the odds-likelihood formulation of Bayes' theorem.	The post-test probabilities of proven PID if leukocytes were present in vaginal or cervical discharge ranged from 50% to 73%. The mean value with 95% confidence interval (CI) was 57%, 53–61% (Table 1). Therefore, given that the pretest probability was 50%, the presence of leukocytes did not increase the probability of PID enough to make this a particularly helpful test. Excluding Westrom's thesis ^{2,3} (whose results have not been reproduced elsewhere in the literature), the post-test probabilities of PID if leukocytes were absent ranged from 24% to 49%. The mean value with 95% CI was 39%, 35–42%. This mean probability is large enough that PID cannot be dismissed as a possible diagnosis, given its potentially severe long-term complications if it is not adequately treated. The authors conclude that the presence or absence of excess white blood cells in vaginal or cervical discharge was not particularly helpful in confirming or excluding PID in patients in whom the diagnosis was suspected from the clinical examination.	Systematische review, goede kwaliteit	A1
Kahn, 1991	Systematic review	Objective: To examine the accuracy of existing diagnostic indicators for pelvic inflammatory disease and to develop guidelines for a new diagnostic model Inclusion criteria: Subjects were generally required to have lower abdominal pain plus one to four other symptoms or signs, such as pelvic tenderness, cervical motion tenderness, elevated sedimentation rate, and fever.	All studies that quantitatively investigated the utility of discrete historical, clinical, or laboratory findings, which we termed indicators, in the diagnosis of PID.	The gold standard for these measures of diagnostic test accuracy was each study's own outcome assessment of PID diagnosis, usually laparoscopy. Two studies used broad clinical inclusion criteria and clinical criteria much more specific to PID to establish the diagnosis. Three studies used less appropriate clinical criteria.	The diagnostic indicators were organized into four categories: history (symptoms), clinical examination (signs), laboratory, and combinations of indicators. Summary tables and graphs were prepared to facilitate comparison and assessment of different indicators.	Historical findings were usually not statistically significant predictors of pelvic inflammatory disease, and when they were they tended toward low sensitivity and high specificity, while clinical findings were somewhat more sensitive and about as specific. Several laboratory tests showed consistent value in pelvic inflammatory disease diagnosis, with high sensitivity and specificity. Combinations of indicators permitted high sensitivity or high specificity but not both simultaneously. No single or combination diagnostic indicator was found to reliably predict pelvic inflammatory disease. Combining published evidence with practical clinical considerations, a diagnostic approach is proposed that emphasizes diagnostic sensitivity when clinical presentation is mild and more thorough evaluation when a woman is severely ill.	Systematische review, redelijke kwaliteit	A1
Peiper t	Cohort study	Inclusion criteria: women who either met the	Serum WBC, erythrocyte	Any of the following findings: 1) histologic	Prognostic capabilities of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive	Sensitivities for elevated white blood cell count (WBC), erythrocyte sedimentation rate, C-reactive	NB geselecteerde patiëntenpopulatie.	

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Test (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-upduur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO-formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
1996	N = 120	Centers for Disease Control and Prevention's minimal criteria for acute pelvic inflammatory disease or who had other signs of upper genital tract infection (ie, atypical pelvic pain, abnormal uterine bleeding, or cervicitis). Exclusion criteria: postpartum or postoperative within the preceding 4 weeks, pregnancy, an inability to give informed consent, or a history of hysterectomy or bilateral salpingectomies.	sedimentation rate, and C-reactive protein	evidence of acute endometritis or salpingitis, 2) laparoscopic visualization of purulent exudate in the pelvis without another source, or 3) positive testing for Neisseria gonorrhoeae or Chlamydia trachomatis from the endometrium, fallopian tubes, or pelvis.	protein were quantified by the area under their respective ROC curve Odds ratios were estimated using conditional maximum likelihood, and exact 95% CI are provided. A multiple logistic regression model was used to determine which of the four tests was most strongly associated with acute upper genital tract infection.	protein, and increased vaginal white blood cells are 57, 70, 71, and 78%, respectively. If any one test is abnormal, the sensitivity is 100% and specificity is 18%. If all four tests are abnormal, sensitivity is 29% and specificity is 95%.	Opeenvolgende patiënten: ? Beide testen bij alle patiënten*: -, bij 3 patiënten geen CRP bepaald. En referentietesten verschillen Testen onafhankelijk van elkaar beoordeeld*: ? Financiering: niet vermeld. Studie van matige kwaliteit	
Mietten, 1993	Cohort study N = 72	Inclusion criteria: History of abdominal pain of < 3 weeks duration, presence of cervical motion tenderness and uterine and adnexal tenderness on bimanual examination Exclusion criteria: If women had taken antibiotics, had had any gynaecologic operation or instrumentation of the upper genital tract in the preceding month, puerperal infections or pregnancy. Nonclassical symptoms and signs included atypical pain free, of less than 30 days duration) that did not meet the CDC's minimal criteria for acute PID, abnormal uterine bleeding of unclear etiology (in women under age 40 to avoid those who were perimenopausal) or cervicitis as demonstrated by a mucopurulent cervical discharge or a positive cervical test for N. gonorrhoeae and/or C. trachomatis.	Erythrocyte sedimentation rate and serum C-reactive protein	Assessment of salpingitis: presence of erythema and edema of the fallopian tubes and mucopurulent exudate expressed from the fimbrial end of one or both tubes. Salpingitis was graded into mild, moderate, or severe (Hager 1983). Assessment of endometritis: endometrial biopsy, identification of plasma cells. Endometritis was classified as mild, moderate, or severe (Paavonen 1985). Patients were pooled: Mild: -endometritis only, or - mild salpingitis with or without endometritis (N = 37) Severe: - pyosalpinx, TOA, perihepatitis or - other signs of severe or moderate salpingitis with or without (N = 35) endometritis.	Mean erythrocyte sedimentation rate and mean serum C reactive protein rate in patients with mild versus severe PID on admission. Correlation between ESR and CRP. Sensitivity, specificity, PPV and NPV for different even erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein values in discrimination between patients with severe and mild PID. Cutoff values for mild or severe PID were determined.	Erythrocyte sedimentation rate: In patients with severe disease: 58.7 mm/hr (95%CI 48.9 – 68.5) In patients with mild disease: 25.2 mm/hr (95% CI 19.3 – 31.0) C-reactive protein: In patients with severe disease: 93.8 mg/L (95%CI 73.6 – 113.9) In patients with mild disease: 44.6 mg/L (95%CI 31.1 – 56.1) Cutoff values for severe PID set at ≥ 40 mm/hr (ESR) and ≥ 60 mg/L (CRP) gave a specificity of 73% and 75%, a sensitivity of 83% and 73%, and a negative predictive value of 82% and 75%, and positive predictive value of 74% and 73%.	NB geselecteerde patiëntenpopulatie. Opeenvolgende patiënten: ? Beide testen bij alle patiënten*: - (referentietesten verschillen. Testen onafhankelijk van elkaar beoordeeld*: ? Financiering: niet vermeld. Studie van matige kwaliteit	B

4.1 Moet bij verdenking op een PID het IUD worden verwijderd?

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten gezien de kleine groepen en loss to follow up wel	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
Altunyurt, 2003 ¹	RCT N= 138	Inclusiecriteria: Vrouwen met milde en matig-ernstige PID. (waar opgenomen welk land) Exclusiecriteria: patiënten met een ernstige PID (peritoneale prikkeling, défense, klinische of hematologische instabiliteit Leeftijden onbekend. Geen significante verschillen in de klinische presentatie (tabel 1) Type IUD?	IUD verwijderen. Wordt gedaan vóórdát Ab wordt gestart N= 60 Beide groepen Ab: cipro 500 mg 1 dd, metronidazol 500 mg 1 dd en doxy 100 mg 1 dd. Oraal 14 dgn.	IUD laten zitten. N= 66 Beide groepen Ab: cipro 500 mg 1 dd, metronidazol 500 mg 1 dd en doxy 100 mg 1 dd. Oraal 14 dgn.	Klinische symptomen, bevindingen bij gynaecologisch onderzoek, BSE, leukocytengetal. Anamnestic: onderbuikspijn, vaginale fluorklachten, dysurie/frequentie, misselijkheid/braken, vaginaal bloedverlies (intermenstrueel), dyspareunie. Lichamelijk onderzoek: Gevoelige onderbuik, purulente fluor, cervicale bewegingspijn(slingerpijn?) Follow-up: 15 dagen	'Recovery rates' Uitkomstmaten: vermindering van de onderbuikspijn (hoe gescoord -> ja of nee niet individueel de afname gescoord.), fluorklachten, dysurie/frequentie en dyspareunie, gevoeligheid van de onderbuik en cervix. Deze waren significant beter (kwantificeren) in de groep waar het IUD werd verwijderd. Tevens afname (grootte specificeren) van de leukocytose en de BSE. Geen verschil in de 'recovery rates' = aantal klinisch herstel misselijkheid/braken, vaginaal bloedverlies.	Randomisatie* (+) maar methodiek niet optimaal randomisatie: - -> even nummers = IUD verwijderen. Allocation concealment: ? Analyse: niet gekeken naar de verschillen en geen BI's. Toewijzing verborgen* (?) Behandelaar geblindeerd* (-))Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (+), maar pte geeft klachten aan Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): geen verschillen in de klinische presentatie. Echter leeftijden niet gepresenteerd. Follow-up voldoende (≥ 80%) (+/-/?): 12 patiënten lost. Op 126 -> 10% Intention-to-treatanalyse* (?) ws wel	B

