

VULVODYNIE

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

Omschrijving van het probleem

Vulvodynie is een chronische klacht van branderigheid, stekende pijn, irritatie of schraalheid ter plaatse van de vulva¹. Vulvodynie kan vele oorzaken hebben. De klacht vulvodynie moet onderscheiden worden van pruritus vulvae en dyspareunie. Een patiënt met chronische pijnklachten aan de vulva heeft vulvodynie tot verder onderzoek de diagnose oplevert.

Diagnoses die onder het symptomencomplex vulvodynie vallen zijn:

- vulvair vestibulitisyndroom (VVS)
- recidiverende (vulvo-)vaginale candidosis
- essentiële vulvodynie
- vulvaire dermatosen
- atrofische postmenopauzale vulvovaginitis
- vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN)
- vaginale lactobacillosis
- vulvitis chronica plasmacellularis (Zoon-vulvitis)
- combinaties van bovengenoemde aandoeningen

Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Vulvaire vestibulitis

Vulvaire vestibulitis, in Nederland ook wel focale vulvitis genoemd, is een bij met name jonge vrouwen voorkomend ziektebeeld van vulvodynie en oppervlakkige dyspareunie. Dyspareunie is er aanvankelijk alleen bij penetratie. Na de coïtus is er een schraal en branderig gevoel. Geleidelijk worden de klachten erger; soms is uiteindelijk coïtus niet meer mogelijk. Internationaal is er consensus over de diagnostische trias van Friedrich²:

- a oppervlakkige dyspareunie,
- b vestibulair erytheem en
- c pijn bij aanraken van erythemateuze foci met een natte wattenstok, de zogenaamde positieve touchtest.

In de klinische praktijk worden aanvullende gegevens in de diagnose betrokken (tabel 1)^{3,4}: de klachten moeten meer dan een half jaar bestaan, en het vestibulair erytheem is meestal beperkt tot 3-10 mm grote focale erythemen in het vestibulum, veelal gelokaliseerd op 5 en 7 uur⁵. Vestibulair erytheem komt ook voor bij vrouwen zonder klachten⁶. Bij onderzoek is er veelal bekkenbodempertone, ontbreekt pathologische fluor en zijn directe preparaten en kweken negatief. Vulvoscopia kan de inspectie vergemakkelijken, maar is niet noodzakelijk om de diagnose VVS te stellen. Eventuele biopsies laten een chronische aspecifieke ontstekingsreactie zien in de vorm van een plasmocellulair infiltraat^{7,8}. Tot nu toe zijn er nog geen eensluidende aanwijzingen voor de oorzaak van deze vestibulaire pijn^{3,9}.

De prevalentie en incidentie van VVS zijn onbekend. In een algemene gynaecologische praktijk zou 5-15% van alle vrouwen voldoen aan de criteria voor vulvaire vestibulitis^{10,12}.

De behandeling bestaat in eerste instantie uit het tot rust brengen van de lokale ontstekingsreactie. Er wordt een tijdelijk coïtusverbod gegeven. De huid wordt beschermd met een inerte crème (cremor lanette I FNA, oculentum simplex FNA of Natusan babyzalf). Naast een aantal hygiënische maatregelen (geen zeepgebruik, huid spoelen met water en eventueel droogdeppen en föhnen, geen inlegkruisjes of strakke broek) is de therapie verder gericht op relaxatie van de bekkenbodemmusculatuur. Ook wordt aandacht besteed aan psychoseksuele en relationele aspecten. Treedt er geen verbetering op en/of speelt dieperliggende psychologische problematiek een rol, dan is verwijzing naar een seksuoloog, psycholoog of psychiater aangewezen.

