

Dreigende vroeggeboorte

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

IN SAMENWERKING MET

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandsche Internisten Vereeniging

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 DREIGENDE VROEGGEBOORTE

© 2011 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Postbus 20075

3502 LB UTRECHT

Tel. 030-2823 812

E-mail: kwaliteit@nvog.nl

Website: <http://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

Prof. dr. B.W. Mol, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam (voorzitter)

Dr. F.A.B.A. Schuerman, kinderarts, Flevoziekenhuis, Almere

Dr. R.A. van Lingen, kinderarts, Isala-Klinieken, Zwolle

Dr. A.H.L.C. van Kaam, kinderarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. P.H. Dijk, kinderarts, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Mw. dr. L.M. Kortbeek, medisch microbioloog, RIVM, Bilthoven

Dr. B.J.H. van den Born, internist, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Dr. G.D. Mantel, gynaecoloog, Isala-Klinieken, Zwolle

Dr. J.J.H.M. Erwich, gynaecoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. H. Wolf, gynaecoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog, Orde van Medisch Specialisten, Utrecht

Mw. drs. M.M. Wiegerinck, arts-onderzoeker en richtlijnondersteuner, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Utrecht

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN

Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire klinische richtlijn ‘Spontane dreigende vroeggeboorte’. Deze richtlijn is tot stand gekomen door middel van de methode van de evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO). In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

Aanbeveling voor gebruik van antibiotica

Preventieve behandeling met antibiotica zowel bij vrouwen met PPRM als vrouwen met dreigende vroeggeboorte met staande vliezen is niet geïndiceerd, tenzij er GBS-dragerschap bekend is of tekenen van infectie aanwezig zijn. (Verwijzing naar richtlijn GBS)

Aanbevelingen voor gebruik van corticosteroïden

Wanneer de zwangerschapsduur > 23+5 weken is en het einde van de zwangerschap voor 34 weken binnen 2-10 dagen verwacht wordt, dient antenataal een kuur corticosteroïden gegeven te worden om perinatale complicaties (zoals neonatale sterfte, RDS en intraventriculaire bloedingen) te voorkomen.

Wanneer bij een amenorroeduur tussen 23+5 en 32+0 weken sprake is van

- gebroken vliezen, ongeacht of er sprake is van weeënactiviteit.
- symptomen van dreigende vroeggeboorte en een cervixlengte korter dan 15 mm of
- meer dan 3 cm ontsluiting

behoort patiënte overgeplaatst te worden naar een perinatologisch centrum (tenzij het baringsproces te ver gevorderd is).

Het dilemma van herhaalde kuren corticosteroïden zou voorkomen kunnen worden door het zorgvuldig plannen van de 1e kuur.

Een antenatale kuur van twee giften corticosteroïden kan eenmalig herhaald worden als er zich voor de 33ste zwangerschapsweek een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet, mits de eerste

kuur gegeven werd voor de 30^e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de 2 kuren in ieder geval 14 dagen is.

Behandeling met routinematig herhaalde giften corticosteroïden ter bevordering van de foetale longrijping wordt afgeraden.

Aanbevelingen voor gebruik van tocolytica

Bij een spontane dreigende vroeggeboorte < 34+0 weken waarbij de bevalling binnen 2-10 dagen verwacht wordt, is tocolyse geïndiceerd voor het laten inwerken van de corticosteroïden en/of het overplaatsen van de patiënte naar een perinatologisch centrum (dit laatste is in de regel tot 32 weken).

Onderhoudsbehandeling met tocolyse is niet geïndiceerd.

Bij de keuze voor een tocolyticum zijn nifedipine en atosiban gelijkwaardig. Op basis van het bijwerkingenprofiel heeft atosiban mogelijk een lichte voorkeur bij gecompliceerde zwangerschappen

Aanbevelingen voor diagnostiek: kweken

Bij dreigende vroeggeboorte wordt geadviseerd diagnostiek naar GBS-dragerschap uit te voeren.

De werkgroep adviseert zwangeren met een dreigende vroeggeboorte en GBS-dragerschap alleen profylactisch te behandelen met penicilline (en geen breedspectrumantibiotica) indien zij evident in partu zijn.

Preventieve toediening van antibiotica langer dan 24 uur wordt afgeraden.

De werkgroep is van mening dat preventieve antibiotica bij dreigende vroeggeboorte in principe alleen geïndiceerd zijn bij vrouwen met tekenen van intra-uteriene infectie of bij GBS-dragerschap.

Aanbeveling voor magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind

Gezien het neuroprotectieve effect op het kind wordt magnesiumsulfaat bij vrouwen met een spontane dreigende vroeggeboorte vóór 32 weken geadviseerd.

Aanbevelingen voor counselen neonatale prognose

De werkgroep is van mening dat in geval van dreigende vroeggeboorte toekomstige ouders eenduidig

en zorgvuldig geïnformeerd behoren te worden over de prognose van het kind en dat deze counseling wordt toegespitst op de betreffende ouders.

De werkgroep heeft het volgende advies betreffende counseling:

- Bij een zwangerschapsduur < 32 weken en/of geschat gewicht < 1200 g wordt de counseling verricht door de kinderarts-neonatoloog bij voorkeur gezamenlijk met gynaecoloog-perinatoloog.
- Indien tussen 32 en 35 weken wordt de counseling in onderling overleg verricht door óf kinderarts of gynaecoloog.
- Boven de 35 weken wordt de counseling in principe verricht door de gynaecoloog, tenzij door bijkomende problematiek kindergeneeskundige expertise nodig wordt geacht.

De werkgroep is van mening dat de counseling behoort te worden verricht zodra duidelijk is dat een vroeggeboorte waarschijnlijk is. Beide ouders behoren hierbij betrokken te worden en er behoort voldoende tijd uitgetrokken te worden om de informatie begrijpelijk te maken. In acute situaties kan informatieverstrekking beperkt worden tot hoofdpunten.

De werkgroep is van mening dat het van belang is om in de regio afspraken te maken over informatievoorziening aan ouders door de verschillende zorgverleners in geval van een dreigende vroeggeboorte.

INHOUD

SAMENVATTING VAN DE AANBEVELINGEN	4
HOOFDSTUK 1 Algemene inleiding.....	9
Aanleiding voor het maken van de richtlijn	9
Probleemomschrijving en afbakening	9
Definitie en doelstelling van de richtlijn	10
Samenstelling werkgroep	10
Richtlijngebruikers	11
Werkwijze werkgroep.....	11
Patiëntenparticipatie	11
Methode richtlijnontwikkeling	12
Implementatie	14
Juridische betekenis van richtlijnen.....	14
Herziening	15
HOOFDSTUK 2 Achtergrond en definities.....	16
HOOFDSTUK 3 Antibiotica en dreigende vroeggeboorte.....	18
Is er een indicatie voor het toedienen van antibiotica bij dreigende vroeggeboorte?	18
3.1 Wat zijn de voor- en nadelen van antibiotica voor een pasgeborene in relatie tot de amenorroeduur?.....	18
3.2 Wat zijn de nadelen van antibiotica voor moeder?	22
HOOFDSTUK 4 Corticosteroïden bij dreigende spontane vroeggeboorte	26
4.1 Wat is de kans dat de zwangere tussen 2 en 10 dagen bevalt als sprake is van: symptomen van dreigende vroeggeboorte, cervixlengte verkorting, of een positieve fibronectinetest?	26
4.2 Wat zijn de voor- en nadelen van het toedienen van corticosteroïden bij dreigende vroeggeboorte (24-34 weken)?.....	31
4.3 Wat zijn de voor- en nadelen van het toedienen van herhaalde kuren corticosteroïden bij dreigende vroeggeboorte (24-34 weken)?.....	32
4.4 Wat is de kans dat de pasgeborene na 14 dagen alsnog corticosteroïden nodig heeft?.....	35
HOOFDSTUK 5 Tocolyse.....	41
5.1 Reduceert 48 uur behandelen met tocolytica (om de werking van corticosteroïden te optimaliseren) van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?	42
5.2 β-adrenerge receptoragonisten	44