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten gezien de kleine groepen en loss to follow up wel betrouwbaarheid disintervallen laten zien (die er soms niet zijn) maar in ieder geval de	Beoordeling kwaliteits studie	Bewijsniveau
							Financiering: niet vermeld. Selectiebias: mogelijk risico	
Teisala, 1989	Retrospectief N= 186	Inclusiecriteria: Opgenomen patiënten met een acute PID en een IUD, opname in het Tampere University Central Hospital 1977- 1981 Diagnose gebaseerd op: acute onderbuikspijn, gevoelige uterus en adnexa en een verhoogde bezinking (> 15 mm/h). Geen mate van de ernst aangegeven Alle IUD's waren koper, behalve 1 Lippes loop, 1 Dalkon shield en 2 Saf-T-Coils. 17 vrouwen in beide groepen hadden antibiotica gehad voorafgaande aan de insertie	IUD werd verwijderd bij opname N= 81 Antibiotica: penicilline met of zonder metronidazol	IUD bleef in situ bij opname N=105 Antibiotica: penicilline met of zonder metronidazol	Duur van de koorts, hoogst gemeten BSE tijdens opname, BSE bij ontslag, gemiddelde opnameduur. Aan de hand van een dalende BSE en bevindingen bij gynaecologisch onderzoek werd de mate van herstel bepaald. Follow-upduur: gedurende de opname hoe lang is die	Duur van de koorts, hoogst gemeten BSE tijdens opname, BSE bij ontslag, gemiddelde opnameduur waren niet verschillend tussen beide groepen. <i>Time as an inpatient, however, more often extended to two weeks in women who had an IUD removed (33 %) than in those who had their IUDs left in place (19 %) (P = 0.05)??</i> Ook klinisch geen significante verschillen tussen de twee groepen.	Randomisatie* (+/-/?): Toewijzing verborgen* (-) Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): geen significante demografische verschillen. Mate van ernst PID niet in kaart gebracht. Follow-up voldoende (≥80%) (?) Intention-to-treatanalyse* (-) Financiering: niet vermeld	B, maar slechte kwaliteit
Söderberg, 1981	RCT N= 53	Inclusiecriteria: Opgenomen vrouwen met een acute salpingitis en IUD. Ziekenhuis: Huddinge Hospital, 1974- 1979. Diagnose gebaseerd	IUD's werden verwijderd voor starten van de antibiotische behandeling (Group B) Antibiotica: p(of R)ivampicilline	<i>IUD's bleven in situ (Group A)</i> N= 27 <i>Zelfde antibiotica?</i>	De BSE werd gevolgd: bepalingen op de dag van opname, dag 2 en daarna elke derde dag. Increase time (toenametijd): aantal dagen tot de piekwaarde van de BSE -> vererging van de ziekte.	Geen significant verschil in de BSE-piekwaarden tussen beide groepen. Geen verschil in 'increase-time', geen verschil in 'half time'.	Randomisatie* (+): Toewijzing verborgen* (+/-/?): Behandelaar geblindeerd* (+/-/?): Patiënt geblindeerd*	B, matige kwaliteit

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten gezien de kleine groepen en loss to follow up wel betrouwbaarheid disintervallen laten zien (die er soms niet zijn) maar in ieder geval de	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
		op: acute onderbuikspijn, gevoelige adnexa, verhoogde BSE. Tijdens de opname moet de BSE tenminste 40 mm/h geweest zijn. (=ernstige salpingitis) Geen enkele vrouw had voorafgaande aan de opname antibiotica gehad.	2,1 g en doxycycline 0,2 g oraal de eerste dag daarna resp 1,05 en 0,1 g. 14 dagen N= 26		Half time (halveringstijd): aantal dagen tot halvering van de piekwaarde- > healing rate (herstelratio).		(+/-/?): Effectbeoordelaar geblindeerd* (+/-/?): Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): leeftijd, BSE en positieve gonorroekweken verschilden niet. <i>Follow-up voldoende (≥80%) (+): 7 lost, sociale redenen.</i> <i>Intention-to-treat analyse* (+/-/?):</i> Financiering:	
Larsson, 1977	retrospectief N= 928	Inclusiecriteria: Alle???? Opgenomen vrouwen met PID en koper IUD (en ook zonder IUD; groep 1). En waar Diagnose gebaseerd op: palpabele gevoelige adnexa, bezinking > 15 mm/l, onderbuikspijn. Exclusiecriteria: onbekend Leeftijd: gemiddelde ± standaarddeviatie	Groep 3: Vrouwen met PID en IUD dat werd verwijderd bij opname N=69	Groep 1: Vrouwen met een PID, zonder IUD N= 632 Groep 2: PID met IUD dat in situ werd gelaten N= 236	Percentage patiënten dat 1 week opgenomen lag, 2 weken, 3 weken of langer. Gedurende ongeveer 18 maanden werd bij 184 vrouwen vervolgd of zij zwanger raakten, of een recidief kregen. Verdeling: 17 uit groep 3, 46 uit groep 2, 121 uit groep 1. Follow-upduur:	Het percentage patiënten dat drie weken of langer lag opgenomen in groep 3 significant hoger dan in groep 2 (15% vs 4%)(p ~0.01). Er waren in de follow-up van 18 maanden geen significante verschillen in recidieven en zwangerschappen tussen de groepen (zwangerschappen als uitkomstmaat voor de groep waarbij het IUD in situ bleef niet meegerekend) hieruit kan je concl trekken, niet duidelijk wat de reden van de 18 mnd follow-up was: samenstelling vd groep (184) onbekend	Randomisatie* (-) Toewijzing verborgen* (-) Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (?): - diagnostische criteria verschilden niet significant. Follow-up voldoende (≥80%) (?) voor uitkomstmaat opnameduur lijkt me wel, voor verschillen in fertiliteit wellicht wat kort.	B, slechte kwaliteit

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten gezien de kleine groepen en loss to follow up wel betrouwbaarheid disintervallen laten zien (die er soms niet zijn) maar in ieder geval de	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
							Intention-to-treat analyse* (-) Financiering: niet vermeld	

*randomisatie: De randomisatie moet volledig onvoorspelbaar zijn, bijvoorbeeld computergestuurd of door middel van een extern trialbureau. Ontoereikende vormen van randomisatie zijn alterneren (om en om toewijzen) en toewijzing op grond van dossiernummer of geboortedatum.

*toewijzing verborgen (allocation concealment): refereert aan het geheimhouden of blinderen van de toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen in een RCT. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt bijvoorbeeld door het uitdelen van de omslagen niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering niet te achterhalen is.

*blinding: Blinding van de patiënt en de behandelaar betekent dat beiden niet weten welke behandeling de patiënt krijgt. Blinderen is echter niet altijd mogelijk, denk bijvoorbeeld aan een operatie versus medicamenteuze therapie. De effectbeoordelaar is degene die de resultaten van de studie beoordeelt. Met blinding van de effectbeoordelaar(s) wordt voorkomen dat de effecten van de interventie- en controlebehandeling verschillend worden beoordeeld (informatiebias). Heeft de studie harde uitkomstmaten (zoals sterfte), dan is een geblindeerde uitkomstmeting niet nodig. Heeft de studie als uitkomstmaat een zachtere (subjectieve) parameter, bijvoorbeeld de mate van een afwijking op een röntgenfoto, dan is blinding zeker nodig.

*intention-to-treat: Elke patiënt moet geanalyseerd worden in de groep waarin hij gerandomiseerd was, wat er ook verder met de patiënt gebeurt (bijvoorbeeld beëindigen studiemedicatie). Dit heet een analyse volgens het 'intention to treat' principe. Alleen op deze manier wordt de validiteit van de randomisatie niet aangetast.

4.1.G. Grade-tabel: Moet bij verdenking op een PID het IUD worden verwijderd?