Met name in de Amerikaanse literatuur verschijnen regelmatig publicaties over operatieve behandeling en lasertherapie, met succespercentages van ongeveer 60%^{3,9}. De ingrepen variëren van een kleine

schuifplastiek tot een meer of minder uitgebreide vestibulectomie. Bij vestibulectomie wordt een deel van het hymen en het pijnlijke weefsel ter plaatse van het vestibulum 1 à 2 mm dik verwijderd. De vaginawand wordt over een afstand van 1 à 2 cm gemobiliseerd en over het defect gelegd. Studies over het effect van operatieve interventie zijn onderling moeilijk vergelijkbaar omdat diagnostiek, indicaties voor behandeling, follow-up en criteria voor genezing sterk variëren. In ons land wordt wisselend gedacht over de juiste aanpak van VVS. Evidence-based medicine wordt node gemist. Er is in Nederland één deels gerandomiseerde studie verricht naar de behandeling, waarbij een operatieve en een gedragstherapeutische aanpak zijn vergeleken. Bij een gedragstherapeutische aanpak heeft 79% van de vrouwen in meer of mindere mate baat. Als in tweede instantie wordt geopereerd, stijgt het succespercentage naar 89%¹³. Vooralsnog lijkt het indicatiegebied voor operatie beperkt tot die vrouwen bij wie *a* geen duidelijke winst meer is te behalen met gedragstherapeutische maatregelen, *b* de bekkenbodemspierspanning subjectief dan wel objectief geen evident klachtenonderhoudend moment meer vormt en *c* de hyperemische foci ter plaatse van het vestibulum nog wel een probleem vormen¹⁴. Pre- en postoperatief is psychologische/seksuologische interventie aangewezen¹⁵.

Recidiverende (vulvo-)vaginale candidosis

Recidiverende (vulvo-)vaginale candidosis is een ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door episoden van vulvodynie met gegeneraliseerd erytheem of het gevoel van een gezwollen vulva. Bij vele patiënten is er een relatie met de menstruatie of met de coitus. Dyspareunie komt ook vaak als klacht voor. Er is sprake van een overgevoeligheidsreactie op *Candida*, hoewel een infectie lang niet altijd aangetoond kan worden. Alleen in de asymptomatische fase heeft kweken zin, in de actieve fase verhindert de immuunrespons een positieve kweek. De meest voorkomende *Candida*species zijn *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* en *C.parapsilosis*. Behandeling kan plaatsvinden met lokale en/of systemische antimycotica (gedurende 6 maanden of meer op dag 5 of dag 20 van de cyclus).

Essentiële vulvodynie

Essentiële vulvodynie of dysesthetische vulvodynie ('pijn in het zadelgebied') komt vooral voor in de (post-)menopauze; het is een ziektebeeld van - soms bizarre - vulvaire pijnklachten. Bij het gynaecologisch onderzoek en/of onderzoek door andere specialismen wordt geen somatische verklaring gevonden. De pijn is min of meer constant aanwezig. Behandeling met amitriptyline is beschreven^{16 17 18 19 20}.

Vulvaire dermatosen

Allerlei dermatosen kunnen de vulva treffen. Dermatosen geven duidelijk zichtbare afwijkingen aan de huid. Er is geen sterke relatie tussen huidafwijkingen en vulvaire pijn²¹. De diagnose kan vaak op grond van anamnese en onderzoek gesteld worden. Soms is een stansbiopsie nodig. Zo nodig vindt verwijzing naar de dermatoloog plaats. De meest voorkomende vulvaire dermatosen zijn lichen sclerosus, lichen planus en lichen simplex chronicus²¹. De etiologie van lichen sclerosus en lichen planus is onbekend. Extragenitale laesies van lichen sclerosus op romp en extremiteiten worden beschreven. De kans op maligne onttaarding maakt, ook bij een rustig lichenbeeld, levenslange controle gewenst. Onderhoudsbehandeling bestaat uit klasse IV corticosteroïden. De corticosteroïden moeten bij verdwijnen van de klachten worden gestaakt. Bij lichen ruber kunnen er ook aan de binnenzijde van het wangslimvlies laesies voorkomen. Het natuurlijk beloop is met pieken en dalen. De behandeling van vestibulaire laesies geschiedt bij voorkeur met (intermitterende) lokale toepassing van corticosteroïden klasse IV. Vaginavestibulaire lichen ruber planus kan worden behandeld met intravaginale applicatie van diënestrolcrème waarin 10% hydrocortisonacetaat.

