

Abortuspil

remming



CAROLINE VAN LITH-HILDERING

Afgelopen
jaar kwam het

meermaals in het nieuws: er zijn artsen in Nederland die een 'spijtpil' voorschrijven aan vrouwen die na inname van de eerste abortuspil spijt krijgen. Nieuwswaardig, want deze 'spijtpil' zou niet levensreddend zijn, maar levensgevaarlijk^{1,2,3}. Dit laatste werd door de media onderbouwd met een onderzoek uit 2019⁴. In het artikel staat beschreven dat het onderzoek vroegtijdig werd stopgezet wegens risico's voor deelnemende vrouwen. Maar in hoeverre onderbouwt het onderzoek de genoemde stelling over dit middel? En als het zo gevaarlijk is, waarom wordt het dan nog steeds voorgeschreven?



**Caroline van
Lith-Hildering**
is waarnemend huisarts
en eindredacteur
van IDDG

TABOE

Allereerst moet over dit onderwerp de taboe worden doorbroken. Ja, er zijn vrouwen die spijt krijgen na inname van de eerste abortuspil in de kliniek. Ja, er zijn vrouwen die zich onder druk gezet voelen bij de keus voor abortus. Dit soort casus is bekend. Los daarvan blijkt ook uit onderzoek naar de abortuspil dat een deel van de vrouwen na mislukte zwangerschapsafbreking ervoor kiest de zwangerschap uit te dragen, en dus van gedachte verandert^{5,6}. Bij meer dan 30.000 abortussen per jaar in Nederland, waarvan ongeveer een derde medicamenteus, is het vóórkomen van spijt zelfs statistisch niet vreemd⁷. Wat afschaffing van de verplichte bedenktijd van vijf dagen voor invloed heeft erop, is niet moeilijk te beredeneren.

Toch zijn er Dolle Mina's die bij het horen over de spijtpil nog wat doller worden en ontkennen dat spijt voorkomt⁸. Kennelijk raakt het een gevoelige snaar. Waarom lijkt het 'Baas in eigen buik'-principe op te houden ná de keus vóór abortus? Zelf beslissen of je zwanger wil blijven, ook als je hierin van gedachte verandert, past er – in theorie – volledig bij.

ABORTUSPILREMMING

Voor de theorie achter abortuspilremming is het van belang te weten hoe medicamenteuze abortus werkt. In veel landen, waaronder Nederland, is medicamenteuze abortus mogelijk tot een zwangerschapsduur van 9 weken en bestaat het uit inname van twee medicijnen⁹. >>

- ¹ De Stentor. Urker huisartsenpraktijk schrijft omstreden spijtpillen voor aan vrouwen die twijfelen over abortus. Maart 2021. [Internet] Beschikbaar via: www.destentor.nl/flevoland/urker-huisartsenpraktijk-schrijft-omstreden-spijtpillen-voor-aan-vrouwen-die-twijfelen-over-abortion~aca38381/ [pagina bezocht op 2-2-2022]
- ² Omroep Flevoland. 'Huisarts Urk schreef vrouwen in abortustraject omstreden spijtpil voor'. Maart 2021. [Internet] Beschikbaar via: www.omroepflevoland.nl/nieuws/222892/huisarts-urk-schreef-vrouwen-in-abortustraject-omstreden-spijtpil-voor [pagina bezocht op 2-2-2022]
- ³ BOOS studio SO6E14. Schreeuw om leven valt vrouwen bij abortusklinieken lastig met misinformatie. [Internet] Beschikbaar via: https://www.youtube.com/watch?v=w7wD0IPQqhg&list=PL2C9e_DU0USDJf_OZgdf2L2dkWTtBjBze&index=7 [pagina bezocht op 2-2-2022]
- ⁴ Creinin MD, Hou MY, Dalton L, Steward R, Chen MJ. Mifepristone Antagonization With Progesterone to Prevent Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2020 Jan;135(1):158-165
- ⁵ Hsia JK, Lohr PA, Taylor J, Creinin MD. Medical abortion with mifepristone and vaginal misoprostol between 64 and 70 days' gestation. *Contraception.* 2019 Sep;100(3):178-181
- ⁶ Aultman K, Cirucci CA, Harrison DJ, Beran BD, Lockwood MD, Seiler S. Deaths and Severe Adverse Events after the use of Mifepristone as an Abortifacient from September 2000 to February 2019. *Issues Law Med.* 2021 Spring;36(1):3-26
- ⁷ Fiom. Cijfers en feiten. [Internet] Beschikbaar via: <https://fiom.nl/kenniscollectie/abortus/cijfers-feiten> [pagina bezocht op 2-2-2022]
- ⁸ Reporters online. Na een abortuspil kun je een 'spijtpil' uit Urk krijgen om alsnog een baby te baren. [Internet] Beschikbaar via: <https://reportersonline.nl/na-een-abortion-pil-kun-je-een-spijtpil-uit-urk-slikken-om-alsnog-een-baby-te-baren/> [pagina bezocht op 2-2-2022]
- ⁹ Fiom. De abortusbehandeling. [Internet] Beschikbaar via: <https://fiom.nl/ongewenst-zwanger/abortus/abortusbehandeling> [pagina bezocht op 2-2-2022]