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients	IUD in situ	Effect			
							verwijderen	laten	Relative (95% CI)	Absolute		
Pijn onder in de buik (follow-up 15 days; (ja/nee))												
	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	serious ³	none	9/60 (15%)	34/66 (51.5%)	RR 0.29 (0.15 to 0.56)	366 fewer per 1000 (from 227 fewer to 438 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Koorts (follow-up mean 10.6 days ⁴ ; measured with: duration of fever (days); range of scores: 0-11; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness ⁶	serious ⁷	none	49	52	-	MD 0.2 higher (0.23 lower to 0.63 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
Misselijkheid en braken (follow-up mean 15 days; (ja/nee))												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	9/60 (15%)	12/66 (18.2%)	RR 0.82 (0.37 to 1.82)	33 fewer per 1000 (from 115 fewer to 149 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	IMPORTANT
								0%		0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Opnameduur (measured with: days of hospitalisation; range of scores: 0-15; Better indicated by lower values)												
2	observational studies	very serious ⁵	serious ⁸	no serious indirectness	very serious ⁹	none	81	105	-	MD 1.9 higher (1.4 to 2.4 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
Leucocytosis (follow-up mean 15; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	60	66	-	MD 4400 lower (4420.44 to 4379.56 lower)	⊕⊕⊕⊕ MODERATE	IMPORTANT
Bezinking (follow-up mean 13.15 days; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	very serious ¹⁰	serious ¹¹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	83	89	-	not pooled	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	NOT IMPORTANT
Zwangerschappen (follow-up 18 months ¹²)												
1	observational studies	serious ⁵	very serious ¹³	no serious indirectness	serious ¹⁴	reporting bias ¹⁵	3/17 (17.6%)	15/121 (12.4%)	RR 1.42 (0.46 to 4.41)	52 more per 1000 (from 67 fewer to 423 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	IMPORTANT
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		
Recurrences (follow-up mean 18 months ¹² ; unclear)												
1	observational studies	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁴	reporting bias ¹⁵	2/17 (11.8%)	1/46 (2.2%)	RR 1.35 (0.27 to 6.73)	8 more per 1000 (from 16 fewer to 125 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
								0%		0 more per 1000 (from 0 fewer to 0 more)		

¹ Allocation concealment unclear; loss to follow up inadequately reported; patients were not blinded; no intention-to-treat analysis

² Pain should be measured on a continue scale instead of dichotomously

³ small study with few events

⁴ mean lenght of hospitalisation

⁵ Retrospective study, further details of design are unclear

⁶ The studygroep is not entirely representing our target group. Patients were admitted.

⁷ Confidence interval is broad. Small study with few events.

⁸ Ancient studies, study from Larsson 1997 not analysed (presented ordinal data only)

⁹ Exclude these two studies for the outcome, data are not representative. Ancient studies.

¹⁰ allocation concealment unclear, blinding inadequate.

¹¹ two studies report no significant differences in ESR decay, one does.

¹² approximately 18 months follow up.

¹³ The characteristics of the studygroup are not describes: e.g. was there an active child wish, did they change to different contraception?

¹⁴ CI is broad

¹⁵ Reason for follow up until 18 months is unclear

IUD verwijderen compared to IUD in situ laten for PID

Patient or population: patients with PID

Settings:

Intervention: IUD verwijderen

Comparison: IUD in situ laten

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	IUD in situ laten	IUD verwijderen				
Pijn onder in de buik (ja/nee) Follow-up: 15 days	Study population		RR 0.29 (0.15 to 0.56) (1 study)	126	□□□□ low ^{1,2,3}	
	515 per 1000	149 per 1000 (77 to 288)				
	Medium risk population					
Koorts duration of fever (days). Scale from: 0 to 11. Follow-up: mean 10.6 days ⁴	The mean koorts in the control groups was 0.2 days		101 (1 study)	□□□□ very low ^{5,6,7}		
	The mean Koorts in the intervention groups was 0.2 higher (0.23 lower to 0.63 higher)					
	Medium risk population					
Misselijkheid en braken (ja/nee) Follow-up: mean 15 days	Study population		RR 0.82 (0.37 to 1.82) (1 study)	126	□□□□ low ^{1,3}	
	182 per 1000	149 per 1000 (67 to 331)				
	Medium risk population					
Opnameduur days of hospitalisation. Scale from: 0 to 15.	The mean opnameduur in the control groups was 10.8 days		186 (2 studies)	□□□□ very low ^{5,8,9}		
	The mean Opnameduur in the intervention groups was 1.9 higher (1.4 to 2.4 higher)					
	Medium risk population					
Leucocytosis Follow-up: mean 15	The mean leucocytosis in the control groups was 10000 mm-3		126 (1 study)	□□□□ moderate ¹		
	The mean Leucocytosis in the intervention groups was 4400 lower (4420.44 to 4379.56 lower)					
	Medium risk population					
Bezinking Follow-up: mean 13.15 days	See comment		Not estimable	172 (2 studies)	□□□□ very low ^{10,11}	
	See comment					
	Medium risk population					
Zwangerschappen Follow-up: 18 months ¹²	Study population		RR 1.42 (0.46 to 4.41) (1 study)	138	□□□□ very low ^{5,13,14,15}	
	124 per 1000	176 per 1000 (57 to 547)				
	Medium risk population					
Recurrences unclear Follow-up: mean 18 months ¹²	Study population		RR 1.35 (0.27 to 6.73) (1 study)	63	□□□□ very low ^{5,14,15}	
	22 per 1000	30 per 1000 (6 to 148)				
	Medium risk population					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Allocation concealment unclear; loss to follow up inadequately reported; patients were not blinded; no intention-to-treat analysis

² Pain should be measured on a continue scale instead of dichotomously

³ small study with few events

⁴ mean lenght of hospitalisation

⁵ Retrospective study, further details of design are unclear

⁶ The studygroep is not entirely representing our target group. Patients were admitted.