Lichen simplex chronicus is het eindresultaat van krabben. Het in stand houden van krabgedrag vormt een belangrijk klachtenonderhoudend moment bij de behandeling. Krabgedrag kan ook een uiting zijn van automutilatie. Soms biedt behandeling met corticosteroïden van klasse IV in uitsluitende dosering in combinatie met een absoluut krabverbod uitkomst; hiervoor kan psychotherapeutische behandeling noodzakelijk zijn.

Een aantal van de vrouwen met chronische vulvaire klachten heeft een relevante contactallergie. Meestal betreft het een geneesmiddel of een bestanddeel van het vehiculum^{22 23}.

Zelden komen psoriasis inversa en seborroïsch eczeem voor als vulvaire dermatose (meestal in het behaarde deel).

Atrofische postmenopauzale vulvovaginitis

Door verminderde oestrogene stimulatie in de postmenopauze kan een atrofische vulvovaginitis met dyspareunie ontstaan. Bij vrouwen met een opwindingsstoornis kan er in de postmenopauze dyspareunie ontstaan doordat een gebrekkige lubricatie niet langer gecompenseerd wordt door de oestrogenen²⁴. Gynaecologische en seksuologische anamnese en gynaecologisch onderzoek leveren de diagnose. Hormonale substitutie met oestrogenen doet de klachten verminderen, enerzijds door een effect op het centrale en perifere zenuwstelsel en anderzijds door een verhoogde doorbloeding van het kleine bekken^{25 26}. De oestrogeensubstitutie moet bij deze indicatie minimaal drie en bij voorkeur zes maanden gebruikt worden alvorens het effect op het vagina-epitheel en het steunweefsel merkbaar is. Het effect van oestrogenen op de huid (vulva) is niet of nauwelijks bekend. Hormonale suppletie met testosteronderivaten is nog steeds controversieel bij niet-aangetoonde testosterondeficiëntie, met name vanwege de bij-effecten (ongunstig lipoidprofiel, vette huid, acne, hirsutisme, alopecia androgenica, clitoromegalie, addictie vanwege het vitaliserende effect). Als alternatief voor testosteronderivaten kunnen preparaten met een licht androgene werking worden overwogen, zoals Tibolon.

Vulvaire intra-epitheliale neoplasie

Vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) is een pre-maligne afwijking van de vulva, geclassificeerd als VIN I, II, en III, hoewel een overgang van VIN I via VIN II naar VIN III wordt betwijfeld. VIN kan zonder zichtbare afwijkingen bestaan. Vaker zijn er laesies te zien in de vorm van verkleuring (rood, wit, grijs, bruin), vlakke of meer geprononceerde verhevenheden en na applicatie van 5% azijnzuur kunnen witte, gemarkeerde subklinische afwijkingen zichtbaar worden²⁷. Klachten zijn er helemaal niet, of ze bestaan uit jeuk, pijn, branderigheid en seksuele problemen. Gerichte bipten leveren de diagnose. De diagnostische waarde van de vulvoscopie bij VIN is omstreden^{28 29}. Met name in multifocale VIN III wordt HPV bij meer dan 90% van de patiënten aangetroffen²⁸. De aandoening is sterk geassocieerd met roken. Bij 25% van de patiënten met VIN III komen ook andere genitale intra-epitheliale neoplasieën voor, met name aan de cervix. De helft van de vrouwen met VIN III heeft zowel een seksuele disfunctie als psychische problemen³⁰. Psychoseksuele disfuncties blijken nauw samen te hangen met de uitgebreidheid van de chirurgische behandeling en in veel mindere mate met de aandoening zelf. Aangezien recidieven frequent voorkomen en niet afhankelijk zijn van radicaliteit van de operatieve interventie, worden alleen laesies die klachten veroorzaken en unifocale laesies behandeld door lokale excisie en/of lasercoagulatie²⁸.