De eerste, mifepriston, is een tablet die onder toezicht in de abortuskliniek oraal wordt ingenomen. Dit middel blokkeert de progesteronreceptor, verhoogt de gevoeligheid van het myometrium van prostaglandinen, bevordert de synthese van prostaglandinen en remt tegelijkertijd het metabolisme ervan. Concreet

“*Als het zo gevaarlijk is, waarom wordt het dan nog steeds voorgeschreven?*”

leidt het tot een scheiden van decidua basalis met de trofoblast, waardoor de foetus zuurstof en voedingsstoffen wordt onttrokken¹⁰. Zou je het hierbij laten, dan varieert de kans op overleving van een foetus van 0 – 25%¹¹. Eén tot twee dagen later volgt daarom vaginaal inbrengen van een viertal tabletten misoprostol. Dit is een prostaglandine-analoog die de rijping van de cervix bevordert en contracties van de gladde spiervezels in het myometrium van de uterus opwekt.

In verschillende landen, waaronder de VS, is het onder bepaalde voorwaarden mogelijk bij spijt na inname van mifepriston een behandeling te krijgen om bovenstaand proces te remmen¹². Dit berust op de theorie dat na inname van mifepriston, vóór toediening van misoprostol, het abortusproces stil gezet kan worden door gebruik van een hoge dosering progesteron. Omdat

mifepriston een competitieve progesteronreceptorantagonist is, is het idee erachter dat het verhogen van de concentratie agonist (progesteron) de werking van de antagonist (mifepriston) tegengaat¹⁰. Een aanwijzing hiervoor komt bijvoorbeeld uit onderzoek waaruit blijkt dat gebruik van de prikpil (medroxyprogesteron) op dezelfde dag als inname van mifepriston, de kans op in stand blijven van de zwangerschap significant vergroot (van 0,9% naar 3,6%)¹³.

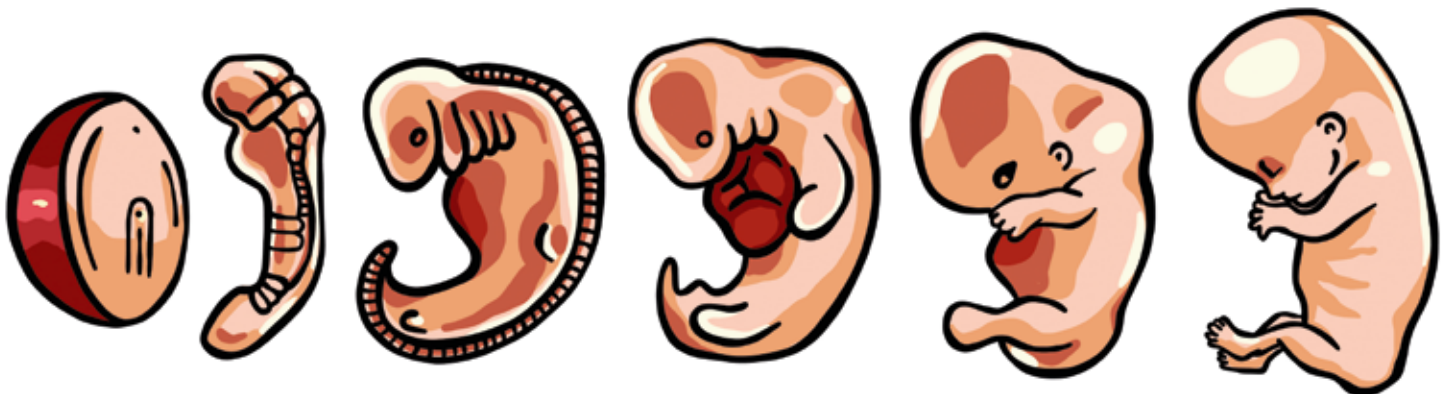
LEVENSGEVAARLIJK...