⁷ Confidence interval is broad. Small study with few events

5.1.1. Hoe antibiotisch te behandelen indien er sprake is van een (primaire) TOA?

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau																																																																																
Mc Neeley 1998	Retrospectief status onderzoek, vergelijkend N = 203, waarvan 74 met TOA.	Inclusiecriteria (TOA): opname ivm TOA in het Hutzel Hospital, Detroit, in de periode jan 1993- april 1997 Exclusiecriteria: Geruptureerde TOA, verandering antibiotica binnen de eerste 24 uur, gebruik van quinolon (in onderzoeksverband) <table><caption>Table 1. Clinical characteristics of women with pelvic inflammatory disease</caption><thead><tr><th></th><th colspan="2">No evidence</th><th colspan="2">Chlamydiae</th><th colspan="2">Chlamydiae/ gonorrhea</th><th colspan="2">Empirical chlamydiae/gonorrhea</th></tr><tr><th></th><th>No</th><th>TOA</th><th>No</th><th>TOA</th><th>No</th><th>TOA</th><th>No</th><th>TOA</th></tr></thead><tbody><tr><td>No. (n = 203)</td><td>100</td><td>24</td><td>18</td><td>38</td><td>28</td><td>38</td><td>24</td><td>38</td></tr><tr><td>Age (mean)</td><td>34.87</td><td>33.12</td><td>33.22</td><td>33.22</td><td>33.21</td><td>33.21</td><td>33.21</td><td>33.21</td></tr><tr><td>Median (range)</td><td>33</td><td>33</td><td>33</td><td>33</td><td>33</td><td>33</td><td>33</td><td>33</td></tr><tr><td>Median temperature (°C, mean)</td><td>38.35</td><td>38.35</td><td>38.35</td><td>38.35</td><td>38.35</td><td>38.35</td><td>38.35</td><td>38.35</td></tr><tr><td>White</td><td>148</td><td>32</td><td>148</td><td>32</td><td>148</td><td>32</td><td>148</td><td>32</td></tr><tr><td>Chlamydia positive</td><td>15</td><td>4</td><td>15</td><td>4</td><td>15</td><td>4</td><td>15</td><td>4</td></tr><tr><td>Median leukocyte count</td><td>5.8</td><td>4.80</td><td>5.80</td><td>5.8</td><td>5.80</td><td>5.8</td><td>5.80</td><td>5.8</td></tr></tbody></table> WHO. White blood cell count < 10⁹/L. TOA, tubo-ovarian abscess.		No evidence		Chlamydiae		Chlamydiae/ gonorrhea		Empirical chlamydiae/gonorrhea			No	TOA	No	TOA	No	TOA	No	TOA	No. (n = 203)	100	24	18	38	28	38	24	38	Age (mean)	34.87	33.12	33.22	33.22	33.21	33.21	33.21	33.21	Median (range)	33	33	33	33	33	33	33	33	Median temperature (°C, mean)	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	White	148	32	148	32	148	32	148	32	Chlamydia positive	15	4	15	4	15	4	15	4	Median leukocyte count	5.8	4.80	5.80	5.8	5.80	5.8	5.80	5.8	<i>Drie groepen antibiotische regimes:</i> 1) Cefotetan 2 gr iv 2 dd + doxycycline 100 mg iv/or 2 dd 2) clindamycine 900 mg iv 3 dd + gentamicine 2 mg/kg iv oplaaddosis, daarna 1,5 mg/kg iv 3 dd 3) ampicilline 1 gr iv 4 dd + clindamycine 900 mg iv 3 dd + gentamicine 2 mg/kg iv oplaaddosis, daarna 1,5 mg/kg iv 3 dd iv antibiotica totdat pt 36 hr koortsvrij was. Bij ontslag doxy 100 mg 2 dd tot 14 dagen in totaal)	Uitkomsten: Respons op initiële behandeling: Bij voldoende klinische verbetering (= substantiële afname in pijn, dalende leuko's, normale temperatuur), geen chirurgische interventie en ontslag zonder verandering in de antibioticatherapie. Non-responders: na 48 hr ab: persisterende pijn, persisterend verhoogde temperatuur en leukocytose waarvoor switch in ab of chirurgische interventie. Follow-up: gedurende de opname	respons op initiële behandeling: - de triple therapie (3) bleek met 87,5% significant effectiever dan cefotetan + doxycycline (34%), en clindamycine + gentamicine (47%) (p = 0,001) Randomisatie* (+) methode niet beschreven Allocation concealment: onduidelijk Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (?). Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): geen verschillen in de klinische presentatie. Follow-up voldoende (≥80%) (+) Intention-to-treat analyse* niet specifiek vermeld maar lijkt van wel. Financiering: niet vermeld.	B
	No evidence		Chlamydiae		Chlamydiae/ gonorrhea		Empirical chlamydiae/gonorrhea																																																																																
	No	TOA	No	TOA	No	TOA	No	TOA																																																																															
No. (n = 203)	100	24	18	38	28	38	24	38																																																																															
Age (mean)	34.87	33.12	33.22	33.22	33.21	33.21	33.21	33.21																																																																															
Median (range)	33	33	33	33	33	33	33	33																																																																															
Median temperature (°C, mean)	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35	38.35																																																																															
White	148	32	148	32	148	32	148	32																																																																															
Chlamydia positive	15	4	15	4	15	4	15	4																																																																															
Median leukocyte count	5.8	4.80	5.80	5.8	5.80	5.8	5.80	5.8																																																																															
Ginsburg 1980	Retrospectief statusonderzoek, case-controle N= 160	Inclusiecriteria: Johns Hopkins Hospital 1969 – 1979. Met de diagnose TOA gebaseerd op de klinische presentatie, en bevestigd bij lichamelijk onderzoek, echografie, diagnostische laparoscopie of exploratieve laparotomie.	'intensieve' intraveneuze antibiotische therapie (breed spectrum), (multipele), iv vocht,	Gekeken werd of er factoren te identificeren waren die de kans op falen vergroten: Epidemiologische factoren, klinische	- leeftijd van groep 1 lag lager dan van groep 2. (25,5 vs 30,8). - Pariteit: significant meer nulliparae in	Randomisatie* (-) Toewijzing verborgen* (-) Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt	C. Beschrijving van de resultaten in de tekst en tabellen zijn wat onduidelijk er wordt bijvoorbeeld nie																																																																																

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
		Exclusiecriteria Postoperatieve abscessen Leeftijd: gem. 26,5 j	maagsonde, bloedtransfusie wanneer nodig. Respons: - Daling van temperatuur - afname buikpijn - afname massa - afname leukocyten (respons bij $\geq 3000/\text{mm}^3$) - reoperatie - IUG's Follow up: Fertilititeit bij degenen die geen hysterectomie hadden gehad. Gem 25,5 maanden (range: 1-120) (83%). Nb 61 ptn van groep 1A waarvan 80% persisterende/recidiverende TOA had! Groep 1: kreeg primaire conservatieve antibiotische behandeling. (n = 110) - 1A: bij deze groep was geen late chirurgie nodig (n = 76) - 1B: heropname en late chirurgie was nodig. (n = 34)	factoren, factoren tijdens de opname.	groep 1A vergeleken met groep 1B? of groep 1 met groep 2? (onduidelijk in de tekst) - VG van PID tussen groepen NS - Gebruik IUD tussen groepen NS - Significant meer TOA's > 8 cm in de chirurgisch behandelde groep (is dat groep 2, 1B, beide?) Prognostische factoren klinische respons: - afname van massa in 61% van de patiënten in groep 1A vs 41% van de patiënten in groep 1B. ($p < 0,025$) - Afname van leukocytose in 92% van de patiënten in groep 1A en 62% van de patiënten in groep 1B ($p < 0,005$) - In groep 2 geen afname koorts of andere tekenen van chrstel.	geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (-). <i>Follow-up voldoende ($\geq 80\%$)</i> <i>(?)Intention-to-treat analyse* (-)</i> Financiering: niet vermeld	aangegeven op welk moment de aanwezigheid van respons wordt bepaald.

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
			Groep 2: Chirurgie in de acute fase. (n = 50)		9/ 120 ptn (7,5%) rapporteerde zwangerschap.		
Reed 1991	Retrospectieve studie N= 119	April 1980 – januari 1989 Inclusie: Klinische diagnose van TOA bevestigd met echo/CT. (op echo werd aangehouden ≥ 4 cm, zonder normaal ipsilateraal ovarium. Leeftijd: mediaan: 27 (range 14 - 50)	Drie groepen: 1) Behandeling met iv 1 breedspectrum ab en oraal doxycycline n = 37 (wv 27 Cefoxitine + doxy) 2) Behandeling met clindamycine en een aminoglycoside met of zonder een penicilline n = 64 3) 18 ptn uit groep 1 waarbij na 2-3 dagen werd geswitcht naar een clindamycine bevattend regime (oorzaak van de switch was de voorkeur van de behandelend arts, na vertraagde echo waarbij TOA aan het licht kwam)	Initiële response na 2-3 dagen: - afname temp. - Afname pijn - Afname massa en - Ontslag zonder chirurgische interventie. en falende behandeling: - geen initiële respons en chirurgische behandeling - switch in antibiotische behandeling. Follow-up (n = 75): 2 weken na ontslag en soms > 1 jaar na opname. Klinische respons bij follow up: -afname massa bij LO, of, -afname massa bij echo, of, -afwezigheid van pijn.	Overall initiële respons: 90/119 (75%) Groep 1 initiële respons: 31/37 (84%, maar 18 ptn hiervan switch naar clinda, dus 35%) Groep 2 initiële respons: 45/64 (70%) Groep 3 initiële respons: 14/18 (78%) Geen significante verschillen in de response-rates van de verschillende groepen. Uitleg met het verschil gevonden bij Landers 1983 is dat dit breedspectrum ab wel effectief is tegen gram neg anaeroben. (cefoxitine) Bij follow up (63%): statistisch sig. meer ptn uit groep 1 kwamen voor follow-up. Klinische respons: Groep 1: 27/28 (96,4%) Groep 2: 25/34 (73,5%) Groep 3: 12/13 (96,2%). Tevens werd er een	Randomisatie* (-): retrospectief Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): qua leeftijd, pariteit, voorgeschiedenis van PID en kliniek (temp, leuko's BSE, massa, dagen antibiotische behandeling, kweken). Follow-up voldoende ($\geq 80\%$) (?) voor de uitkomstmaten initiële respons voldoende. Financiering: niet gemeld.	B/C

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
					relatie gevonden tussen toenemende massa/grootte en toenemende kans op chirurgie/falen antibiotische behandeling. Bij langere-termijn-follow-up: 8% rapporteerd zwangerschap.		
Franklin 1973	Retrospectief statusonderzoek, niet vergelijkend N= 120 waarvan er 85 alleen medicamenteus worden behandeld en 35 ook colpotomie met drainage.	Inclusiecriteria: Koorts, pijn en een pelviene massa > 5cm en symptomen van pelviene peritonitis Presentatie bij Grady Memorial Hospital in de periode januari 1963 – januari 1968 Exclusiecriteria: Postoperatieve en puerperale abscessen Leeftijd: verdeling wordt in een histogram weergegeven, geen gemiddelde en spreiding weergegeven. Mediaan ligt tussen 21-30 jaar	Bedrust, vocht en elektrolyten, zo nodig een maagsonde en antibiotica iv: penicilline en streptomycine Bij 35 was het mogelijk om via colpotomie te draineren.	Uitkomstmaten: - daling van de temperatuur - afname van peritonitisklachten (ileus, gevoelige buik en pijn)	-		Studie niet verder geanalyseerd, uitkomstdata zijn vervuild doordat 25% van de patiënten ook een colpotomie kreeg.
Hemsell 1985	Retrospectief statusonderzoek (niet vergelijkend) N = 41		Cefotaxim, gemiddeld 26,7 g over gemiddeld 6,5 dagen	- toevoegen van een extra antibioticum, bij follow-up (31-43 maanden) - chronisch pelviene pijn - recidiverende infectie - chirurgische interventie - zwangerschap	Respons = 95% 12 % alsnog chirurgie.		
Hemsell 1994	In opzet een RCT, maar niet zodanig geanalyseerd in de TOA-groep. N = 292	Inclusiecriteria: Vrouwen met een acute klinisch gediagnosticeerde PID die werden opgenomen. Klinische diagnose: pijn in de onderbuik/bekkenpijn, gevoelige onderbuik, cervix en adnexa en 1 van de volgende criteria: - temp $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	1) iv: 2 g cefoxitine 4 dd, 100 mg doxycycline 2 dd (n = 20) 2) iv , 900 mg	Succes/failure. (primair beoordeeld na 48 uur) - Succes = genezing; afname van de severity	Initieel Slagingspercentage = 83% (64/77) Slagingspercentages per groep zijn niet geanalyseerd	.	C