5.3	Calciumantagonist (nifedipine).....	46
5.4	Oxytocinereceptorantagonist (atosiban)	48
5.5	Prostaglandinesynthetaseremmer (indometacine)	50
5.6	Magnesiumsulfaat	51
5.7	Stikstofmonoxidedonoren (nitraten)	52
HOOFDSTUK 6 Diagnostiek en preventie rond groep B-streptokokken en vroeggeboorte 62		
6.1	Wat is de prevalentie van GBS-dragerschap bij dreigende vroeggeboorte?	63
6.2	Wat is de voorspellende waarde van maternale positieve GBS-kweken bij dreigende vroeggeboorte voor neonatale uitkomst?	64
6.3	Wat is de effectiviteit van behandeling met antibiotica van GBS-gekoloniseerde vrouwen bij dreigende vroeggeboorte?	65
HOOFDSTUK 7 Magnesiumsulfaat op foetale indicatie (neuroprotectie) bij dreigende vroeggeboorte 74		
7.1	Wat is bekend over gunstige effecten van behandeling met magnesiumsulfaat op het kind, bij dreigende vroeggeboorte?	74
HOOFDSTUK 8 Counselen van de neonatale prognose 80		
8.1	Welke informatie dient te worden verstrekt aan ouders?	80
8.2	Op welk moment dient die informatie verstrekt te worden?	80
8.3	Door wie dient de informatie verstrekt te worden?	80
Bijlage 1 Figuren en tabellen 90		
Bijlage 2 Verslag patiëntenfocusgroep ‘Dreigende vroeggeboorte’ 91		
Bijlage 3 Evidencetabellen 95		
Bijlage 4 Belangenverklaring..... 126		
Formulier belangenverklaring..... 127		

HOOFDSTUK 1 Algemene inleiding

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Spontane vroeggeboorte is een omvangrijke complicatie binnen de obstetrie. Het is niet alleen de belangrijkste oorzaak van perinatale sterfte in Nederland, maar ook van complicaties op de lange termijn van het kind.

Multidisciplinaire zorgverlening

In de tweede lijn wordt de zorg voor moeder en kind van de gynaecoloog en de kinderarts aangevuld door onder andere de arts-medisch microbioloog en de internist. De zorg voor moeder en kind is bij spontane vroeggeboorte veelal gedetailleerd uitgewerkt in monodisciplinaire richtlijnen gemaakt door de afzonderlijke beroepsgroepen. Een voorbeeld van een dergelijk document is de NVOG-richtlijn dreigende vroeggeboorte. Ook de neonatologie kent binnen de NVK monodisciplinaire richtlijnen zoals die over actieve levensbeëindiging bij pasgeborenen, reanimatie, hyperbilirubinemie, therapie neonatale convulsies en beslissingen rond het levenseinde in de neonatologie. Zowel de artsen-microbiologen als de internisten hebben geen specifieke richtlijnen op het gebied van zwangerschap en vroeggeboorte.

Bij monodisciplinaire richtlijnen vindt vaak pas laat in het ontwikkelproces (of in het geheel niet) wederzijdse toetsing plaats van de inhoud van de richtlijn. De afgelopen jaren blijkt dat dergelijke toetsing in een laat stadium niet optimaal is. Vaak is een richtlijn al gevormd door keuzes die vroegtijdig in het proces van richtlijnontwikkeling gemaakt zijn en blijkt het moeilijk om in een laat stadium in dat proces in te breken. Implicaties voor de samenwerking kunnen door deze aanpak niet goed verwerkt worden in de richtlijn. Dit terwijl de zorg rond veel onderwerpen inherent multidisciplinair is, zoals weeënremming, behandeling van infectie en het geven van corticosteroiden aan de moeder bij dreigende vroeggeboorte. Om het zorgproces van zwangere vrouwen met een door vroeggeboorte gecompliceerde zwangerschap te optimaliseren is een multidisciplinaire aanpak, met als doel een uniform beleid van belang.

Probleemomschrijving en afbakening

Omdat dreigende vroeggeboorte een van de meest omvangrijke complicatie is in de obstetrie, achtte de NVOG het noodzakelijk hierover multidisciplinaire afspraken te maken voor de dagelijkse praktijkvoering. Gezien de omvang van de problematiek rondom dreigende vroeggeboorte werd door de werkgroep besloten de richtlijn af te bakenen tot de belangrijkste knelpunten op dit gebied, en de mogelijkheid te bieden om deze later als bouwstenen te integreren in nog te ontwikkelen richtlijnen

door de eigen vereniging(en). Het nu volgende document bevat derhalve de systematische uitwerking en bediscussiëring van de belangrijkste multidisciplinaire knelpunten rondom dreigende vroeggeboorte.

Delen van deze richtlijn komen overeen met de gelijktijdig ontwikkelde richtlijn Hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap (www.nvog.nl). Er is voor gekozen deze opverlap te laten bestaan om de zelfstandige leesbaarheid van de documenten te bevorderen.

Definitie en doelstelling van de richtlijn

Een richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In de conclusies wordt aangegeven wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen zijn gericht op het expliciteren van optimaal medisch handelen en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en overwegingen van de werkgroep.

Aan richtlijnen worden steeds meer eisen gesteld; ze moeten wetenschappelijk onderbouwd, transparant en bruikbaar zijn in de praktijk. Er is bij voorkeur inbreng door patiënten (patiëntenperspectief). Daarnaast is het belangrijk dat de beroepsgroepen die in de praktijk met de richtlijn werken, betrokken zijn bij de ontwikkeling en de richtlijn ook breed dragen (autoriseren). Deze richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de zorg van zwangere vrouwen met een dreigende vroeggeboorte.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de diagnostiek en behandeling van vroeggeboorte te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep). Aangezien dezelfde werkgroep betrokken was bij de uitwerking van de multidisciplinaire aanbevelingen voor de richtlijn 'Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap', was bij dit project ook vertegenwoordiging van de interne geneeskunde aanwezig.

De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep.

Belangenverstrengeling

Geen van de werkgroepleden hebben belangen aan te geven. De originele belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de NVOG. De inhoud van de conclusies en aanbevelingen uit deze

(concept)richtlijn werd onafhankelijk opgesteld van en niet beoordeeld door de financier van deze richtlijn, de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Richtlijngebruikers

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van de richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep. Tot de beroepsgroepen die geen zitting hadden in de werkgroep maar wel beoogd gebruikers zijn van deze richtlijn behoren o.a. klinisch verloskundigen.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende 1 jaar aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De richtlijnondersteuner en werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Zij gingen hierbij uit van bestaande richtlijnen. Vervolgens schreven de richtlijnondersteuner en werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De conceptteksten werden aan de betrokken verenigingen aangeboden voor commentaar. De uiteindelijke aangepaste teksten vormen samen de hier voorliggende richtlijn.

Patiëntenparticipatie

Voor de ontwikkeling van een kwalitatief goede richtlijn is de input van patiënten nodig. Een behandeling moet immers voldoen aan de wensen en eisen van patiënten en zorgverleners. Patiënten kunnen zorgverleners die een richtlijn ontwikkelen helpen om te begrijpen hoe het is om met een ziekte of aandoening te leven of om er mee geconfronteerd te worden. Op deze manier kan bij het ontwikkelen van een richtlijn beter rekening gehouden worden met de betekenis van verschillende vormen van diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten. Het in kaart brengen van de behoeften, wensen en ervaringen van patiënten met de behandeling biedt tevens de gelegenheid om de knelpunten in kaart te brengen. Wat zou er volgens patiënten beter kunnen? Een patiënt doorloopt het hele zorgtraject, een behandelaar ziet vaak slechts het stukje behandeling waarin hij zich heeft gespecialiseerd. Het is dus heel zinvol om voor verbetering van de kwaliteit van de behandeling ook knelpunten vanuit patiëntenperspectief in kaart te brengen. Bij deze richtlijn is er in de beginfase van de richtlijnontwikkeling een knelpuntenanalyse door middel van een groepsinterview met een

patiëntengroep (focusgroep) van vrouwen met een doorgemaakte dreigende vroeggeboorte gedaan. Een verslag van de focusgroep bijeenkomst is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn geadresseerd in de richtlijn. Niet alle genoemde knelpunten waren direct van toepassing op deze richtlijn, derhalve wordt verwezen naar het focusgroep verslag voor het totale overzicht (zie bijlagen 1). De hier voorliggende conceptrichtlijn is voor commentaar voorgelegd aan deelnemers van het focusgroep gesprek.

Methode richtlijnontwikkeling

Deze (concept)richtlijn is opgesteld aan de hand van het ‘Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation’ (AGREE)-instrument (www.agreecollaboration.org). Dit instrument is een breed (internationaal) geaccepteerd instrument voor de beoordeling van de kwaliteit van richtlijnen.

Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen (<http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUMsearch: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>) en naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch. Indien deze van goede kwaliteit werden geacht (AGREE-methode voor richtlijnen) werd besloten een nieuwe zoekopdracht uit te voeren vanaf de in de studie genoemde einddatum van de zoekopdracht. Er werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases PubMed of Medline en Embase (1966-2010). Tevens werd er aanvullend handmatig gezocht naar studies aan de hand van 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.

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 gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is de indeling gebruikt, zoals weergegeven in tabel 1.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje ‘Samenvatting literatuur’ alsmede in de evidencetabellen (zie bijlage 3). 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 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

Bewijsniveau	Interventieonderzoek	Onderzoek naar diagnostische accuratesse	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
A1	Systematische review/meta-analyse van ten minste 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 grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ 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		

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 (<i>Het is aangetoond dat...</i>)
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>)

Formuleren van aanbevelingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog 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

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en 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. Aangezien de gemaakte aanbevelingen niet in een op zichzelf staande richtlijn zullen worden aangeboden, maar geïntegreerd in de nog te ontwikkelen richtlijn ‘Vroeggeboorte’, zal implementatie van deze aanbevelingen afhangen van de implementatie van de nog te maken richtlijnen. Wel zal een samenvatting van het in dit project gemaakte document worden gepubliceerd in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* of het *Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie en Gynaecologie*. Bovendien zal het document te downloaden zijn via de website van de Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie (www.nvog.nl).

De bestaande NVOG indicatoren op het gebied van zorg tijdens de zwangerschap blijven van kracht en zijn niet verder aangevuld (zie website www.nvog.nl).

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen aan de aanbevelingen voldoen in het streven kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg te verlenen. 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, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het verstandig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

Herziening

Uiterlijk in 2014 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante nieuwe ontwikkelingen.

Literatuur

National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension in pregnancy the management of hypertensive disorders during pregnancy.

Schutte JM, Schuitemaker NW, van RJ, Steegers EA. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. BJOG 2008 May;115(6):732-6.

HOOFDSTUK 2 **Achtergrond en definities**

Vroeggeboorte

Spontane vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van neonatale mortaliteit en morbiditeit in Nederland (Iams 1998). In Nederland bevallen jaarlijks 12.000 zwangeren voor 37 weken, waarvan 1500 door spontane vroeggeboorte voor 32 weken. Daarmee is spontane vroeggeboorte in Nederland de belangrijkste oorzaak van neonatale mortaliteit en morbiditeit, en daaruit vloeiende neurologische schade.

Bij spontane vroeggeboorte speelt infectie een doorslaggevende rol. Een arts-microbioloog speelt daarom, naast de gynaecoloog en kinderarts, een essentiële rol in het behandelteam van de zwangere met dreigende vroeggeboorte. Hierbij gaat het enerzijds om de acute situatie (gebroken vliezen, verdenking infectie), maar ook om de recidief kans na een eerdere vroeggeboorte (bacteriële vaginose).

Patiëntenpopulatie

In principe gelden de richtlijnen voor alle eenlingzwangerschappen die gecompliceerd werden door een spontane (dreigende) vroeggeboorte.

Definities

Vroeggeboorte: geboorte voor 37 weken amenorroeduur

- Late prematuriteit: 34 tot 36 weken
- Matige prematuriteit: 32 tot 34 weken
- Vroege prematuriteit: 28 tot 32 weken
- Extreme prematuriteit: 24 tot 28 weken
- (Termijnbepaling volgens regels van de werkgroep ultrageluid NVOG)

Afkortingen

AD	amenorroeduur
BI	betrouwbaarheidsinterval
BPD	bronchopulmonale dysplasie

CCS	corticosteroïden
IVH	intraventriculaire hemorrhagie
NEC	necrotiserende enterocolitis
NNT	<i>number needed to treat</i>
PDA	patente ductus arteriosus
PROM	<i>prelabour rupture of membranes</i>
PPROM	<i>preterm prelabour rupture of membranes</i>
PTL	<i>preterm labour</i>
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RDS	<i>respiratory distress syndrome</i>
RR	relatief risico
SC	sectio caesarea
SPL	<i>spontaneous preterm labour</i>

Literatuur

Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology 2000 May;40(2):139-55.

Iams J. Prevention of preterm birth. N Engl J Med 1998 Jan 1;338(1):54-6.

Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap. Richtlijnen NVOG 2005. Available from: URL: http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75

Schutte JM, Schuitemaker NW, van RJ, Steegers EA. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. BJOG 2008 May;115(6):732-6.

HOOFDSTUK 3 Antibiotica en dreigende vroeggeboorte

Uitgangsvragen:

Is er een indicatie voor het toedienen van antibiotica bij dreigende vroeggeboorte?

- 3.1 Wat zijn de voor- en nadelen van antibiotica voor een pasgeborene in relatie tot de amenorroe duur?
- 3.2 Wat zijn de nadelen van antibiotica voor moeder?

Inleiding

Vroeggeboorte is geassocieerd met neonatale mortaliteit en morbiditeit. Observationele studies suggereren dat een aanzienlijk deel van de spontane vroeggeboorten gerelateerd is aan subklinische infecties (Romero 2001). In geval van een dreigende vroeggeboorte zou behandeling met antibiotica mogelijk aan vroeggeboorte of aan infectie gerelateerde complicaties kunnen reduceren. In dit hoofdstuk wordt besproken of en zo ja, wanneer, behandeling met antibiotica geïndiceerd is bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte (met of zonder gebroken vliezen). Bovendien worden de gunstige en ongunstige effecten op het kind beschreven, evenals bijwerkingen voor de moeder. Voor beantwoording van deze vraag werd gebruikgemaakt van nationale (NVOG 2004) en internationale richtlijnen uit de Verenigde Staten (ACOG 2003) en het Verenigd Koninkrijk (RCOG 2006). Bovendien werd gezocht in PubMed en de Cochrane Library.

Samenvatting van de literatuur

3.1 Wat zijn de voor- en nadelen van antibiotica voor een pasgeborene in relatie tot de amenorroe duur?

In een meta-analyse (21 studies; 12.223 bevallingen) onderzocht men of preventieve toediening van antibiotica de zwangerschapsduur verlengt en neonatale morbiditeit verlaagt in geval van preterm prematuur gebroken vliezen (PPROM) en dreigende vroeggeboorte (PTL) bij 34 weken amenorroe duur of minder (Hutzel 2008). Geïnccludeerd werden RCT's die antibiotische therapie vergeleken met placebo. De primaire uitkomstmaat was de (latentie)tijd tot aan de bevalling. Secundaire uitkomstmaten met betrekking op het kind waren mortaliteit, infectie, neurologische afwijkingen, respiratoire aandoeningen en neonatale opvang(duur). De omvangrijkste studie die in de meta-analyse werd opgenomen, is de ORACLE-studie (Kenyon 2001 ORACLE-I, Kenyon 2001 ORACLE-II) (n = 9896), waarin de evaluatie plaatsvond van behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur 375 mg en/of erytromycine 250 mg bij vrouwen die zich presenteren met preterm

gebroken vliezen (PROM) in de ORACLE-I-studie, of met spontane dreigende vroeggeboorte met intacte vliezen in de ORACLE-II-studie.

Duur van de zwangerschap

Preventieve behandeling met antibiotica ging samen met een verlenging van de zwangerschap bij vrouwen met PPRM (5 studies, N = 4535; gewogen gemiddelde 0,33 (0,17-0,50), $p < 0,01$), maar niet bij vrouwen met PTL (6 studies, N = 6204; gewogen gemiddelde 0,21 (-1,36-1,78), $p = 0,79$) (Hutzel 2008).

Neonatale uitkomsten

In de PPRM-groep was een significante reductie van klinische neonatale infectie en een trend richting een vermindering van het aantal gevallen van bewezen sepsis (OR 0,81 (0,65-1,01)) en van intraventriculaire bloedingen (alle gradaties) (OR 0,78 (0,61-1,00)). Overige diagnoses (RDS, BPD, NEC), perinatale sterfte en neonatale opnameduur waren niet significant verschillend. In de PTL-groep werd een significante reductie van klinische neonatale infectie gezien, maar andere neonatale uitkomsten waren niet beïnvloed door antenatale antibioticabehandeling (zie tabel 3.1 en 3.2).