Het door de media aangehaalde onderzoek is een dubbelblind, placebo-gecontroleerde RCT van M.D. Creinin et al. gepubliceerd in 2020 in het tijdschrift *Obstetrics & Gynecology* (impact factor 7.66)⁴. Het doel van het onderzoek is het bepalen van de effectiviteit en veiligheid van hoge dosis orale progesteron na inname van mifepriston bij een zwangerschapsduur van 44-63 dagen. De progesterondosering betreft 400mg oraal tweemaal daags gedurende drie dagen, waarna eenmaal daags tot aan de geplande instrumentele abortus (14 tot 16 dagen later). De auteurs beschrijven na includeren van 12 patiënten de studie stopgezet te hebben, in verband met veiligheidsoverwegingen. Beide groepen bestonden uit zes patiënten, van wie twee vroegtijdig uitvielen.

De placebogroep

Uit de placebogroep viel één patiënte uit na verzoek tot

- ¹⁰ Delgado G, Condly SJ, Davenport M, Tinnakornsriruphap T, Mack J, Khau V, Zhou PS. A case series detailing the successful reversal of the effects of mifepristone using progesterone. *Issues Law Med.* 2018 Spring;33(1):21-31
- ¹¹ Davenport M, Delgado G, Harrison MP, Khau V. Embryo Survival after Mifepristone: A Systematic Review of the Literature. *Issues Law Med.* 2017 Spring;32(1):3-18
- ¹² Zie bijvoorbeeld: American Association of Pro-life Obstetricians & Gynecologists. Practice Bulletin No. 6: The reversal of the effects of mifepristone by progesterone. 2019 Nov
- ¹³ Raymond EG, Weaver MA, Louie KS et al. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate Injection Timing on Medical Abortion Efficacy and Repeat Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):739-45



curettage in verband met toenemende angst voor bloedverlies. Van de overgebleven vijf patiënten hadden twee een intacte zwangerschap na twee weken. Van de drie afgebroken zwangerschappen uit de placebogroep hebben twee patiënten de Spoedeisende Hulp bezocht; de eerste had hevig bloedverlies met een incomplete abortus waarvoor curettage plaatsvond, de tweede had hevig bloedverlies met transfusiebehoefte (één zak) en een nog intacte vruchtzak waarvoor curettage plaatsvond.

De progesterongroep

Uit de progesterongroep viel één patiënte uit na verzoek tot curettage in verband met toename van al bestaande hyperemesis waardoor zij infusiebehoefte werd. Van de overgebleven patiënten hadden vier van de vijf een intacte zwangerschap na twee weken. De afgebroken zwangerschap uit de progesterongroep betrof een patiënte die vanwege bloedverlies naar de Spoedeisende Hulp is gegaan, alwaar bleek dat zij reeds een complete abortus had gehad. Deze patiënte had geen aanvullende behandeling nodig.

De conclusie

De auteurs trekken vervolgens een tweetal conclusies. Ten eerste waren er geen ervaren bijwerkingen van de hoge dosis progesteron. Ten tweede de veiligheidsoverweging; patiënten zouden erop gewezen moeten worden dat inname van mifepriston zónder misoprostol kan leiden

tot hevig bloedverlies, ongeacht progesteronbehandeling. Vanwege dit potentiële gevaar zou progesteronbehandeling alleen in experimentele setting plaats moeten vinden.