De kans op invasief carcinoom van de vulva is voor onbehandelde VIN III-patiënten 9%, voor behandelde patiënten bijna 6%. De kans op progressie is het grootst bij patiënten op leeftijd en voor vrouwen met unifocale laesies. Het natuurlijke beloop van VIN III is grotendeels onbekend. Spontane regressie is mogelijk. Indien de afwijking en de klachten rustig zijn, wordt de patiënt, mogelijk zelfs levenslang, een- tot tweemaal per jaar gezien, waarbij zo nodig bipten worden genomen; bij klachten eerder.

Vaginale lactobacillose

Vaginale lactobacillosis of cytolytische vaginose komt zeer zelden voor. Overgroei van de anaërobe lactobacillen geeft lichte jeuk en branden in de tweede helft van de cyclus. In een direct preparaat ziet men een overmaat aan lactobacillen, beschadigde epitheelcellen (cytolysis) in afwezigheid van Candida, clue cells of leukocyten. Therapie: ampicilline-clavulaanzuur, doxycycline of azitromycine³¹.

Vulvitis chronica plasmacellularis

Vulvitis chronica plasmacellularis (Zoon-vulvitis) komt zelden voor³². De aandoening kenmerkt zich door uitgebreide erythemateuze maculae met multiële rode stipjes, wisselend in lokatie overal op de vulva met frequent oppervlakkige erosies. Zoon-vulvitis reageert goed op corticosteroïden lokaal (combineren met lidocaïne 2%).

Combinaties

Er kunnen combinaties van ziektebeelden naast elkaar bestaan.

Minimale vereiste zorg

1. Anamnese: algemeen, gynaecologisch en seksuologisch.
2. Uitwendig onderzoek van vulva en het gehele vestibulum inclusief basis van het hymen met een 'touch test'.
3. Beoordeling van de bekkenbodemspansing door middel van inspectie en palpatie met één vinger.
4. Onderzoek van de gehele huid en het mondslijmvlies bij vulvaire dermatosen.
5. Bij verdenking op infectie een direct KOH- en NaCl-preparaat en zo nodig SOA-diagnostiek.
6. Bij de aanwezigheid van langer bestaand eczeem verwijzing naar de dermatoloog voor onderzoek naar contactallergie.

Vuistregels

1. Bij klachten in de vulvaregio mogen een seksuele anamnese en een 'touch test' niet ontbreken.
2. Bij klachten in de vulvaregio vormen onderzoek in speculo, vaginaal toucher en vulvoscopie geen vanzelfsprekende onderdelen van de diagnostiek.
3. Streef naar een multidisciplinaire aanpak (gynaecoloog, seksuoloog en dermatoloog).
4. Opereer alleen op strikte indicatie en in de context van een gedragstherapeutische aanpak.

Colofon

© 2000 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de 565e ledenvergadering d.d. 23 maart 2000 te Utrecht. Deze richtlijn is opgesteld door Marjo Ramakers, arts/seksuoloog NVVS, Marc van Beurden, gynaecoloog, Phylomeen Weyenburg, gynaecoloog en Willibrord Weijmar Schultz, gynaecoloog/seksuoloog NVVS.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening 15 juli 2000

NVOG
Postbus 20075
3502 LB Utrecht
www.nvog.nl/

Tabel diagnostische criteria

Tabel 1:

Diagnostische criteria voor het vulvair vestibulitisyndroom (4)

anamnese	lichamelijk onderzoek
• >halfjaar therapieresistente oppervlakkige dyspareunie • schrijnende branderige vulva tijdens en vooral na coïtus • primair of secundair vaginisme c.q.	• aspecifieke erythemateuze laesies in de fourchette en fossa vestibularis • positieve 'touch-test' • bekkenbodemmusculatuur

bekkenbodempertonie • primaire of secundaire opwindingsstoornis • perioden van coïtus(pogingen) ondanks pijn, gebrek aan libido, opwinding, lubricatie en ontspanning	reflector of permanent hypertoon • negatieve directe fluorpreparaten en kweken • in eventuele bipten geen duidelijke afwijkingen, behoudens een specifiek chronisch ontstekingsinfiltraat
---	---

Referenties

1 - McKay M

McKay M, Frankman O, Horowitz BJ, Lecart C, Micheletti L, Ridley CM, et al. Vulvar vestibulitis and vestibular papillomatosis. Report of the ISSVD committee on vulvodynia. J Reprod Med 1991; 36: 413-5.