Tabel 3.1 Resultaten op secundaire uitkomstmaten bij antibioticabehandeling bij vrouwen met PPRM; gegevens uit de meta-analyse van Hutzel et al 2008

Outcome	Studies (n)	Treatment (n)	Control (n)	Outcome (OR/WMD [95%CI])	P value
Chorioamnionitis					
Clinical	7	103/520	149/551	OR: 0.66 (0.49-0.88)	< .01
Histological	3	44/109	63/122	OR: 0.62 (0.36-1.05)	.08
Infant outcomes					
Death	9	187/3633	96/1637	OR: 0.94 (0.72-1.22)	.64
RDS/HMD	10	870/3668	485/1677	OR: 0.89 (0.78-1.02)	.10
O ₂ at 36 wks	3	239/3411	129/1398	OR: 0.90 (0.71-1.14)	.37 ^a
IVH (all)	9	173/3627	144/1636	OR: 0.78 (0.61-1.00)	.05
IVH (III/IV)	3	110/3414	66/1408	OR: 0.76 (0.55-1.05)	.10
PVL	1	79/3081	26/1055	OR: 1.04 (0.66-1.63)	.86
Culture-positive infection	5	253/3498	142/1495	OR: 0.81 (0.65-1.01)	.06
Clinically diagnosed infection	9	81/589	116/625	OR: 0.71 (0.52-0.97)	.03
NEC	8	96/3597	62/1596	OR: 0.93 (0.66-1.30)	.66
Length of NICU stay	5	3252	1213	WMD: -0.46 (-2.31 to 1.38)	.62

Tabel 3.2 Resultaten op secundaire uitkomstmaten bij antibioticabehandeling bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte en staande vliezen; gegevens uit de meta-analyse van Hutzal et al 2008

Outcome	Studies (n)	Treatment (n)	Control (n)	Outcome (OR/WMD [95%CI])	P value
Chorioamnionitis					
Clinical	5	8/309	17/307	OR: 0.48 (0.21-1.09)	.08
Histological	2	20/84	35/71	OR: 0.23 (0.10-0.53)	< .01 ^a
Infant outcomes					
Death	9	114/4782	46/1904	OR: 0.98 (0.69-1.39)	.91
RDS/HMD	8	428/4690	186/1821	OR: 0.95 (0.79-1.14)	.56
O ₂ at 36 wks	1	95/4314	27/1446	OR: 1.18 (0.77-1.82)	.44
O ₂ at 28 d	1	131/4314	46/1146	OR: 0.95 (0.68-1.34)	.78
IVH (all)	6	54/4639	29/1777	OR: 0.75 (0.47-1.20)	.23
IVH (III/IV)	2	50/4447	21/1590	OR: 0.83 (0.49-1.38)	.47
PVL	1	58/4314	14/1446	OR: 1.39 (0.78-2.51)	.27
Culture-positive infection	2	87/4447	33/1590	OR: 0.93 (0.62-1.41)	.75
Clinically diagnosed infection	9	29/506	59/498	OR: 0.43 (0.27-0.68)	< .01 ^a
NEC	5	35/4592	16/1728	OR: 0.99 (0.54-1.82)	.97
Length of NICU stay	4	4428	1557	WMD: -2.50 (-3.03 to -1.97)	< .01 ^a

- RDS = respiratory distress syndrome; HMD = hyaline membrane disease; IVH = intraventriculaire hemorrhagie; IVH (III/IV) = IVH graad III of IV; PVL = periventriculaire leukomalacie; NEC = necrotiserende enterocolitis.

- Uitkomsten gerapporteerd in oddsratio's (OR) en een gewogen gemiddelde verschil (weighted mean difference/WMD) en een 95%-betrouwbaarheidsinterval.

^aSignificante heterogeniteit tussen studies.

Conclusie

Wanneer alleen gekeken wordt naar de kortetermijnuitkomsten van preventieve behandeling met antibiotica bij vrouwen met PPROM voor 34 weken AD, is te concluderen dat dit beleid de zwangerschapsduur verlengt, de neonatale infectieuze morbiditeit verlaagt en mogelijk de kans op hersenbloeding vermindert. Voor vrouwen met dreigende vroeggeboorte met staande vliezen en een amenorroeduur van 34 weken of minder geeft preventieve behandeling met antibiotica geen vermindering van de neonatale morbiditeit.

Langetermijnuitkomsten

De ORACLE Children's Study (Kenyon 2008) verrichte follow-uponderzoek bij de kinderen van moeders met PROM uit de ORACLE-I-studie (n = 4809) en van moeders met spontane vroeggeboorte uit de ORACLE-I-studie (Kenyon 2008) (n = 4266) op de leeftijd van 7 jaar.

Voor deze follow-up werden vragenlijsten voor de ouders gebruikt, inclusief gevalideerde meetinstrumenten om afwijkingen/handicaps en gedrag te meten (disability and behaviour). De prevalentie van een aantal specifieke medische aandoeningen werd bepaald, namelijk van cerebrale parese, epilepsie, respiratoire aandoeningen (waaronder astma), diabetes, opname in een ziekenhuis in het laatste jaar, en andere aandoeningen die door ouders werden benoemd. Nationale

standaardtestuitslagen werden verzameld om de schoolopleiding te bepalen (*Key Stage 1*) voor kinderen in Engeland.

Van de ORACLE-I-studie (PPROM) waren er 3298 (75%) kinderen die in aanmerking kwamen voor de langdurige follow-up. Er werd geen verschil gevonden in de proportie kinderen met een functionele beperking na antenatale toediening van erytromycine (met of zonder amoxicilline-clavulaanzuur), in vergelijking tot kinderen van moeders die geen erytromycine kregen (38,3% vs 40,4%; OR 0,91; 95%-BI 0,79-1,05) of na antenatale behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur (met of zonder erytromycine) in vergelijking tot moeders die geen amoxicilline-clavulaanzuur kregen (40,6% vs 38,1%; OR 1,11; 0,96-1,28). Geen van de antibiotica had een significant effect op gedragsstoornissen, specifieke medische aandoeningen, of lees-, schrijf- en rekenniveau (Kenyon 2008).

Van de ORACLE-II-studie (spontane dreigende vroeggeboorte met staande vliezen) waren er 3196 (71%) kinderen die in aanmerking kwamen voor de langdurige follow-up. Over het algemeen had een grotere proportie van de kinderen van wie de moeder erytromycine had gekregen (met of zonder amoxicilline-clavulaanzuur), een functionele beperking dan kinderen van wie de moeder geen erytromycinebehandeling had gehad (658 (42,3%) van de 1554 kinderen vs 574 (38,3%) van de 1498; OR 1,18; 95%-BI 1,02-1,37). Behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur (met of zonder erytromycine) had geen effect op de proportie kinderen met een functionele beperking, vergeleken met geen amoxicilline-clavulaanzuur (624 (40,7%) van de 1523 vs 608 (40,0%) van de 1520; 1,03; 0,89-1,19). Er werd voor beide antibiotica geen effect gezien op het aantal sterfgevallen, andere medische aandoeningen, gedragspatronen of leerresultaten. Echter, meer kinderen van wie de moeder erytromycine of amoxicilline-clavulaanzuur hadden gekregen, kregen cerebrale parese, dan kinderen van wie de moeder geen erytromycine of amoxicilline-clavulaanzuur hadden gehad (erytromycine: 3,3% vs 1,7%; amoxicilline-clavulaanzuur: 3,2% vs 1,9%). Het *number needed to harm* met erytromycine was 64 (95%-BI 37-209) en met amoxicilline-clavulaanzuur 79 (42-591) (Kenyon 2008).

Concluderend blijkt het preventief antenataal antibiotisch behandelen van vrouwen met PPRM geen effect te hebben op de gezondheid (functionele beperkingen, gedragsstoornissen, specifieke medische aandoeningen, of lees-, schrijf- en rekenniveau) van kinderen op een leeftijd van 7 jaar. Het positieve effect (verlengde zwangerschapsduur en verminderde neonatale morbiditeit) dat rondom en kort na de geboorte waargenomen werd bij kinderen van wie de moeder met antibiotica behandeld was bij PPRM, is niet meer waarneembaar op de leeftijd van 7 jaar. Kennelijk is de geringe zwangerschapsduurverlenging die waargenomen wordt bij gebruik van antibiotica, niet van voordeel voor de latere ontwikkeling van het kind en wordt een mogelijk voordeel hiervan wellicht tenietgedaan

door nadelen, zoals meer resistentie van bacteriën of persisteren van foetale infectie bij solitair behandelen van de moeder.

Bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte en staande vliezen hangt het behandelen met erytromycine samen met een toename van functionele beperkingen bij kinderen van 7 jaar oud. Het risico op cerebrale parese was in deze studie toegenomen bij beide soorten antibiotica, hoewel het absolute risico van deze aandoening laag was.

3.2 Wat zijn de nadelen van antibiotica voor moeder?

De bekende nadelen van antibioticagebruik gelden ook voor zwangeren en moeders. Allergische reacties treden op in circa 0,7-4,0% van alle behandelingen met penicillinen, waarbij de meest voorkomende uiting maculopapulaire huiduitslag is (CDC richtlijn 2010). De geschatte incidentie van anafylactische reactie op penicilline varieert van 4 per 10.000 tot 4 per 100.000 behandelden (CDC richtlijn 2010). Ook verstoring van de darmflora en *Clostridium difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) zijn complicaties die kunnen optreden.

Conclusies

Niveau 1	Behandeling met antibiotica bij vrouwen met PPROM en een amenorroeduur van 34 weken of minder zonder tekenen van infectie, heeft een gunstig effect op de kortetermijntkomsten (verlengde zwangerschapsduur en verminderde neonatale morbiditeit), maar op de lange termijn is geen voordeel aantoonbaar. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Hutzel 2008)</i>
Niveau 1	Van behandeling met antibiotica bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte en staande vliezen zonder tekenen van infectie is voor de kortetermijntkomsten geen effect aangetoond op de neonatale morbiditeit en mortaliteit, terwijl voor de lange termijn een toename van de kans op cerebrale parese is gerapporteerd. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Hutzel 2008); A2 voor langetermijneffecten (Kenyon 2008)</i>

Overwegingen

Er zijn aanwijzingen dat subklinische infectie een rol speelt bij vroeggeboorte en preterm breken van de vliezen (Berkovitz 1993, Dombroski 1990, Guzik 1985, Heddleston 1993, Naeye 1980).

Toediening van antibiotica bij tekenen van vroeggeboorte of preterm breken van de vliezen lijkt dan ook een rationele therapie. Bij preterm breken van de vliezen zonder ontstaan van uteruscontracties (PPROM) bleek een langere latente periode bij toediening van antibiotica. Tot aan bekend worden van de resultaten van de ORACLE I (preterm gebroken vliezen) en ORACLE II (vroeggeboorte) waren de neonatale effecten onduidelijk. De primaire uitkomstmaat van de ORACLE-studies was een combinatie van perinatale sterfte, chronische longziekte (BPD) en/of cerebrale afwijkingen (IVH, PVL). De ORACLE I toonde een niet statistisch significante reductie van de primaire neonatale uitkomstmaat bij toediening van erytromycine in vergelijking met placebo. Indien alleen eenlingen beoordeeld werden, was dit verschil wel statistisch significant. Geen van de andere groepen (erytromycine + amoxicilline-clavulaanzuur of amoxicilline-clavulaanzuur) toonden dit effect. De ORACLE II liet geen verbetering van de primaire neonatale uitkomstmaat zien. De hypothese van de onderzoeksgroep was dat de waargenomen effecten ook een verbetering van de langetermijnuitkomst zou laten zien. Deze hypothese kon niet bevestigd worden. Bij follow-up van de kinderen in de ORACLE I op 7-jarige leeftijd bleek geen verschil in functioneren, gedrag en ontwikkeling tussen de randomisatiegroepen. In de ORACLE II (vroeggeboorte met staande vliezen) bleek een nadelig effect van antibiotica te bestaan. Cerebrale parese kwam vaker voor bij kinderen van moeders die erytromycine of amoxicilline-clavulaanzuur hadden gekregen dan kinderen uit de placebogroep (erytromycine: 53 (3,3%) van 1611 vs 27 (1,7%) van 1562, OR 1,93; 1,21-3,09; combinatie amoxicilline-clavulaanzuur en/of erytromycine: 50 (3,2%) of 1587 vs 30 (1,9%) of 1586; 1,69; 1,07-2,67). Het 'number needed to harm' met erytromycine was 64 (95%-BI 37–209) en met amoxicilline-clavulaanzuur 79 (95%-BI 42–591). Verdere meta-analyses over dit onderwerp hebben weinig relevantie aangezien deze meta-analyses vrijwel geheel gevuld worden met in de ORACLE-studies geïnccludeerde patiënten.

Op basis van deze gegevens kan geconcludeerd worden dat het toedienen van antibiotica alleen vanwege preterm gebroken vliezen geen verbetering van de uitkomst voor het kind geeft en dat dit bij vroeggeboorte met staande vliezen zelfs nadelig kan zijn. Toediening van antibiotica op deze indicaties wordt derhalve ontraden.

Aanbevelingen

Preventieve behandeling met antibiotica zowel bij vrouwen met PPRM als vrouwen met dreigende vroeggeboorte met staande vliezen is niet geïndiceerd, tenzij er GBS-dragerschap bekend is of tekenen van infectie aanwezig zijn. (Verwijzing naar richtlijn GBS)

Literatuur

- ACOG practice bulletin. 2003 guideline Management of preterm labor. Number 43, May 2003. Int J Gynaecol Obstet 2003 Jul;82(1):127-35.
- CDC guidelines (Centers for Disease Control and Prevention). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Morbidity and Mortality Weekly Report; November 19, 2010 / Vol. 59 / No. RR-10. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>.
- Berkovitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. Epidemiol rev 1993;15:414-43.
- Dombroski RA, Woodard DS, Harper MJ, Gibbs RS. A rabbit model for bacteria-induced preterm pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol 1990 Dec;163(6 Pt 1):1938-43.
- Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. Obstet Gynecol 1985 Jan;65(1):11-6.
- Heddleston L, McDuffie RS, Jr., Gibbs RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy: intervention with indomethacin and delayed ampicillin-sulbactam therapy. Am J Obstet Gynecol 1993 Sep;169(3):708-12.
- Hutzel CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash JV, Winsor S, Taylor DJ, et al. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2008 Dec;199(6):620-8.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001 Mar 31;357(9261):989-94.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001 Mar 31;357(9261):979-88.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. Lancet 2008 Oct 11;372(9646):1310-8.

- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008 Oct 11;372(9646):1319-27.
- Naeye RL, Peters EC. Causes and consequences of premature rupture of fetal membranes. *Lancet* 1980 Jan 26;1(8161):192-4.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Dreigende vroeggeboorte. NVOG richtlijn 2010.
- RCOG guideline (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Preterm prelabour rupture of membranes. Guideline No. 44: November 2006. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT44PretermPrelabourRupture2006.pdf> (geraadpleegd augustus 2010)
- Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001 Jul;15 Suppl 2:41-56.

HOOFDSTUK 4 Corticosteroïden bij dreigende spontane vroeggeboorte

- 4.1 Wat is de kans dat een zwangere vrouw met een AD < 34 weken tussen 2 en 10 dagen gaat bevallen als sprake is van: symptomen van dreigende vroeggeboorte (PPROM, contractiliteit van de uterus, vaginaal bloedverlies), cervixlengte verkorting, of een positieve fibronectinetest?
- 4.2 Wat zijn de voor- en nadelen van het toedienen van corticosteroïden bij dreigende vroeggeboorte (24-34 weken)?
- 4.3 Wat zijn de voor- en nadelen van het toedienen van herhaalde kuren corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte (24-34 weken)?
 - a. routinematig herhaalde kuren
 - b. een eenmalig herhaalde gerichte kuur
- 4.4 Wat is de kans dat de pasgeborene na 14 dagen alsnog corticosteroïden nodig heeft?

Inleiding

Behandeling met corticosteroïden bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte voor 34 weken amenorroeduur is effectief in het reduceren van neonatale complicaties, zoals neonatale sterfte, RDS, intraventriculaire bloeding, necrotiserende enterocolitis, respiratoire ondersteuning, opname op de intensive care en systemische infecties in de eerste 48 uur van leven (zie hoofdstuk 4) (Roberts 2009). Het is derhalve van belang om de vrouwen te identificeren die binnen 7 tot 10 dagen na presentatie met dreigende vroeggeboorte ook daadwerkelijk zullen bevallen.

Voor deze vraag is gezocht in PubMed en de Cochrane Library; bovendien werd gebruikgemaakt van de recent ontwikkelde multidisciplinaire richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ (NVOG & NVK 2010).

