

File ID 503714  
Filename Nederlandse samenvatting

---

SOURCE (OR PART OF THE FOLLOWING SOURCE):

Type Dissertation  
Title Pessaries for the prevention of preterm birth in multiple pregnancies  
Author S.M.S. Liem  
Faculty Faculty of Medicine  
Year 2013  
Pages 183  
ISBN 9789053357361

FULL BIBLIOGRAPHIC DETAILS:

<http://dare.uva.nl/record/459591>

---

*Copyright*

*It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use.*

---

## Nederlandse samenvatting

In de Westerse wereld is vroeggeboorte een belangrijke risicofactor voor perinatale morbiditeit en mortaliteit. Vroeggeboorte eist niet alleen intensieve medische zorg van de pasgeborene in de eerste periode na de geboorte, maar is ook geassocieerd met een hoger risico op mortaliteit, evenals handicaps en ontwikkelingsstoornissen later in het leven. Vrouwen met een meerlingzwangerschap hebben een verhoogd risico op vroeggeboorte.

Interventies om vroeggeboorte te reduceren in deze vrouwen zijn tot dusver niet succesvol.

Daarom blijft het reduceren van vroeggeboorte een belangrijke uitdaging in de huidige moderne verloskundige zorg.

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht en beschrijving van de doelstellingen van dit proefschrift.

### Deel 1 Vroeggeboorte

In **hoofdstuk 2** presenteren we een systematische review en meta-analyse betreffende de etnische verschillen in het risico op vroeggeboorte. We hebben 45 studies over het verband tussen maternale etniciteit en het risico op vroeggeboorte geïdentificeerd. Hiervan beschrijven 41 studies een significante positieve associatie tussen tenminste één etnische groep en het risico op vroeggeboorte. Donkere vrouwen van Afrikaanse afkomst blijken een significant verhoogd (spreiding van de gecorrigeerde OR's 0,6-2,8; gepoolde OR 2.0 (95% BI 1.8-2.2)) risico op vroeggeboorte in vergelijking met blanke vrouwen te hebben. Voor Aziatische en Spaanse vrouwen was er geen significante associatie. De gevonden verschillen blijken niet te kunnen worden verklaard met de algemeen erkende confounders. Ondanks de heterogeniteit van de geïncludeerde studies in het definiëren van etniciteit en het omgaan met confounders, zijn etnische verschillen in het risico op vroeggeboorte duidelijk aanwezig. Deze resultaten vragen om aanvullend onderzoek naar de causale paden van deze verschillen en naar preventieve maatregelen om de incidentie van vroeggeboorte te verminderen. Daarnaast dient toekomstig prospectief onderzoek zich ook richten op etnische groepen buiten de Verenigde Staten.

In **hoofdstuk 3** presenteren we de resultaten van een systematische review en bivariate meta-analyse naar de testeigenschappen van cervixlengte meting ter voorspelling van vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen met een meerlingzwangerschap. Er werden vijf studies gevonden die over 226 vrouwen rapporteerden. Er was grote variatie in de definitie van vroeggeboorte en afkapwaarde voor de cervixlengte. Een studie onderzocht bevalling binnen zeven dagen, met een sensitiviteit van 1.0 (95% BI: 0.83-1.0) en specificiteit van 0.31 (95% BI 0.2-0.43) voor een cervixlengte afkapwaarde van 25 mm. Gewogen sensitiviteit en specificiteit voor vroeggeboorte voor 37 weken was respectievelijk 0.76 en 0.37 voor een cervixlengte van 30 mm. Voor vroeggeboorte onder 34 weken kon geen gewogen schatting worden berekend aangezien slechts 2 studies met grote heterogeniteit hierover rapporteerden. Concluderend is er beperkt bewijs voor de accuratesse van de cervixlengte meting ter voorspelling van vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen met een tweelingzwangerschap, vooral in de belangrijkste uitkomst, dat wil zeggen bevallen binnen 7 dagen.

## Deel 2 Pessaria voor de preventie van vroeggeboorte

In **hoofdstuk 4** worden de resultaten van een systematische review over de effectiviteit van het cervicale pessarium om vroeggeboorte te voorkomen gepresenteerd.

Er werden zes cohort studies en vier gerandomiseerde gecontroleerde trials (RCT) geïncludeerd. Een RCT met 380 vrouwen toonde een lager risico op vroeggeboorte voor 34 weken (RR 0.24; 95% BI 0.13-0.43) in de pessarium groep, terwijl een andere RCT met 108 vrouwen dit positieve effect niet vond (RR 1.73; 95% BI 0.43-6.88). Twee oudere quasi gerandomiseerde studies en cohort studies tonen mogelijk ook een positief effect van het pessarium om vroeggeboorte te voorkomen. Tot dusver lijken de beschikbare gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies een positief effect van het pessarium te tonen. Echter, er zijn meer gerandomiseerde klinische studies nodig alvorens het pessarium daadwerkelijk kan worden gebruikt in de klinische praktijk.

In **hoofdstuk 5** worden de resultaten van de multi-centrum gerandomiseerde trial (ProTWIN) naar de effectiviteit van een pessarium om vroeggeboorte in vrouwen met een meerlingzwangerschap te voorkomen gepresenteerd.