2 - Friedrich EG

Friedrich EG. Vulvar vestibulitis syndrome. J Reprod Med 1987; 32: 110-4.

3 - Bergeron S

Bergeron S, Binik YM, Khalife S, Pagidas K. Vulvar vestibulitis syndrome: a critical review. Clin J Pain 1997; 13: 27-42.

4 - Ramakers MJ

Ramakers MJ, Lunsen HW van. Vulvodynie veroorzaakt door het vulvaire vestibulitisyndroom. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 2100-5.

5 - Peckham BM

Peckham BM, Dennis GM, Patterson JJ, Hafez GR. Focal vulvitis: a characteristic syndrome and cause of dyspareunia. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 855-64.

6 - Beurden van M

Beurden van M, Van der Vange N, De Craen AJM, et al. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. Br J Obst Gynaec 1997; 104: 320-4.

7 - Pyka RE

Pyka RE, Wilkinson EJ, Friedrich jr EG, Croker BP. The histopathology of vulvar vestibulitis syndrome. Int J Gynec Path 1988; 7: 249-57.

8 - Chadha S

Chadha S, Gianotten WL, Drogendijk AC, Weijmar Schultz WCM, Blindeman L, Van der Meyden WI. Histopathological features of vulvar vestibulitis. Journal of Gynaecological Pathology 1998; 17: 7-11

9 - Baggish MS

Baggish MS, Miklos JR. Vulvar pain syndrome: a review. Obstet Gynecol Surv 1995; 50: 618-27.

10 - Goetsch MF

Goetsch MF. Vulvar vestibulitis: prevalence and historic features in a general gynecologic practice population. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 1609-16.

11 - Spira A

Spira A, Bajos N, Le Groupe ACSF. Les Comportements Sexuels en France. Paris: La documentation Française, 1993.

12 - Laumann EO

Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels SS. The Social Organization of Sexuality: Sexual Practices in the United States. Chicago: the University of Chicago Press, 1994.

13 - Weijmar Schultz WCM

Weijmar Schultz WCM, Gianotten WL, Van der Meijden WI, et al. Behavioral approach with or without surgical intervention to the vulvar vestibulitis syndrome: a prospective randomized and non-randomized study. J Psychosom Obstet Gynecol 1996; 17: 143-8.

14 - Weijmar Schultz WCM

Weijmar Schultz WCM, Van de Wiel HBM. Integratie duldt geen uitsluiting. Tijdschrift voor seksuologie 1998; 4: 157.

15 - Schover LR

Schover LR, Young DD, Cannata R. Psychosexual aspects of the evaluation and management of vulvar vestibulitis. American J Obstetrics and Gynecology 1992; 167: 630-6.

16 - Paavonen J

Paavonen J. Vulvodynia - a complex syndrome of vulvar pain. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 243-7.

17 - McKay M

McKay M. Vulvodynia: a multifactorial clinical problem. Arch Dermatol 1989; 125: 256-62.

18 - Maclean AB

Maclean AB, Reid WMN. Benign and premalignant disease of the vulva. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 359-63.

19 - Stewart DE

Stewart DE, Reicher AE, Gerulath AH, Boydell KM. Vulvodynia and psychological distress. Obstet Gynecol 1994; 84: 587-90.

20 - Friedman M

Friedman M, Ben-David B, Siegler E. Amitriptyline vs placebo for treatment of vulvodynia: a prospective study. Proceedings ISSVD congress, 1997.

21 - Vulvodynia workshop

Vulvodynia workshop. Current knowledge and future directions. Proceedings 1997, National Institute of Health, Bethesda. McKay M. Dermatologic conditions relating to vulvodynia: 13-6.