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
	evalueerbare patiënten, van wie 77 met TOA	- leukocyten $\geq 10.500/\text{mm}^3$, - verhoogde bezinking - smear met gramnegatieve diplokokken, - endocervicale of endometriumkweek positief voor <i>N. gonorrhoeae</i>/ <i>C. trachomatis</i>, - echobevindingen van inflammatoire massa aan het adnex, of purulent materiaal/positieve kweek uit materiaal verkregen bij culdocentese/laparoscopie Exclusie: geruptureerd TOA/pelvien abces, overgevoeligheid voor de antibiotica, patiënten bij wie na 48 hr het spiraal niet verwijderd was, zwangerschap, borstvoeding, nierinsufficiëntie, neutropenie, andere onderzoeksmedicatie/antibiotica tot 2 weken vooraf aan het inclusiemoment. En andere bacteriële infectie waarvoor behandeld moest worden. Leeftijd: wordt niet beschreven	clindamycine en 1,5 mg gentamicine/kg 3 dd na oplaaddosis genta van 2 mg/kg (n = 34) 3) iv 2 g cefotetan en 100 mg doxycycline 2 dd. (n = 23)	score $\geq 70\%$, normale temperatuur, en leukocytengetal. Verbetering: afname van severity score tussen 30-70%, verbetering temperatuur en leukocytengetal. - Falen: persisterende of verslechterende symptomen ≥ 48 uur, persisterende koorts, leukocytose, severity score is max afgenomen met 29%. Follow-up: min 48 uur en max tot aan het ontslag			
Landers 1983 wb	Retrospectief statusonderzoek (cohort, vergelijkend) N = 232, van wie 217 primair met antibiotica werden behandeld	Inclusiecriteria: periode januari 1970 - april 1980. diagnose TOA werd gesteld: - Histologische diagnose bij chirurgie - Aanwezigheid van (een) massa(s) aan de adnex bij onderzoek en bevindingen passend bij PID 'meestal bevestigd met een echo, laparoscopie of laparotomie' Exclusiecriteria: Postmenopauzale vrouwen, recente abdominale/ bekkenchirurgie, binnen 6 weken post partum en geen TOA gezien bij laparoscopie.	- Regimes met clindamycine (n = 78) - hoge doseringen penicilline (n = 35) - penicilline en aminoglycoside (n = 48) 5 tot 10 dagen iv, moesten 48-72 uur koortsvrij zijn voordat geswitcht werd naar oraal. Verder: hydratatie, bedrust in	- daling temperatuur - afname klachten, - afname gevoeligheid bekken - afname massa Follow-up: 2-4 weken na opname en 'long-term': 2-10 jaar	- overall initiële respons: 175/217 patiënten (80%). - Primaire antibiotische behandeling faalde bij 27/139 (19,4%) patiënten die geen clindamycine kregen en bij 8/71 (11%) die wel clinda kregen. - Patiënten die met clindamycine werden behandeld hadden vaker een afname van het abces (68,3%) dan patiënten die een regime kregen	Slecht	C getallen lijken niet te kloppen. Onduidelijkheden in de data-analyse.

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau
			semi-fowlers position (?), maagsonde en evt bloedtransfusie.		zonder clinda (36,5%). ($p < 0,01$) <i>Bij nacontrole 2-4 weken (77% follow up): was de overall response (decrease in size) 61%.</i> Van de patiënten die clinda hadden gekregen, had 86% een afname. Van de patiënten die geen clinda hadden gekregen, had 46,4% een afname. Long term: (58/175 patiënten) daarbij had 31% alsnog een laparotomie gehad ivm persistentie van de massa/bekkenpijn. 13,8% rapporteerde zwangerschap.		

*randomisatie: De randomisatie moet volledig onvoorspelbaar zijn, bijvoorbeeld computergestuurd of door middel van een extern trialbureau. Ontoereikende vormen van randomisatie zijn alterneren (om en om toewijzen) en toewijzing op grond van dossiernummer of geboortedatum.

*toewijzing verborgen (allocation concealment): refereert aan het geheimhouden of blinderen van de toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen in een RCT. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt bijvoorbeeld door het uitdelen van de omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering niet te achterhalen is.

*blinding: blinding van de patiënt en de behandelaar betekent dat beiden niet weten welke behandeling de patiënt krijgt. Blinderen is echter niet altijd mogelijk, denk bijvoorbeeld aan een operatie versus medicamenteuze therapie. De effectbeoordelaar is degene die de resultaten van de studie beoordeelt. Met blinding van de effectbeoordelaar(s) wordt voorkomen dat de effecten van de interventie- en controlebehandeling verschillend worden beoordeeld (informatiebias). Heeft de studie harde uitkomstmaten (zoals sterfte), dan is een geblindeerde uitkomstmeting niet nodig. Heeft de studie als uitkomstmaat een zachtere (subjectieve) parameter, bijvoorbeeld de mate van een afwijking op een röntgenfoto, dan is blinding zeker nodig.

*intention-to-treat: elke patiënt moet geanalyseerd worden in de groep waarin hij gerandomiseerd was, wat er ook verder met de patiënt gebeurt (bijvoorbeeld beëindigen studiemedicatie). Dit heet een analyse volgens het 'intention to treat' principe. Alleen op deze manier wordt de validiteit van de randomisatie niet aangetast.

5.1.2. Hoe te handelen indien er sprake is van een (primair) TOA?

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Urkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau	
Reed 1991	Retrospectieve studie N= 119	April 1980 – januari 1989 Inclusie: Klinische diagnose van TOA bevestigd met echo/ CT. (op echo werd aangehouden ≥ 4 cm, zonder normaal ipsilateraal ovarium. Leeftijd: mediaan: 27 (range 14 - 50)	Drie groepen: 4) Behandeling met iv 1 breedspectrum ab en oraal doxycycline n = 37 (wv 27 cefoxitine + doxy) 5) Behandeling met clindamycine en een aminoglycoside met of zonder een penicilline n = 64 18 ptn uit groep 1 waarbij na 2-3 dagen werd geswitcht naar een clindamycinebevattend regime (oorzaak van de switch was de voorkeur van de behandelend arts, na vertraagde echo waarbij TOA aan het licht kwam)			Initiële respons: - afname temp. - Afname pijn - Afname massa en - Ontslag zonder chirurgische interventie. en falende behandeling: - geen initiële respons en chirurgische behandeling - switch in antibiotische behandeling. Follow-up (n = 75): 2 weken na ontslag en soms > 1 jaar na opname. Klinische respons bij follow-up: -afname massa bij LO, of, -afname massa bij echo, of, - afwezigheid van pijn.	Overall initiële respons: 90/119 (75%) Groep 1 initiële respons: 31/37 (84%, maar 18 ptn hiervan switch naar clinda, dus 35%) Groep 2 initiële respons: 45/64 (70%) Groep 3 initiële respons: 14/18 (78%) Geen significante verschillen in de response-rates van de verschillende groepen. Uitleg met het verschil gevonden bij Landers 1983 is dat dit breedspectrum ab wel effectief is tegen gramneg anaeroben. (cefoxitine) Bij follow-up (63%): statistisch sig. meer ptn uit groep 1 kwamen voor follow-up. Klinische response: Groep 1: 27/28 (96,4%) Groep 2: 25/34 (73,5%) Groep 3: 12/13 (96,2%).	Randomisatie* (-): retrospectief Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): qua leeftijd, pariteit, voorgeschiedenis van PID en kliniek (temp, leuko's BSE, massa, dagen antibiotische behandeling, kweken). Follow-up voldoende ($\geq 80\%$) (?) voor de uitkomstmaten initiële respons voldoende. Financiering: niet gemeld.	B