De lezer wordt er op geattendeerd dat dit hoofdstuk in grote mate overeenkomt met het hoofdstuk “Antenatale corticosteroïden bij hypertensieve aandoeningen” van de multidisciplinair opgestelde richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (www.nvog.nl).

Samenvatting van de literatuur

- 4.1 Wat is de kans dat de zwangere tussen 2 en 10 dagen bevalt als sprake is van: symptomen van dreigende vroeggeboorte (PPROM, contractiliteit van de uterus, vaginaal bloedverlies), cervixlengte verkorting, of een positieve fibronectinetest?**

Symptomen van dreigende vroeggeboorte

a. PPROM (preterm prelabour rupture of membranes)

De meerderheid van de vrouwen die zich preterm melden met gebroken vliezen bevalt binnen 7 dagen na het breken van de vliezen (Aziz 2008; Pasquier 2008). In een cohort vrouwen met PPROM voor 37 weken amenorroeduur beviel 67,5% (1189/1762) binnen 7 dagen en bijna 40% (717/1799) binnen 48 uur na het breken van de vliezen (Kenyon 2003).

b. Contractiliteit van de uterus

Diverse onderzoeken wijzen uit dat contracties op zichzelf een matige voorspeller zijn voor vroeggeboorte (Iams 2003). In de literatuur wordt beschreven dat ongeveer 50-60% van de vrouwen die zich melden met preterm contracties aterm bevalt, hoewel de onderbouwing hiervoor onduidelijk is (Goldenberg 2008; Most 2008; Sanchez-Ramos 2009).

Wel werd één systematische review gevonden over de voorspellende waarde van cervixlengtemeting bij vrouwen die zich presenteren met dreigende vroeggeboorte, waarin tevens beschreven wordt dat in die studies waarin vrouwen met preterm contractiliteit voor 34 weken amenorroeduur geïnccludeerd waren, 12,6% (uitersten 8,4-31,0%) van deze vrouwen binnen 1 week bevallen was. Er was echter niet uit af te leiden hoeveel van deze vrouwen een verkorte cervix hadden, wat de gemiddelde amenorroeduur was en hoe de precieze definitie van preterm contractiliteit luidde (Sotiriadis 2010).

In het algemeen dient opgemerkt te worden dat het ontbreekt aan een goede definitie voor contractiliteit van de uterus en voor dreigende vroeggeboorte, waardoor het geven van een betrouwbaar antwoord ernstig bemoeilijkt wordt. Dit wordt versterkt doordat vele studies het gebruik van tocolyse niet of niet goed vermelden.

Concluderend blijkt de aanwezigheid van contracties op zich een matige voorspeller van vroeggeboorte en over de kans om binnen 7 dagen na presentatie te bevallen is geen betrouwbare uitspraak te doen, maar dit lijkt klinisch ook weinig relevant.

c. Vaginaal bloedverlies (met onbekende oorzaak)

Hoewel de relatie tussen vaginaal bloedverlies (met en zonder bekende oorzaak) en het verhoogde risico op vroeggeboorte in de literatuur is aangetoond, blijkt er weinig informatie beschikbaar over het aantal vrouwen dat binnen 7 dagen bevalt na presentatie met vaginaal bloedverlies (met onbekende oorzaak) en contracties (Chan 1999; Watson 1982).

Een systematische review werd niet gevonden. Wel was er één prospectieve studie naar de voorspellende factoren van vroeggeboorte binnen 48 uur tot 7 dagen na presentatie met dreigende vroeggeboorte voor 35 weken amenorroeduur. Vaginaal bloedverlies bleek een onafhankelijke voorspeller voor vroeggeboorte binnen 7 dagen na presentatie bij vrouwen die zich meldden met

pijnlijke contracties bij een amenorroeduur van 24-33^{6/7} week (OR 19 (95%-BI 3,9-97) (Tsoi 2005). Een belangrijke beperking van dit onderzoek is dat de oorzaak van vaginaal bloedverlies niet gespecificeerd is, waardoor het niet bekend is of ook vrouwen met bijvoorbeeld een abruptio placentae in deze groep meegenomen zijn. Bovendien betrof het hier een secundaire uitkomstmaat waardoor het onderzoek voor deze vraagstelling mogelijk onvoldoende power heeft.

Samenvattend lijkt er sprake van een verhoogd risico op vroeggeboorte binnen 7 dagen bij vrouwen die zich presenteren met contracties (al of niet mild) en vaginaal bloedverlies e.c.i. ten opzichte van vrouwen met contracties zonder vaginaal bloedverlies.

d. *Afwijkende transvaginale cervixlengtemeting*

Ook voor de voorspellende waarde van de cervixlengtemeting bij de evaluatie van vrouwen met dreigende vroeggeboorte geldt dat deze enkel van belang is als er ook klinische consequenties zijn. Er werd één cochrane review (van 5 RCT's) gevonden die de vraag behandelde of kennis van de cervixlengte kan bijdragen aan het verminderen van het aantal vroeggeboorten (Berghella 2009). In de geïnccludeerde RCT's werden patiënten in twee groepen gerandomiseerd, namelijk een groep waarin de zorgverlener de uitslag van de cervixlengtemeting wel wist, en een groep waarin de zorgverlener deze uitslag niet te weten kreeg. De review toont dat het weten van de uitslag van de cervixlengtemeting samenhang met een niet significante afname van vroeggeboorte voor 37 weken (22,3% versus 34,7% respectievelijk; RR 0,59; 95%-BI 0,26-1,32). Het aantal vrouwen met vroeggeboorte voor 28 en 34 weken was in beide groepen gelijk. Ook bij deze trials (evenals bij fibronectine) werd geen standaardbeleid gevoerd bij de verschillende cervixlengte-uitslagen, waardoor het verschil in behandeling in de twee groepen niet duidelijk is. Bovendien is ook in deze review de invloed van tocolyse niet uit de studies te achterhalen.

Er werd vervolgens gezocht naar systematische reviews over de voorspellende waarde van cervixlengtemeting op vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen met als uitkomstmaat de kans om binnen 7 dagen na presentatie bevallen te zijn. De recentste systematische review is een meta-analyse van Sotiriadis uit 2010 (28 studies) waarin werd gekeken naar verschillende afkapwaarden van de cervixlengte. De auteurs concludeerden dat een cervixlengte < 15 mm (6 studies, 1781 vrouwen) een aanzienlijk deel van de vrouwen voorspelt bij wie vroeggeboorte binnen zeven dagen optreedt (LR+ 5,7 (95%-BI 3,8-8,7) LR- 0,5 (95%-BI 0,3-0,8), zie figuur 2 en 3) (Sotiriadis 2010).

Ook voor de volgende afkapwaarden van de cervixlengte werd een analyse verricht met als uitkomstmaat vroeggeboorte binnen 7 dagen na meting: een cervixlengte < 20 mm (4 studies, likelihoodratio van een positieve testuitslag (LR+) 3,7 (2,8-5,1); likelihoodratio van een negatieve testuitslag (LR-) 0,3 (0,2-0,7)), < 25 mm (4 studies, LR+ 2,8 (2,2-3,6); LR- 0,3(0,2-0,5)) en < 30 mm (1 studie, LR+ 1,6 (1,4-1,8) LR- 0,15 (0,04-0,6)). Deze laatste studie (met afkapwaarde 30 mm) was

een prospectieve diagnostische studie waarin 395 vrouwen waren geïncludeerd die waren opgenomen wegens preterme contracties (30 seconden, 4 per 30 minuten, geverifieerd met tocometrie). Het risico op een partus prematurus bij een cervixlengte > 30 mm was uitermate laag (negatief voorspellende waarde van 99% (95-100) (Schmitz 2008).

De belangrijkste beperking van de meta-analyse is de behoorlijke mate van heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken. Redenen hiervoor zouden logischerwijs kunnen zijn het verschil in inclusiecriteria en een niet eenduidige definitie van preterme contracties. Er werd ook gekeken naar het verschil in uitvoering van cervixlengtemeting, maar alle studies leken eenzelfde goede methode toe te passen, hoewel de vaardigheid van de uitvoerend persoon niet gekwantificeerd kon worden. Mogelijk werden methodologische gebreken niet of onvoldoende gerapporteerd in enkele studies.