22 - Warren P

Warren P, Wojnarowska F, Powell S. Allergic contact dermatitis and vulvar dermatoses. Br J Dermatol 1992; 126: 52-6.

23 - McKay M

McKay M. Vulvodynia versus pruritus vulvae. Clin Obstet Gynec 1985; 28: 123-33.

24 - Laan E

Laan E, Lunsen HW van. Hormones and sexuality in postmenopausal women: a psychophysiological study. J Psychosomatic Obst Gynecol 1997; 18: 16-33.

25 - Natoin B

Natoin B, Macluskus NJ, Lerañth CZ. The cellular effects of estrogens on neuroendocrine tissues. J. Steroid Biochem 1988; 30: 195-207.

26 - Sarrel PM

Sarrel PM. Ovarian hormones and vagina blood flow using laser Doppler velocitometry to measure effects in a clinical trial of postmenopausal women. Int J Impot Res 1998; 10: S91-98.

27 - Shafi MI

Shafi MI, et al. Vulval intraepithelial neoplasia. Management and outcome. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96: 1339-44.

28 - Beurden M van

Beurden M van. VIN III: aspects of etiology, diagnostics and treatment. Proefschrift, Amsterdam, 1998.

29 - Kagie MJ

Kagie MJ. Aspects of malignant progression of vulvar epithelial disorders. Proefschrift, Leiden, 1997.

30 - Theusen B

Theusen B, Andreasson B, Bock JE. Sexual function and somatopsychic reactions after local excision of

vulvar intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 126-8.

31 - Vulvodynia workshop

Vulvodynia workshop. Current knowledge and future directions. Proceedings 1997, National Institute of Health, Bethesda. Horowitz BJ. Vulvovaginitis: 10-3.

32 - Kavanach GM

Kavanach GM, Burton PA, Kennedy CTC. Vulvitis chronica plasmacellularis (Zoon's vulvitis). *Br J Dermatol* 1993; 129: 92-3.

33 - Sawaya GF

Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, et al. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 884-90.

34 - 38 Kulier R

38 Kulier R, Fekih A, Hofmeyr GJ, et al. Surgical methods for first trimester termination of pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2002.

35 - 39 Child TJ

39 Child TJ, Thomas J, Rees M, et al. Morbidity of first trimester aspiration termination and the seniority of the surgeon. *Hum Reprod* 2001; 16: 875-8

36 - Darney PD

Darney PD, Sweet RL. Routine intraoperative ultrasonography for second trimester abortion reduces incidence of uterine perforation. *J Ultrasound Med* 1989; 8: 71-5.

37 - Frydman R

Frydman R, Fernandez H, Pons JC, et al. Mifepristone (RU486) and therapeutic late pregnancy termination: a double-blind study of two different doses. *Human Reproduction* 1988; 3: 803-6.

38 - Ho PC

Ho PC, Tsang SS, Ma HK. Reducing the induction to abortion interval in termination of second trimester pregnancies: a comparison of mifepristone with laminaria tent. *BJOG* 1995; 102: 648-51.

39 - MacKay HT

MacKay HT, Schulz KF, Grimes DA. Safety of local versus general anesthesia for second-trimester dilatation and evacuation abortion. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 661-5.

40 - Grimes DA

Grimes DA, Schulz KF, Cates W Jr, et al. Local versus general anesthesia: which is safer for performing suction curettage abortions? *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 1030-5.

41 - Li CF

Li CF, Wong CY, Chan CP, Ho PC. A study of co-treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with misoprostol for cervical priming before suction termination of first trimester pregnancy. *Contraception* 2003; 67: 101-5.

42 - Ashok PW

Ashok PW, Hamoda H, Nathani F, et al. Randomised controlled study comparing oral and vaginal misoprostol for cervical priming prior to surgical termination of pregnancy. *BJOG* 2003; 110: 1057-61.

43 - Hamoda H

Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, et al. A randomized controlled comparison of sublingual and vaginal administration of misoprostol for cervical priming before first-trimester surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 55-9.