Opvallend is dat er in *Obstetrics & Gynecology* een drietal ingezonden reacties zijn geplaatst^{14,15,16}. De strekking van deze reacties is dezelfde; het risico op hevige bloeding, waardoor de studie vroegtijdig stop is gezet, lijkt alleen te berusten op risico in de placebogroep, niet zoals de auteurs beweren *ongeacht* progesteronbehandeling. Tevens is het percentage intacte zwangerschappen met progesteronbehandeling (67% inclusief de patiënte die vroegtijdig uitviel) overeenkomend met eerdere *case reports*. De reactie hierop van Creinin et al. is dat vanwege het lage aantal patiënten niet kan worden beweerd dat de bevindingen consistent zijn met eerdere bevindingen¹⁷. De studie is daarvoor simpelweg te klein. In hun ogen is het duidelijk: progesteron is nooit bewezen effectief, dus moet het in de risicoafweging gelijk geschaard worden met placebo.

De auteurs

Van de vijf auteurs zijn er vier met een vermelde *financial disclosure*, waaronder werkzaamheden bij pro-abortus organisaties zoals *Planned Parenthood*⁴. De eerste auteur, M.D. Creinin, is consultant voor *Danco Laboratories*, een farmaceutisch bedrijf dat tot op heden alleen het medicijn mifepriston distribueert¹⁸. >>

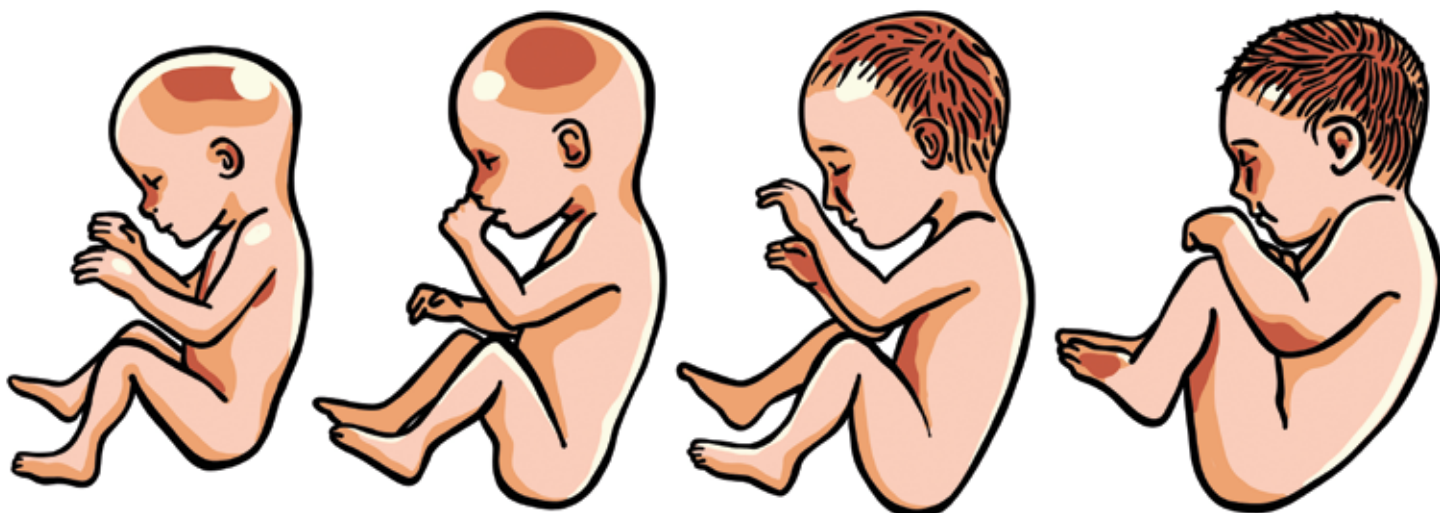
¹⁴ Delgado G, Davenport M, Harrison M. Mifepristone Antagonization With Progesterone to Prevent Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):969-970

¹⁵ Valley MT. Mifepristone Antagonization With Progesterone to Prevent Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):970

¹⁶ Butterfield-Kalk CR. Mifepristone Antagonization With Progesterone to Prevent Medical Abortion: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):970

¹⁷ Creinin MD, Hou MY, Dalton L, Steward R, Chen MJ. In Reply. *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):970-971

¹⁸ MPR. Danco Laboratories. [Internet] Beschikbaar via: www.empr.com/manufacture/danco-laboratories/ [pagina bezocht op 2-2-2022]





...OF LEVENGREDDEND?