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteits studie	Bewijsniveau
							Tevens werd er een relatie gevonden tussen toenemende massa grootte en toenemende kans op chirurgie/ falen antibiotische behandeling. Bij langere-termijn-follow-up: 8% rapporteert zwangerschap.	
Perez-Medina 1996	RCT N= 40	Inclusiecriteria: Vrouwen met klinische en US diagnose van een TOA < 10 cm. Inclusie klinische symptomen: pijn in de onderbuik of in het bekken en/of leukocytose (> 10.500 per ul) en/of koorts (37,8°C) Leeftijd: gemiddelde ongeveer 28. TOA-diameter, (gemiddelde) 60,5 mm	Antibiotica: iv. clindamycine en gentamicine + 6-12 uur na start antibiotica: US 16 gauge needle drainage (transvaginaal). Aspiratie van de abcesholten totdat geen debris meer werd verkregen N = 20	Antibiotica: iv. clindamycine en gentamicine. N = 20	Uitkomst: Treatment failure, gemeten binnen 48-72 uur: - geen klinische verbetering (koorts, pijn) - verhoogd CRP, leukocyten - persisterende massa of verdenking ruptuur v.h. TOA 48-2 uur) En bij de 4 weken follow-up: - echografisch persisterende massa Secundair: - opnameduur Follow-up: 4 weken	- Initiele respons: in studiegroep 90% vs 65% in controlegroep. - Late 'failure': studie groep 6% vs controle groep 23% - Afname van leukocytose en temperatuur was niet verschillende tussen beide groepen - Het CRP daalde significant meer in de studiegroep - De grootte van het abces slonk significant meer in de studiegroep - De opnameduur in de studiegroep was gem. 3,9 dagen (range 2-8) vs 9,1 (5-16), significant verschil. P<0,001. - In studiegroep 2 x unilaterale adnexectip. - In controlegroep	Randomisatie* (+) methode niet beschreven Allocation concealment: onduidelijk Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (?). Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (+): geen verschillen in de klinische presentatie. Follow-up voldoende (≥ 80%) (+) Intention-to-treatanalyse* niet specifiek vermeld, maar lijkt van wel. Financiering: niet	B

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau	
							5 x unilat. Adnexextirp. En 2 x hysterectomie en bilaterale adnexextirp.	vermeld.	
Buchweitz, 2000	Retrospectief statusonderzoek (cohort, vergelijkend) N= 70 -> 10 laparotomie Drie groepen worden in de studie beschreven, maar de resultaten gaan enkel over de groepen die laparoscopie ondergaan (n=60)	Inclusiecriteria: Vrouwen die chirurgisch behandeld werden voor een TOA in de periode 1994-1998 in het universiteitsziekenhuis van Lubeck. Leeftijd: gemiddelde 34- 35. De 'preserving'-groep is jonger: 30,6 (range 23 – 37). Ablatieve groep: 39,5 (33-46)	Vrouwen die fertiliteit wilden behouden: organ-preserving laparoscopie Inspectie, incisie van de abcesholte, spoelen met NaCl en spoelen van de peritoneaalkholte met 5 l NaCl, robinsondrainage 3 dagen in situ gelaten. Postoperatieve antibiotica: cefotaxim 2 x 2 g, metronidazol 2 x 0,5 g en gentamicine 3 x 80 mg gedurende 7 dagen. Evt bijstelling ahv kweken. N= 25	Vrouwen die geen toekomstige kinderwens hadden: ablatieve laparoscopie. Unilaterale of bilaterale salpingectomie, of salpingo-oöforectomie. In de meeste casus moesten adhesies met de darm worden verwijderd. Postoperatieve antibiotica: cefotaxim 2 x 2 g, metronidazol 2 x 0,5 g en gentamicine 3 x 80 mg gedurende 7 dagen. Evt bijstelling ahv kweken N = 35	- Intraoperatieve complicaties. - Postoperatieve complicaties - operatieduur - opnameduur - Re-OK bij navraag 1999 - Zwangerschappen bij navraag 1999 Follow-up: gedurende opname en wisselend: eenmalige navraag in 1999	- in de controlegroep (ablatief) 9 intraoperatieve en 9 postoperatieve complicaties (1 darmperforatie waarvoor een laparotomie nodig was, 4 serosalaesies, 2 laesies van het omentum majus, twee laesies aan collateralen van de a. iliaca interna, 1 postoperatieve koorts > 38°C gedurende 2 dagen, 2 darmobstructies, 2 DVT's) vs in de studiegroep (preserving) geen intraoperatieve en 1 postoperatieve complicatie (heropname ivm pijn in de onderbuik). -> significant meer intra- en postoperatieve complicaties in de ablatieve groep. - Operatieduur: 75 min (53-97) in de ablatiegroep vs 60 min (range 36-84) in de preserving groep. ->sign	Randomisatie* (-) Toewijzing verborgen* (-) Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (-): controlegroep jonger en wens tot behoud fertiliteit. Klinisch beeld, lab en echografische bevindingen vergelijkbaar. Follow-up voldoende (≥ 80%) (?) gedurende de opname werden uitkomsten gerapporteerd. 40/60 patiënten werden in 1999 gevraagd naar reproductieve uitkomsten., geen consistente follow-up hiervoor. Intention-to-treatanalyse* (-) Financiering: niet	C	

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordling kwaliteit studie	Bewijsniveau	
							- Opnameduur: 11,9 (preserv) vs 12,5 (abl.) -> NS - Re-OK: 0/16 (preserv.) vs 0/ 24 (abl.) - Zwangerschap: 3/16 (preserv.) vs 1/24 (abl.) NB: geselecteerde patiëntgroepen.	vermeld	
Yang, 2002	Retrospectief statusonderzoek (cohort, vergelijkend) N= 56	Inclusiecriteria: Vrouwen met een TOA, histopathologisch bevestigd, tussen jan 1992 en dec 2000. Exclusie: vrouwen met een TOA secundair aan eerdere ingrepen. Patiënten die een hysterectomie kregen, werden ook geëxcludeerd. Leeftijd: gemiddelde 36-37, wordt niet in overall weergeven	Unilaterale/bilaterale adnexextirpatie, laparoscopisch: inspectie, aspiratie van purulent materiaal, adhesiolyse, openen abces en drainage, verwijderen necrotisch materiaal, spoelen peritoneaalholte met ringers lactaat waar heparine in zit. Drain werd in douglas achtergelaten tot 24-48 uur na verdwijnen klinische symptomen. Antibiotica iv: clindamycine 600 mg 4 dd, gentamicine 80 mg 2 dd gedurende 1 tot 3 dagen. <i>iv bolus clindamycine 900 mg preoperatief</i> N= 19	Unilaterale/bilaterale adnexextirpatie, laparotomisch: adhesiolyse, aspiratie purulent materiaal, spoelen peritoneaalholte met ringers, verwijderen necrotisch materiaal, drain in douglas. Antibiotica iv: clindamycine 600 mg 4 dd, gentamicine 80 mg 2 dd gedurende 1 tot 3 dagen. iv bolus clindamycine 900 mg preoperatief N= 37		Uitkomstmaten niet duidelijk gedefinieerd. Complicaties: hieronder valt beschadiging van interne organen, behalve inwendige geslachtsorganen en/of wond infectien na chirurgie. (waarom?) Follow-upduur: gedurende de opname.	De laparoscopiegroep had minder postoperatieve pijn, een sneller herstel, een vlottere return to daily activities, echter deze data worden niet gepresenteerd! Complicaties: 12 (32,4% in de laparotomie groep vs 2 (10,5%) in de laparoscopie groep -> NS. Opnameduur: 8,92 (SD 2,59) bij laparotomie vs 5,37 (SD 1,38) bij laparoscopie. (95%-BI 2,27-4,83)-> significant korter bij laparoscopie Tijd tot het verdwijnen van de koorts (in uren): 39,46 (SD 17,47) bij laparotomie vs 25,79 (SD 11,45) bij laparoscopie 95%-BI 4,77-22,57) -> significant korter bij	Randomisatie* (-): voorkeur van de chirurg: laparoscopisch of laparotomisch. Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en controlegroep vergelijkbaar* (?): wel qua leeftijd, pariteit en leukocytose. VG? Klinische presentatie? CRP? Follow-up voldoende (≥ 80%) (?) voor de uitkomstmaten voldoende. Intention-to-treatanalyse* (+/- /?): geen conversies van laparoscopie naar laparotomie.	C