Samenvattend identificeert een cervixlengte < 15 mm bij symptomatische vrouwen een aanzienlijk deel (70% bij AD < 34 weken) van de vrouwen bij wie vroeggeboorte binnen 7 dagen na presentatie zal optreden, terwijl een cervixlengte > 30 mm dit zo goed als uitsluit. Bij vrouwen met een cervixlengte tussen 15 en 30 mm is nog onduidelijk of hun risico op bevallen binnen 1 week dermate laag is dat behandeling met corticosteroiden en tocolyse achterwege gelaten kan worden en is klinisch inzicht van de behandelaar extra van belang.

e. *Fibronectinetest*

De voorspellende waarde van de fibronectinetest bij de evaluatie van vrouwen met dreigende vroeggeboorte is enkel van belang als er ook klinische consequenties zijn. Mogelijk kan de fibronectinetest van waarde zijn bij besluitvorming over intra-uteriene overplaatsing. Daarnaast is een belangrijke klinische consequentie de afname van het aantal vroeggeboorten. Er werd één cochrane review (van 5 RCT's) gevonden die de vraagstelling behandelde of kennis van de uitslag van een fibronectinetest kan bijdragen aan het verminderen van het aantal vroeggeboorten. In de geïncludeerde RCT's werden patiënten in twee groepen gerandomiseerd, namelijk een groep waarin de zorgverlener de uitslag van de fibronectinetest wel wist, en een groep waarin de zorgverlener deze uitslag niet te weten kreeg. In de eerste groep bleek sprake van een significante afname van vroeggeboorte voor 37 weken (RR 0,5 (95%-BI 0,3-0,9)), echter dit gold niet voor vroeggeboorte voor 34 weken (RR 1,0 (95%-BI 0,4-2,5)) (Berghella 2008). Opgemerkt dient te worden dat bij deze trials geen standaard beleid werd gekoppeld aan de uitslagen van de fibronectinetest waardoor het verschil in behandeling in de twee groepen niet duidelijk is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat enkel de negatief voorspellende waarde van fibronectine klinisch relevant is en zo overbehandeling kan voorkomen, waardoor een afname van het aantal vroeggeboorten (de hier gekozen uitkomstmaat) niet plausibel is. Extra beperkingen zijn dat vroeggeboorte in geen enkel van deze studies de primaire

uitkomstmaat is, en dat het gebruik en daarmee de invloed van tocolyse niet uit de studies te achterhalen is.

Over de predictieve waarde van de fibronectinetest voor vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen zijn in het jaar 2009 twee systematische reviews verschenen (Honest 2009; Sanchez-Ramos 2009). De meta-analyse van Sanchez-Ramos en collegae includeerde tot 2008 in totaal 32 prospectieve cohortstudies ($n = 5355$). De populatie bestond uit vrouwen met een amenorroeduur van < 37 weken bij wie in verband met dreigende vroeggeboorte een fibronectinetest werd gedaan. De auteurs concluderen dat fibronectinebepaling een matige voorspeller is voor vroeggeboorte binnen 7 dagen na het testen ($LR+ 4,20$ (95%-BI 3,53-4,99) en $LR- 0,29$ (95%-BI 0,22-0,38)). Het betreft echter wel heterogene groepen waardoor het de vraag is of de resultaten van de studies gepoold hadden mogen worden. Opvallend is bovendien dat de regressieanalyse toont dat de test-accuracy beïnvloed wordt door de prevalentie van het aantal patiënten dat binnen 7 dagen bevalt.

In het doelmatigheidsonderzoek van Honest en collegae uit 2009 is ook een systematische review naar fibronectinemetings opgenomen, waarin tot 2005 18 studies geïnccludeerd werden. De resultaten komen overeen met de meta-analyse van Sanchez-Ramos ($LR+ 4,12$ (95%-BI 3,40-4,98) en $LR- 0,36$ (95%-BI 0,28-0,47)).

Er is nog één relevante diagnostische studie verschenen na de inclusiedatum van beide systematische reviews, namelijk een prospectief cohortonderzoek van Wilms en collegae, uitgevoerd bij 108 vrouwen in Nederland. Deze studie heeft, evenals een aantal eerder gepubliceerde studies (Diaz 2009, Gomez 2005, Schmitz 2008), als belangrijkste bevinding een hoge negatief voorspellende waarde (98%, bij een positief voorspellende waarde van 27%, een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 60%), wat suggereert dat de test mogelijk patiënten met een zeer lage kans op vroeggeboorte (op korte termijn) zou kunnen identificeren (Wilms 2009).

Zonder kennis over de behandelconsequenties is er ondanks de veelbelovende toepassing van fibronectinemetings om patiënten met laag risico op vroeggeboorte te identificeren, onvoldoende bewijs om de fibronectinebepaling routinematig toe te passen en hier beleidsconsequenties aan te verbinden. Het is ook niet duidelijk of de fibronectinetest naast cervixlengtemeting aanvullende klinische waarde heeft. In Nederland loopt momenteel de zogenaamde APOSTEL I-studie die de waarde van de fibronectinebepaling bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte onderzoekt (Vis 2009).

4.2 Wat zijn de voor- en nadelen van het toedienen van corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte (24-34 weken)?

Een cochrane review (3885 vrouwen en 4269 kinderen) onderzocht het effect van corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte op foetale morbiditeit en mortaliteit en op maternale morbiditeit en mortaliteit (Roberts 2009). Behandeling met antenatale corticosteroiden hing samen met een reductie in neonatale sterfte (RR 0,69; 95%-BI 0,58-0,81, 18 studies, 3956 kinderen), RDS (RR 0,66; 95%-BI 0,59-0,73; 21 studies, 4038 kinderen), intraventriculaire bloeding (RR 0,54; 95%-BI 0,43-0,69; 13 studies, 2872 kinderen), necrotiserende enterocolitis (RR 0,46; 95%-BI 0,29-0,74; 8 studies, 1675 kinderen), respiratoire ondersteuning (RR 0,69, 95%-BI 0,53-0,90, 4 studies, 569 kinderen), opname op de intensive care (RR 0,80; 95%-BI 0,65-0,99, 2 studies, 277 kinderen) en systemische infecties in de eerste 48 uur na de geboorte (RR 0,56; 95%-BI 0,38-0,85, 5 studies, 1319 kinderen) (Roberts 2009).

Belangrijke resultaten cochrane review corticosteroiden	Aantal studies	Aantal kinderen	RR	95%-BI
Neonatale sterfte	18	3956	0,69	0,58-0,81
Foetale sterfte	13	3627	0,98	0,73-1,30
RDS	21	4038	0,66	0,59-0,73
Chronische longziekten	6	818	0,86	0,61-1,22
Intraventriculaire bloeding	13	2872	0,54	0,43-0,69
Necrotiserende enterocolitis	8	1675	0,46	0,29-0,74
Respiratoire ondersteuning	4	569	0,69	0,53-0,90
Opname op IC	2	277	0,80	0,65-0,99
Systemische infectie in eerste 48 uur na de geboorte	5	1319	0,59	0,38-0,85

Ook werden langetermijn effecten onderzocht. Er werden geen statistisch significante verschillen gezien in sterfte op kinderleeftijd (RR 0,68, 95% BI 0,6-1,7; vier studies, 1010 kinderen) of neurologische ontwikkelingsachterstand (RR 0,64, 95%BI 0,14-2,98; één studie, 82 kinderen). Ook wanneer gekeken werd naar kans op sterfte op de volwassenleeftijd werd geen significant verschil aangetoond in personen die antenataal blootgesteld waren aan corticosteroiden in verband met dreigende vroeggeboorte en zij die dat geen corticosteroidbehandeling hadden gehad (RR 1,00, 95% BI 0,56-1,81; één studie, 988 volwassenen). Er waren geen gegevens beschikbaar over het risico op neurologische ontwikkelingsachterstand op de volwassen leeftijd.

Voor het effect van corticosteroiden beneden een zwangerschapsduur van 26^{0/7} weken wordt verwezen naar de richtlijn ‘perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ (NVOG & NVK 2010).

4.3 Wat zijn de voor- en nadelen van het toedienen van herhaalde kuren corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte (24-34 weken)?