44 - Ferris LE

Ferris LE, McMain-Klein M, Colodny N, et al. Factors associated with immediate abortion complication. *Canadian Medical Association Journal* 1996; 154: 1677-85.

45 - Zhou W

Zhou W, Nielsen GL, Moller M, et al. Short-term complications after surgically induced abortions: a

register-based study of 56 117 abortions. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81: 331-6.

46 - Acharya G

Acharya G, Morgan H, Paramanantham L, Fernando R. A randomized controlled trial comparing surgical termination of pregnancy with and without continuous ultrasound guidance. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 114: 69-74.

47 - Kaunitz AM

Kaunitz AM, Rovira EZ, Grimes DA, et al. Abortions that fail. Obstet Gynecol 1985; 66: 533-7.

48 - Creinin MD

Creinin MD, Edwards J. Early abortion: surgical and medical options. Current Problems in Obstetrics, Gynaecology and Fertility 1997; 20: 6-32.

49 - Paul ME

Paul ME, Mitchell CM, Rogers AJ, et al. Early surgical abortion: efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 407-11.

50 - Blanchard K

Blanchard K, Taneepanichskul S, Kiriwat O, et al. Two regimens of misoprostol for treatment of incomplete abortion. Obstet Gynecol 2004; 103: 860-5.

51 - Thonneau P

Thonneau P, Fougereyrollas B, Ducot B, et al. Complications of abortion performed under local anesthesia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 81: 59-63.

52 - Kulier R

Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, et al. Medical methods for first trimester abortion (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester: Wiley.

53 - Schaff EA

Schaff EA, Stadalius LS, Eisinger SH, et al. Vaginal misoprostol administered at home after mifepristone (RU486) for abortion. J Fam Pract 1997; 44: 353-60.

54 - Schaff EA

Schaff EA, Fielding SL, Eisinger SH, et al. Low-dose mifepristone followed by vaginal misoprostol at 48 hours for abortion up to 63 days. Contraception 2000; 61: 41-6.

55 - stoutjesdijk JA

stoutjesdijk JA, Alisma J, Wildschut HJ. Zwangerschapsafbreking in het tweede trimester met dinoproston vaginaal gevolgd door sulproston intraveneus, op de indicatie 'foetale congenitale afwijkingen'; resultaten van een retrospectieve studie. Ned Tijdschrift Geneesk 2004; 148: 1293-96.

56 - Tang OS

Tang OS, Thong KJ, Baird DT. Second trimester medical abortion with mifepristone and gemeprost: a review of 956 cases. Contraception 2001; 64: 29-32.

57 - Bartley J

Bartley J, Baird DT. A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. BJOG 2002; 109: 1290-4.

58 - Thong KJ

Thong KJ, Lynch P, Baird DT. A randomised study of two doses of gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. Contraception 1996; 54: 97-100.

59 - De Heus R

De Heus R, Graziosi GC, Christiaens GC, et al. Medical management for termination of second and third trimester pregnancies: a comparison of strategies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 116: 16-21.

60 - Meckstroth KR

Meckstroth KR, Darney PD. Prostaglandins for first-trimester termination. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003; 17: 745-63.

61 - Xu J

Xu J, Chen H, Ma T, Wu X. Termination of early pregnancy in the scarred uterus with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 245-51.

62 - Chapman SJ

Chapman SJ, Crispens M, Owen J, et al. Complications of midtrimester pregnancy termination: the effect of prior caesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 889-92.

63 - Debby A

Debby A, Golan A, Sagiv R, et al. Midtrimester abortion in patients with a previous uterine scar. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 177-80.

64 - Daskalakis GJ

Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, et al. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 112: 97-9.

65 - Pastuszak AL

Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-5.

66 - Orioli IM

Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. *BJOG* 2000; 107: 519-23.

67 - Webster D

Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *BJOG* 1996; 103: 706-9.

68 - WHO

WHO. Lowering the doses of mifepristone and gemeprost for early abortion: a randomised controlled trial. WHO Task Force on Post-ovulatory Methods for Fertility Regulation. *BJOG* 2001; 108: 738-42.