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteits studie	Bewijsniveau	
							laparoscopie	Financiering: niet gemeld.	
Goh 2002 Artikel aangevraagd.	Retrospectieve studie N= 36	1998- 2000 Leeftijd: gemiddelde (range)	Laparoscopische behandeling bij 11 patiënten:	Laparotomische behandeling bij 25 patiënten:		Short term morbidity:			
Gjelland 2005	Retrospectief statusonderzoek	1986–2003 Inclusie: vrouwen die werden behandeld mbv transvaginale echogeïde drainage van TOA. Echografische diagnose: uniloculaire of multiloculaire cysteuze massa filled with particulate fluid en met een max diameter van tenminste 3 cm, bij een patiënte met klinische signalen en symptomen van een PID. Leeftijd: gemiddeld 40,1 jaar (range 15-86 jaar) Mean max diameter 77 mm (30-150)	Direct na stellen diagnose: antibiotica: 1) Doxycycline 100 mg iv 3 dd + metronidazol 500 mg iv 3 dd 2) Cefuroxim 1,5 g iv 3 dd + metronidazol 500 mg 3 dd Duur tussen start ab en transvaginale aspiratie was enkele uren tot 5 dagen. Iv antibiotica werden voortgezet totdat de patiënte tenminste 24 uur koortsvrij was.			<i>Successful treatment: pain relief, normalization of body temperature, and falling in white blood cell count, in addition to ultrasonic findings.</i> <i>Unsuccessful: continuing pelvic pain, suspicion of residual TOA or relaps of abscess within three months after aspiration</i> <i>Criteria for discharge from hospital were: absence of or minimal residual adnexal tenderness, normal body temperature for at least 24 hrs and ability to complete oral therapy..</i>	In 197 women (65.2%), transvaginal aspiration was carried out 1 time only. Eighty women (26.5%) had 2 aspirations, whereas 3 aspirations were performed in 15 women (5.0%) and at least 4 aspirations in 10 women (3.2%). Treatment with broad-spectrum antibiotics and transvaginal aspiration was successful in 282 women (93.4%). In 234 women (77.4%) body temperature was normalized within 48 hours after the first aspiration. Complete pain relief, defined as no use of analgesic medication, was found in 188 women (62.3%) within 48 hours after the first aspiration (Figure		Geen vergelijkende studie. D

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie	Bewijsniveau	
							5). No major procedure-related complications, such as bowel perforation or bleeding, were diagnosed. In 20 women (6.6%), despite 1 to 4 transvaginal aspirations of purulent material, Surgery was performed. The main indications for surgery were diagnostic or therapeutic uncertainty, such as suspected residual tubo-ovarian abscess or pain. None of the women had a relapse of tubo-ovarian abscess during a follow-up period of at least 3 years.		
Goharkhay 2007	Retrospectief statusonderzoek (cohort, vergelijkend) N= 58	Inclusiecriteria: Alle patiënten die in de periode 1 april 1999 - 30 september 2001 werden opgenomen in universitair centrum Miami. Geselecteerd in een database met diagnostische codes. Exclusiecriteria: onbekend (geen laparotomieën bijv.?) Leeftijd: gemiddelde	Antibiotica i.v.: gentamicine, clindamicine en ampicilline (geen ampicilline bij penicillineallergie) + primaire drainage binnen 24 h na opname. Echo- of CT-geleide drainage, transvaginale of transabdominale benadering, alle toegankelijke cysteuze ruimtes werden gedraineerd. Bij echogeleide drainage werd 900 mg clindamycine opgelost in NaCl in het gedraineerde abces achtergelaten. N = 8	Antibiotica i.v.: gentamicine, clindamicine en ampicilline (geen ampicilline bij penicillineallergie) N = 50		Primaire uitkomsten: Percentage complete respons na primaire behandeling, zonder extra interventies. Secundaire uitkomsten: noodzaak tot extra interventies, duur tot verdwijnen koorts, opnameduur, procedure gerelateerde complicaties (blaas en darmlaesies, sepsis) Extra evaluatie van secundaire drainage bij	29 (58%) in de controlegroep (alleen AB) had een complete respons vs 8/8 (100%) in de drainagegroep. -> P= 0,019 21 patiënten hadden na falende ab-behandeling extra interventie nodig: 2 TAH + BSO, 19 salvage en drainage. Koorts persisteerde	Randomisatie* (-) primaire drainage werd gedaan naar de voorkeur van de behandelend arts. Toewijzing verborgen* (-) Behandelaar geblindeerd* (-) Patiënt geblindeerd* (-) Effectbeoordelaar geblindeerd* (-) Interventie- en	B/ C

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Beoordeling kwaliteitsstudie	Bewijsniveau
		31,7 (range 16-61) Totaal volume TOA (ml, gemiddelde, range): 145,7 (8,0-442,4)				patiënten waarbij primaire antibiotische behandeling had gefaald. Follow-upduur: niet specifiek gemeld, waarschijnlijk gedurende de opname (?)	langer in de ab-behandelde groep dan in de interventiegroep. -> significant, echter uitgangssituatie was al verschillend. Opnameduur in de controlegroep: 7 (range 4-16) vs 4,5 (4-8) in de primaire drainagegroep. -> $p < 0,02$ Er traden geen procedure-gerelateerde bijwerkingen op. Extra evaluatie: Bij 18 v.d. 19 (94,7%) patiënten die een secundaire drainage kregen trad complete klinische respons op. Kenmerken van de non-responders in deze studie: - hogere leeftijd (36,4 SEM 9,4 vs 28,0 SEM 9,4) -> $p < 0,002$. - groter totaal TOA volume (200 ± 123 vs 99 SEM 58) -> $p < 0,001$ - PID in de voorgeschiedenis 22,7% (non-responders) vs 3,6% $p = 0,016$	controlegroep vergelijkbaar* groepsgroottes verschillen erg, qua demografie, kliniek en echografische bevindingen vergelijkbaar. Echter in de drainagegroep hadden 7/8 ptn koorts vs 34/50 in de ab-groep, hierin zijn de groepen sign. verschillend. Follow-up voldoende ($\geq 80\%$) (?) Intention-to-treatanalyse* (-) Financiering: niet vermeld

*randomisatie: De randomisatie moet volledig onvoorspelbaar zijn, bijvoorbeeld computergestuurd of door middel van een extern trialbureau. Ontoereikende vormen van randomisatie zijn alterneren (om en om toewijzen) en toewijzing op grond van dossiernummer of geboortedatum.

*toewijzing verborgen (allocation concealment): refereert aan het geheimhouden of blinderen van de toewijzing van patiënten aan de verschillende onderzoeksgroepen in een RCT. Dit betekent dat degene die de groepen indeelt bijvoorbeeld door het uitdelen van de omslagen) niet op de hoogte is van de inhoud van de omslag en dat de codering niet te achterhalen is.

*blinding: Blinding van de patiënt en de behandelaar betekent dat beiden niet weten welke behandeling de patiënt krijgt. Blinderen is echter niet altijd mogelijk, denk bijvoorbeeld aan een operatie versus medicamenteuze therapie. De effectbeoordelaar is degene die de resultaten van de studie beoordeelt. Met blinding van de effectbeoordelaar(s) wordt voorkomen dat de effecten van de interventie- en controlebehandeling verschillend worden beoordeeld (informatiebias). Heeft de studie harde uitkomstmaten (zoals sterfte), dan is een geblindeerde uitkomstmeting niet nodig. Heeft de studie als uitkomstmaat een zachtere (subjectieve) parameter, bijvoorbeeld de mate van een afwijking op een röntgenfoto, dan is blinding zeker nodig.

*intention-to-treat: Elke patiënt moet geanalyseerd worden in de groep waarin hij gerandomiseerd was, wat er ook verder met de patiënt gebeurt (bijvoorbeeld beëindigen studiemedicatie). Dit heet een analyse volgens het 'intention to treat' principe. Alleen op deze manier wordt de validiteit van de randomisatie niet aangetast.

5.4 Hoe te handelen bij symptomatische Actinomyces-infectie?

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patiënten)	Toegepaste chirurgische interventie	Aanbevolen antibiotica primair	Gevolgd door antibiotica	Alternatieve antibiotische behandeling	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
Antonelli 1999	Casereport en literatuurreview		segmental resection was performed, and partial omentectomy, with a stapled anastomosis. The induration in the pelvis, noted to be firm, and descriptively 'woody' in nature, involved the distal sigmoid colon and the uterus and adnexa, which were completely engulfed in the process. A decision was made avoiding blind dissection through the indurated tissue. A decompressing transverse loop colostomy was performed.	Penicilline	Penicilline	- Tetracycline, - Erytromycine, - Clindamycine Additief: - Cefalosporine, - Aminoglycoside - Ciprofloxacine - Metronidazol	One case-report is described.		
Atad 1999	Case-series N = 11	The actinomycotic lesions involved one or both ovaries in all 11 cases. In five patients the lesion extended to other areas, such as the uterus, omentum, parametrium, pelvic walls, colon, bladder, cul-de-sac and gallbladder. Confirmation of the diagnosis of actinomycosis was done by histology in all cases,	All patients underwent surgery that included removal of the lesions with the ipsilateral or both adnexa and, in specific cases, with extension of the lesions, hysterectomy, omentectomy, hemicolectomy and cholecystectomy.	Antibiotic treatment usually began 1-14 days after surgery. The drug of choice was penicillin. Recommend: parenteral antibiotic therapy for 10 days, followed by additional 3-6 months oral antibiotics.		Tetracycline can be given orally only (2g/d) for the same duration as penicillin, especially good are analogues minocycline and doxycycline (prolonged elevated serum levels). Erythromycin is also effective and has the advantage over tetracycline of being bactericidal. Other effective antibiotics are sulfonamides, streptomycin, chloramphenicol, vancomycin, cephaloridine, cephalotin, vancomycin and lincomycin. Author states that: In contrast to actinomycosis at other sites,	The duration of treatment was 12 months in 6 patients, 6 months in 3 and < or = 3 months in two. All patients were alive and well after two to nine years of follow-up.		