Duidelijk mag zijn dat de studie van Creinin et al. door vroegtijdig stopzetten niet bijdraagt aan wetenschappelijk bewijs ten faveure van progesteronbehandeling⁴. Welke studies zijn er nog meer? Een studie uit 1989 met zwangere ratten vergeleek drie groepen: mifepriston, placebo en mifepriston + progesteron¹⁹. Hieruit blijkt progesteron het effect van mifepriston tegen te gaan. In 2012 is de eerste *case series* gepubliceerd van zes patiënten, die mifepriston ingenomen hadden, van wie vier na progesteronbehandeling een gezonde baby kregen²⁰. De overige twee patiënten kregen binnen drie dagen na inname van mifepriston een miskraam. In 2016 volgde een kleine *case series* van drie patiënten, van wie twee na progesteronbehandeling een gezonde baby kregen²¹.

In 2018 publiceerde Delgado et al. een grotere *case series*¹⁰. In de periode juni 2012 tot juni 2016 zijn 1.668 verzoeken voor abortuspilremming geregistreerd in onder andere de Verenigde Staten. Hiervan is bij 745 vrouwen (45%) progesteronbehandeling gestart, met verschillende toedieningsmethodes (intramusculair, oraal, vaginaal). In totaal zijn 207 vrouwen (27%) geëxcludeerd op basis van a) start >72uur na inname mifepriston (38; 5%), b) alsnog keuze voor abortus (57; 8%) of c) onvolledige follow-up <20 weken zwangerschap (112; 15%).

De resultaten

Van de 547 vrouwen die overbleven voor analyse bleken 257 vrouwen (47%) na in stand gehouden zwangerschap te bevallen. Van een viertal vrouwen (0,7%) was na 20 weken zwangerschap geen follow-up meer bekend. Inclusief deze vier is de abortuspilremming in 48% van de gevallen geslaagd. Tegenover een verwacht maximaal percentage in stand gehouden zwangerschappen van 25% wanneer na mifepriston gedaan zou zijn, is 48% significant met $p < 0.001$ en 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) van 0.44-0.52. Vervolgens bleken twee toedieningsmethodes er in slagingspercentage uit te springen; een hoge dosis

oraal progesteron (N=31, 68% slagingspercentage, $p < 0.001$, 95% BI 0.51-0.84) en intramusculaire injecties (N=125, 64% slagingspercentage, $p < 0.001$, 95% BI 0.56-0.72). Voor vaginale toediening is een splitsing gemaakt tussen orale capsules vaginaal (N=156, 39% slagingspercentage, $p < 0.001$, 95% BI 0.31-0.47) en vaginale zetpillen/gel (N=34, 32% slagingspercentage, $p = 0.161$, 95% BI 0.17-0.48). Daarnaast blijkt bij een verder gevorderde zwangerschap de slagingskans groter.

ABORTUSPILREMMING IN NEDERLAND

Vrouwen die spijt krijgen na inname van mifepriston kunnen na even googelen via *Er is hulp*, de hulpverleningsafdeling van stichting *Schreeuw om Leven*, in contact komen met een arts die samen met de vrouw kijkt of zij in aanmerking komt voor het traject met progesteronbehandeling (inclusief follow-up)²⁴. Eén van de voorwaarden is dat mifepriston minder dan 72 uur geleden is ingenomen. De behandeling bestaat uit gedurende drie dagen 2dd400mg utrogestan vaginaal (off-label), daarna gedurende de rest van het eerste trimester dagelijks 2dd200mg utrogestan vaginaal. Ter vergelijking: utrogestan is één van de middelen die na embryoplaatsing bij kunstmatige voortplantingstechnieken (ivf/ICSI) tot maximaal 12 weken zwangerschap dagelijks in een totale dagdosering van 600mg wordt gebruikt. Bij deze indicatie en dosering zijn er volgens het Farmacotherapeutisch Kompas geen aanwijzingen voor teratogenese.

Op de website van *Er is hulp* kan doorgeklikt worden naar een tweetal verhalen van vrouwen over hun ervaring met abortuspilremming – beiden nadien bevallen van een gezonde baby. Eén van hen heeft vorig jaar de media opgezocht na alle ophef, om dit tegengeluid te laten horen²⁵.