69 - Creinin MD

Creinin MD, Pymar HC, Schwartz JL. Mifepristone 100 mg in abortion regimens. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 434-9.

70 - Kahn JG

Kahn JG, Becker BJ, Maclsa L, et al. The efficacy of medical abortion: a meta-analysis. *Contraception* 2000; 61: 29-40.

71 - Creinin MD

Creinin MD, Fox MC, Teal S, et al. A randomized comparison of misoprostol 6 to 8 hours versus 24 hours after mifepristone for abortion. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 851-9.

72 - Schaff EA

Schaff EA, Fielding SL, Westhoff C, et al. Vaginal misoprostol administered 1, 2, or 3 days after mifepristone for early medical abortion: A randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 1948-53.

73 - Creinin MD

Creinin MD, Schwartz JL, Pymar HC, et al. Efficacy of mifepristone followed the same day by misoprostol for early termination of pregnancy: report of a randomised trial. *BJOG* 2001; 108: 469-73.

74 - Ashok PW

Ashok PW, Penney GC, Flett GM, et al. An effective regimen for early medical abortion: a report of 2000 consecutive cases. *Hum Reprod* 1998; 13 : 2962-5.

75 - Von Hertzen H

Von Hertzen H, Honkanen H, et al. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. I. Efficacy. *BJOG* 2003; 110: 808-18.

76 - Ashok PW

Ashok PW, Templeton A, Wagaarachchi PT, et al. Factors affecting the outcome of early medical abortion: a

review of 4132 consecutive cases. BJOG 2002; 109: 1281-9.

77 - Hamoda H

Hamoda H, Ashok PW, Flett GM, et al. Medical abortion at 64 to 91 days of gestation: a review of 483 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1315-9.

78 - Tang OS

Tang OS, Lau WN, Chan CC, et al. A prospective randomised comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. BJOG 2004; 111: 1001-5.

79 - Wiebe E

Wiebe E. Pain control in medical abortion. Int J Gynaecol Obstet 2001; 74: 275-80.

80 - Rawling MJ

Rawling MJ, Wiebe ER. A randomized controlled trial of fentanyl for abortion pain. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 103-7.

81 - Creinin MD

Creinin MD, Shulman T. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the action of misoprostol in a regimen for early abortion. Contraception 1997; 56: 165-8.

82 - Spitz IM

Spitz IM, Bardin CW, Benton L, et al. Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. N Engl J Med 1998; 338: 1241-7.

83 - Kruse B

Kruse B, Poppema S, Creinin MD, et al. Management of side effects and complications in medical abortion. Am J Obstet Gynaecol 2000; 183: 65-75.

84 - De Nonno LJ

De Nonno LJ, Westhoff C, Fielding S, et al. Timing of pain and bleeding after mifepristone-induced abortion. Contraception 2000; 62: 305-9.

85 - Tang OS

Tang OS, Lee SW, Ho PC. A prospective randomized study on the measured blood loss in medical termination of early pregnancy by three different misoprostol regimens after pretreatment with mifepristone. Hum Reprod 2002; 17: 2865-8.

86 - Tang OS

Tang OS, Xu J, Cheng L, et al. The effect of contraceptive pills on the measured blood loss in medical termination of pregnancy by mifepristone and misoprostol: a randomized placebo controlled trial. Hum Reprod 2002; 17: 99-102.

87 - Allen RH

Allen RH, Westhoff C, De Nonno L, et al. Curettage after mifepriston induced abortion: frequency, timing, and indications. Obstet Gynecol 2001; 98: 101-6.

88 - Paul M

Paul M, Schaff E, Nichols M. The roles of clinical assessment, human chorionic gonadotropin assays, and ultrasonography in medical abortion practice. Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 34-43.

89 - Cowett AA

Cowett AA, Cohen LS, Lichtenberg ES, et al. Ultrasound evaluation of the endometrium after medical termination of pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 103: 871-5.

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attendering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail:

info@nvog.nl).