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Toegepaste chirurgische interventie	Aanbevolen antibiotica primair	Gevolgd door antibiotica	Alternatieve antibiotische behandeling	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
						where the literature recommends antibiotic therapy for 6-12 months, pelvic actinomycosis could be a limited disease. We propose that in cases of pelvic actinomycosis where the abscess can be completely removed surgically, a shorter period of antibiotic therapy can be effective.			
Brook 2008	Expertopinie/ review		Shorter courses of treatment were reported, especially in cases with less extensive involvement where extensive surgery was utilized, such as the oral and cervicofacial and pelvic areas. Proper drainage is needed if abscesses are present.	Peniciline G, hoge dosis (deep seated infections 10 - 20 miljoen E/dag 2-6 wkn iv.	Phenoxypenicilline 2- 4 g/ dag oraal	The combination of a penicillin (ie amoxicillin, piperacillin) and a beta lactamase inhibitor (ie clavulaan, tazobactam) offers the advantage of coverage against penicillin resistant aerobic/ anaerobic co pathogens	Expert-opinion: no specific results		
Choi 2010	Case series N= 16	diagnosed with actinomycosis by histopathological examinations in Kyungpook National University Hospital between January 1998 and January 2006. Mean age +/- SD) 39.4 +/- 4.1 years old.	Six (38%) of the subjects underwent unilateral salpingo-oophorectomy, Five (31%) underwent vaginal hysterectomy and unilateral salpingo-oophorectomy, two (13%) underwent subtotal hysterectomy and unilateral salpingo-oophorectomy, two cases (13%) underwent vaginal hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, one	For intravenous antibiotics, second generation cephalosporin was used independently or together with other antibiotics to prevent anaerobic bacterial infection. For peroral antibiotics, eight cases used penicillin-family antibiotics, seven cases used cephalosporin-family antibiotics, and one case used quinolone-family antibiotics. Recommended in discussion: Peniciline iv, 10 -20 miljoen E/dag 2-6 wkn.	Penicilline 2- 4 g/ dag oral, enkele maanden	- Tetracycline, - Erythromycine, - Clindamycine Mixed infections: - Cephalosporine, - Aminoglycoside - Ciprofloxacin - Metronidazol	Results case-series: All cases had no recurrence or complication after surgery and antibiotic treatment. (In 8 casus < 3 mnd ab ivm GI bijwerkingen, er trad geen recidief/ complicatie op)		

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie / patienten)	Toegepaste chirurgische interventie	Aanbevolen antibiotica primair	Gevolgd door antibiotica	Alternatieve antibiotische behandeling	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
			case (6%) underwent only vaginal hysterectomy, and one case (6%) underwent inflammatory cystic lesion removal. The one case who received general surgery underwent intestinal diverticulum removal and ovary cyst removal.						
Hamid 2000	Casereport en review		extensive adhesiolysis, a total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy	high-dose intravenous antibiotic therapy with penicillin and metronidazole continuing to biological parameter normalization. Then, consolidation enteral antibiotic therapy is proposed for 1 month before surgery which is necessary to free the pelvis from residual abscess, urinary or bowel compression, or to clear the possibility of malignancy.		Anaerobic gram negative co-infections: Metronidazol. Aminoglycoside was added for its synergic action with penicillin		NB: Some authors report that at least 1 month is necessary to clear most of the infection and inflammation from the pelvic cavity	
Hwang 2009	Casereport en review		The patient received antibiotic therapy (ceftriaxone 2 x 1.0 g, Netilomicin 1 x 300 mg, metronidazole 3 x 500 mg), and parenteral Xuid replacement for 1 week. Because the mass did not respond to the antibiotic therapy, and the presence of a malignant tumor could not be excluded, a laparotomy was performed. Laparotomy: adhesiolysis and a	Considering the reproductive age of most patients, the recommended treatment includes hysterectomy and adnexectomy with biopsies for pathology to rule out pelvic actinomycosis. Penicillin G is the antibiotic of choice. Adequate doses and duration of treatment are effective in eradicating the infection.					

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Toegepaste chirurgische interventie	Aanbevolen antibiotica primair	Gevolgd door antibiotica	Alternatieven antibiotische behandeling	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
			right salpingoophorectomy were performed						
Lee 2000	Casereport en review		CR: no surgical intervention. Cases reviewed: TAH, RSO, BSO, exploratory laparotomy, pelvic mass biopsy, bilateral salpingectomy, sigmoid colostomy, debridement and drainage of pelvic abscess, colostomy, small and large bowel resection, supracervical hysterectomy, EUA, cystoscopy with biopsy, proctoscopy	Penicilline iv, 2 -20 miljoen E/dag iv. 4 weeks Most investigators agree that for a small to moderate size pelvic abscess, up to 8 cm in diameter, conservative medical treatment should be considered. The preferred antibiotic therapy is high-dose intravenous penicillin (2–20 million units daily) initially, followed by long-term oral penicillin for several months. Clindamycin, erythromycin, or tetracycline can be used for patients who are allergic to penicillin. There is no standard duration of antibiotic therapy among reported studies but prolonged therapy, up to 18 months in some reported cases, is of vital importance due to the avascular, necrotic, and anaerobic nature of the actinomycotic infection.	Penicilline oral. 6 months		CR: The patient experienced significant symptomatic improvement and gained weight. Follow-up imaging studies confirmed a decrease in the size of the mass. The patient is currently declining definitive surgical intervention.		
Lely 2005	Casereport	Patient with hydronephrosis and dilatation of the ureter. IUD and a pelvic abscess was suggestive of pelvic actinomycosis. Results of CT-guided needle aspiration confirmed the diagnosis of actinomycosis caused by Actinomyces naeslundii	Geen	Penicilline iv, 15 -18 miljoen E/dag 4 wkn.	Penicilline oral 6 mnd tot 1 jaar	- Tetracycline, - Erytromycine, - Clindamycine Additief: - Cefalosporine, - Aminoglycoside - Ciprofloxacin - Metronidazol	Follow-up CT and ultrasonographic (US) images showed evidence of regression of the tuboovarial abscess, and the ureteral stent was removed. Oral antibiotic therapy was continued for 6 months (500 mg of amoxicillin administered four		

Referentie	Type studie	Kenmerken (studie/ patiënten)	Toegepaste chirurgische interventie	Aanbevolen antibiotica primair	Gevolgd door antibiotica	Alternatieven antibiotische behandeling	Resultaten	Beoordeling kwaliteit studie aan de hand van CBO formulier I, diagnostische test.	Bewijsniveau
Marret 2010 (French)	Caseseries en review N = 11		Laparotomie, Chirurgie extrapelvienne associee, Hysterectomie totale non conservatrice, Annexectomie bilate' rale, Annexectomie unilate' rale, Geste urinaire (sonde JJ ou ne'phrostomie percutane' e)	Long term treatment with penicillin for at least two months to 1 year.			times per day).		

BIJLAGE 3: Overzicht belangenverklaringen

Activiteiten die de leden van de multidisciplinaire richtlijn werkgroep 'Pelvic Inflammatory Disease en het Tubo-Ovarieel Abces' in de afgelopen drie jaar hebben ontplooid op uitnodiging van of met subsidie van de farmaceutische industrie.

Werkgroep PID en TOA

	Firma	Activiteit	Anders
Dr. P.J.M. van Kesteren	geen	geen	geen
Dr. A.H. Adriaanse	Bayer	Nascholing huisartsen/ web tv: masterclass gynaecologie: fluor vaginalis	geen
Mw. dr. P.M.J. Geomini	geen	geen	geen
Mw. dr. J.A.F. Huirne	geen	geen	geen
Mw. drs. C.L. van der Wijden, MPH	geen	geen	geen
Dr. N. Arents	geen	geen	geen
Dr. A.P. van Dam	geen	geen	geen