In totaal werden 813 vrouwen gerandomiseerd tussen een pessarium (403 vrouwen) en controle groep (410 vrouwen). Er waren 53 (14%) vrouwen in de pessarium groep en 55 (14%) in de controle groep met tenminste 1 kind met een slechte perinatale uitkomst (RR 0.98; 95% BI 0.69-1.4). De secundaire uitkomsten waren niet verschillend tussen beide groepen. In de vooraf gespecificeerde subgroep van vrouwen met een cervixlengte < 25<sup>ste</sup> percentiel (<38 mm gemeten tussen 16-22 wkn) was de amenorroeduur bij bevalling significant langer in de pessarium groep (36<sup>+3</sup> weken in de pessarium groep versus 35<sup>+0</sup> weken in de controle groep (HR 0.49, 95% BI 0.32-0.77)). In deze subgroep hadden 9 (12%) vrouwen in de pessarium groep en 16 (29%) in de controle groep tenminste 1 kind met een slechte perinatale uitkomst (RR 0.40; 95% BI 0.19-0.83). Daarnaast was er ook een significante reductie in het aantal vroeggeboortes voor 32 weken (14% versus 29%, RR 0.49; 95% BI 0.24-0.97) en voor 28 weken (4% versus 16%, RR 0.23; 95% CI 0.06-0.87). Analyse op kindniveau toonde 16 (10%) kinderen in de pessarium groep en 27 (24%) kinderen in de controle groep met de slechte perinatale uitkomst (RR 0.42, 95% CI 0.19-0.91).

Concluderend is het profylactisch gebruik van een pessarium niet effectief in de preventie van vroeggeboorte en perinatale mortaliteit en morbiditeit in ongeselecteerde vrouwen met een meerlingzwangerschap. Echter, in vrouwen met een meerlingzwangerschap en een cervixlengte onder 38 mm is behandeling met een pessarium wel effectief in de reductie van slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte.

In **hoofdstuk 6** werd het optimale behandel effect van het pessarium bij vrouwen met een meerlingzwangerschap door middel van een per protocol analyse onderzocht. Vrouwen bij wie het pessarium vóór de 36<sup>e</sup> week van de zwangerschap werd verwijderd en niet binnen 7 dagen bevielen werden geëxcludeerd uit verdere analyses. In 23 (6%) van de 403 vrouwen gerandomiseerd naar de

pessarium groep werd het pessarium nooit geplaatst, terwijl bij 47 (12%) vrouwen het pessarium werd verwijderd zonder dat ze daarna direct bevielen. De per protocol analyse toont dat slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte <32 weken zwangerschap in het pessarium groep minder vaak voorkomt in vergelijking met de intention-to-treat analyse (RR 0.86; 95% BI 0.59-1.3 en RR 0.75; 95% CI 0.49-1.1 respectievelijk). Voor vrouwen met een cervixlengte (CL) <38 mm werd het statistisch significante effect alleen maar groter met de per protocol analyse (slechte perinatale uitkomst RR 0.32, 95% CI 0.13-0.78, vroeggeboorte <32 weken zwangerschap RR 0.41, 95% CI 0.20-0.87). De Cox regressie volgens de per protocol analyse toonde dat de tijd tot bevallen langer was in de pessarium groep vergeleken met de controle groep (hele groep: HR 0.68; 95% CI 0.55-0.82 en CL <38 mm: HR 0.35; CI 0.22-0.57). Deze resultaten geven aan dat het potentiële voordeel van het pessarium in de preventie van vroeggeboorte nog groter is indien het pessarium consequent wordt toegepast in vrouwen met een CL onder 38 mm.

In **hoofdstuk 7** de resultaten van de economische analyse over het gebruik van het pessarium om vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap te voorkomen. De gemiddelde kosten in de pessarium groep (401 vrouwen) waren €21884 tegenover €22030 in de controle groep (407 vrouwen), met een gemiddeld verschil van -€146 (95% BI €-5648 tot €4718). In de vooraf gespecificeerde subgroep van vrouwen met een CL <38 mm waren de gemiddelde kosten in de pessarium groep (78 vrouwen) € 25142 tegenover € 30577 in de controle groep (55 vrouwen) (verschil van -€5436 (95% BI € -11001 tot €1456). Deze studie toont aan dat in ongeselecteerde vrouwen met een meerlingzwangerschap behandeling met het pessarium vergelijkbare kosten als bij vrouwen zonder behandeling genereert. Echter, een behandeling met een pessarium bij vrouwen met een cervixlengte <38 mm resulteert in betere perinatale uitkomst en lagere kosten.

### Deel 3 Modus partus

In **hoofdstuk 8** werd de invloed van de lengte van het twin-to-twin delivery interval op de neonatale uitkomst van het tweede kind onderzocht. Een langere duur van het twin-to-twin interval werd gecorreleerd met een daling van de arteriële pH (verschil 0,04 (95% CI, -0,05 tot -0,03, p-waarde <0.0001)) op de getransformeerde natuurlijke log-schaal. Tweede tweelingen geboren 15 minuten na de eerste tweeling hadden vaker een arteriële pH <7,10 (15-30 min: OR 5.1 (95% BI 2.4-11) en > 30 min: OR 6.1 (95% BI 2.8-13)). Na 30 minuten waren er significant meer lage Apgar-scores en NICU opnames (OR 3.0; 95% BI 1.3-6.9 en OR 3.1; 95% BI 1.4-69, respectievelijk). Verder waren er meer vaginale kunstverlossingen en keizersneden voor de tweede tweeling vergeleken met spontane bevallingen wanneer het interval langer dan 15 minuten was. Het risico op neonatale acidose, lage Apgar scores en NICU opname neemt toe wanneer het twin-to-twin interval meer dan 15 minuten duurt. Deze resultaten rechtvaardigen verdere evaluatie in de vorm van gerandomiseerde studies naar het voeren van een actief beleid van de geboorte van de tweede tweeling.