“*In hoeverre is het behalen van grote bewijskracht ethisch verantwoord mogelijk?*”

¹⁹ Yamabe S, Katayama K, Mochizuki M. [The effect of RU486 and progesterone on luteal function during pregnancy]. Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi. 1989 May 20;65(5):497-511. Japanese

²⁰ Delgado G, Davenport ML. Progesterone use to reverse the effects of mifepristone. Ann Pharmacother. 2012 Dec;46(12):e36

²¹ Garratt D, Turner JV. Progesterone for preventing pregnancy termination after initiation of medical abortion with mifepristone. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017 Dec;22(6):472-475. Erratum in: Eur J Contracept Reprod Health Care. 2017 Dec;22(6):1

Als secundaire uitkomstmaat was er geen verhoogde kans op afwijkingen bij de geboorte of vroeggeboorte.

De discussie

Delgado et al. geven in hun discussie weer dat, ook al was het percentage verlies aan follow-up niet hoog (15%), dit wel effect kan hebben gehad op de resultaten. Daar staat tegenover dat het werkelijke percentage in stand gehouden zwangerschappen na alleen mifepriston waarschijnlijk een stuk lager ligt dan de gebruikte 25%, met als gevolg een mogelijke onderschatting van het effect van progesteron. Een gemis in het artikel is dat de gebruikte doseringen van progesteron niet beschreven staan, al wordt er door de auteurs wel een tweetal concrete protocolvoorstellen gedaan.

De auteurs

In het artikel staat over de auteurs geen *financial disclosure* vermeld. Dr. George Delgado, de eerste auteur, is verbonden aan *Abortion Pill Rescue*, een programma van *Heartbeat International*, een pro-life organisatie die zich wereldwijd inzet tegen abortus²². Daarnaast is hij de oprichter en president van *The Steno Institute*, een non-profitorganisatie die zich richt op pro-life onderzoek, zoals abortuspilremming²³.

TOT SLOT

Een observationele studie als die van Delgado et al.¹⁰ heeft in de regel minder wetenschappelijke bewijskracht tegenover gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken zoals in opzet het onderzoek van Creinin et al.⁴. Desondanks geeft het wel richting. In hoeverre is het behalen van grote bewijskracht ethisch verantwoord mogelijk? Het gaat immers om ongebooren leven. Puur wetenschappelijk bekeken is er meer onderzoek nodig. Maar wat nu, anno 2022? Wat zou u een vrouw aanraden, die na inname van mifepriston het leven van haar ongebooren kind wil redden? ✓

²² Heartbeat International. [Internet] Beschikbaar via: <https://www.heartbeatinternational.org/> [pagina bezocht op 7-2-2022]

²³ Steno Institute. [Internet] Beschikbaar via: <https://stenoinstitute.org/> [pagina bezocht op 7-2-2022]

²⁴ Er is hulp. Abortuspil genomen en spijt? [Internet] Beschikbaar via: www.erishulp.nl [pagina bezocht op 2-2-2022]

²⁵ De Stentor. Baby Dana was nooit geboren als moeder Zeinab (36) haar abortus met omstreden 'spijtpil' niet had afgebroken. Maart 2021 [Internet] Beschikbaar via: <https://www.destentor.nl/urk/baby-dana-was-nooit-geboren-als-moeder-zeinab-36-haar-abortus-met-omstreden-spijtpil-niet-had-afgebroken-br~a955d337/> [pagina bezocht op 2-2-2022]



NIENKE DE HAAN

Graag stel ik me voor, als het nieuwe gezicht achter de mailtjes van CMF. Ik ben Nienke, student Communicatie aan de Christelijke Hogeschool Ede. Sinds oktober 2021 ben ik de nieuwe secretariaal medewerker van CMF. In plaats van een verhaal over hoe ik CMF leerde kennen, heb ik vier leuke weetjes over mezelf.

Secretariaal medewerker

Allereerst houd ik van dansen en zingen. Dit doe ik dan ook zo'n vijf uur per week – de zangmomenten onder de douche niet meegerekend. Daarnaast ben ik helemaal weg van Disneyfilms, van *The Lion King* tot *Frozen*. Ik heb ze (bijna) allemaal gezien. Een ander grappig weetje is dat ik altijd twee verschillende sokken draag, want ik ben graag net even anders en het maakt op deze manier niet uit als je een sok verliest in de was. Als laatste heb ik een grote pluk lichtgrijs haar. Die zit er al sinds mijn geboorte, dus het is geen teken van ouderdom. Zo heeft u iets meer beeld bij de persoon achter de mailtjes. ✓