Behalve naar een eenmalige kuur corticosteroiden is ook onderzoek gedaan naar herhaalde kuren. In onderstaande tekst zal hier verder op in worden gegaan. Er wordt onderscheid gemaakt tussen routinematig herhaalde kuren (bijvoorbeeld om de 14 dagen) en eenmalig herhaalde gerichte kuur (oftewel *rescuekuur*), waarbij alleen op indicatie (bij opnieuw een episode van dreigende vroeggeboorte) een enkele extra kuur gegeven wordt. Onder een kuur corticosteroiden worden 2 giften verstaan, die 24 uur na elkaar gegeven worden.

a. Routinematig herhaalde kuren

In een cochrane review (5 studies, meer dan 2000 vrouwen) onderzocht men het effect en de veiligheid van routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroiden bij vrouwen met een AD van 23-33 weken die minimaal 7 dagen eerder een eerste kuur kregen in verband met dreigende vroeggeboorte en bij wie opnieuw sprake was van dreigende vroeggeboorte, in vergelijking tot vrouwen die geen tweede kuur ontvingen (Crowther 2007).

Behandeling met routinematig herhaalde kuren van corticosteroiden hing samen met een afname van de prevalentie (RR 0,82; 95%-BI 0,72-0,93, vier studies, 2155 kinderen) en ernst van neonatale longaandoeningen (RR 0,60; 95%-BI 0,48-0,75, drie studies, 2139 kinderen) en ernstige morbiditeit van het kind (RR 0,79; 95%-BI 0,67-0,93, vier studies, 2157 kinderen). Het gemiddelde geboortegewicht was niet significant verschillend in beide groepen (*weighted mean difference* (WMD) -62,07 g; 95%-BI -129,10-4,96, vier studies, 2273 kinderen), hoewel in een studie het behandelen met herhaalde dosis van corticosteroiden geassocieerd was met een afname in geboortegewicht-Z-score (WMD) -0,13; 95%-BI -0,26-0,00, 1 studie, 1144 kinderen) en twee studies met een toegenomen risico op laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur (small for gestational age at birth (RR 1,63; 95%-BI 1,12-2,37, twee studies, 602 kinderen). Er werd geen significant verschil gezien voor een van de andere primaire uitkomstmaten (waaronder metingen van respiratoire morbiditeit, foetale en neonatale mortaliteit, periventriculaire bloeding, periventriculaire leukomalacie en maternale infectieuze morbiditeit. Behandeling met routinematig herhaalde kuren corticosteroiden was geassocieerd met een significant toegenomen risico op sectio caesarea (RR 1,11; 95%-BI 1,01-1,22, vier studies, 1523 vrouwen). Er werd geen subgroepanalyse gedaan specifiek voor vrouwen met een hypertensieve aandoening (Crowther 2007).

Er werden nog 2 relevante RCT's geïdentificeerd die na de inclusiedatum van de cochrane studie gepubliceerd werden. Eén van deze studies rapporteerde nadelige neonatale effecten bij herhaalde kuren corticosteroiden (Murphy 2008) en de ander rapporteerde mogelijke nadelige

langetermijneffecten (Wapner 2007). De eerste is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin werd onderzocht of meerdere kuren van antenataal toegediende corticosteroïden het risico op neonatale morbiditeit en mortaliteit reduceren, zonder dat het nadelige effecten zoals groeivertraging heeft. Vrouwen met een AD van 25 tot 32 weken ($n = 1858$) die nog niet bevallen waren na de eerste kuur corticosteroïden 14-21 dagen eerder, en nog steeds een hoog risico liepen op vroeggeboorte, werden gerandomiseerd naar meerdere kuren antenatale corticosteroïden ($n = 937$) of placebo ($n = 921$), elke 14 dagen tot aan een zwangerschapsduur van 33 weken of geboorte. Neonatale morbiditeit en mortaliteit was niet significant verschillend voor neonaten die blootgesteld waren aan multiële doses corticosteroïden versus de placebogroep (150 (12,9%) vs 143 (12,5%)). De kinderen in de interventiegroep hadden een lager geboortegewicht dan de kinderen in de placebogroep (2216 g vs 2330 g, $p = 0,0026$), en waren kleiner (44,5 cm vs 45,4 cm; $p < 0,001$), en hadden een kleinere hoofdomtrek (31,1 cm vs 31,7 cm; $p < 0,001$). “Ook werden lange termijn effecten onderzocht. Er werden geen statistisch significante verschillen gezien in sterfte op kinderleeftijd (RR 0.68, 95% BI 0,6-1,7; vier studies, 1010 kinderen). De enige studie die neurologische ontwikkelingsachterstand op kinderleeftijd onderzocht ($n=82$) vond hiervoor geen significant verschil in beide groepen (RR 0.64, 95%BI 0,14-2,98) Ook wanneer gekeken werd naar kans op sterfte op de volwassen leeftijd werd geen significant verschil aangetoond in personen die antenataal blootgesteld waren aan corticosteroïden in verband met dreigende vroeggeboorte en zij die dat geen corticosteroïdenhandeling hadden gehad (RR 1.00, 95% BI 0,56-1,81; één studie, 988 volwassenen). Er waren geen gegevens beschikbaar over het risico op neurologische ontwikkelingsachterstand op de volwassen leeftijd (Aszatalos 2010).

Concluderend toont dit onderzoek dat het routinematig (elke 14 dagen) herhalen van antenatale corticosteroïden bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte de neonatale uitkomsten niet verbetert (Murphy 2008). Hoewel direct na de geboorte een lager geboortegewicht, kleinere lengte en kleinere hoofdomtrek gemeten wordt bij de kinderen die antenataal met herhaalde kuren corticosteroïden behandeld zijn, zijn deze verschillen op de leeftijd van 2 jaar niet meer aangetoond. Studies tonen op deze leeftijd ook geen verschil in sterfte of neurologische ontwikkeling tussen beide groepen kinderen, waarbij moet worden opgemerkt dat de neurologische ontwikkeling slechts in een kleine populatie onderzocht is (Aszatalos 2010). Over de lange termijn effecten na de leeftijd van 2 jaar is niets bekend.

In de tweede studie (Wapner 2007) onderzocht men de langetermijnresultaten van kinderen uit een gerandomiseerde studie die enkele en routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroïden vergeleken. Vrouwen met een zwangerschapsduur van 23 tot 31 weken die 7 dagen na een eerste corticosteroïdkuur nog niet bevallen waren, werden gerandomiseerd naar een wekelijkse kuur betamethason (12 mg i.m. een keer herhaald na 24 uur), of een identieke placebo. Kinderen die na

deze behandeling geboren werden, werden onderzocht toen zij tussen 2 en 3 jaar oud waren (gecorrigeerde leeftijd). In totaal waren 556 kinderen beschikbaar voor follow-uponderzoek; 486 kinderen (87,4%) ondergingen een lichamelijk onderzoek en 465 (83,6%) een Bayley-scoretest. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen beide groepen in Bayley-resultaten of antropometrische onderzoeken. Zes kinderen (2,9% van alle zwangerschappen) in de groep met routinematig herhaalde corticosteroïden hadden een cerebrale parese in vergelijking tot één kind (0,5%) in de placebogroep (RR 5,7; 95%-BI 0,7-46,7; $p = 0,12$). Hoewel het verschil tussen beide groepen niet significant verschillend was, is het hogere aantal gevallen van cerebrale parese onder kinderen met routinematig herhaalde kuren corticosteroïden reden voor aanvullend wetenschappelijk onderzoek (Wapner 2007).

b. Eenmaal herhaalde gerichte kuur corticosteroïden

Behalve studies over routinematig herhaalde kuren van antenatale corticosteroïden zijn er ook studies die specifiek kijken naar het geven van één gerichte ‘*rescue*’-kuur (bestaande uit 2 giften gegeven met een interval van 24 uur). Deze wordt gegeven als na de eerste kuur corticosteroïden de vroeggeboorte niet heeft doorgezet, maar patiënte vervolgens opnieuw symptomatisch wordt en vroeggeboorte dreigt. Er werden drie studies gevonden.

De eerste studie (Garite 2009) betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentertrial. Geïnccludeerd werden vrouwen die minimaal 14 dagen eerder een enkele behandeling met betamethason hadden ondergaan voor 30 weken AD, bij wie opnieuw vermoeden bestond van een dreigende vroeggeboorte in de aankomende week. Patiënten ($n = 437$) werden gerandomiseerd om één gerichte herhaalde kuur betamethason (2 giften van 12 mg, 24 uur na elkaar) te ontvangen of een placebo. Er was een significante reductie in neonatale morbiditeit beneden de 34 weken in de interventiegroep versus placebo (42,5 vs. 63,3%, RR 0,67; 95%-BI 0,54-0,83; $p < 0,0002$) evenals een significant verlaagd risico op RDS, ondersteuning van de ademhaling, en gebruik van surfactant. Perinatale mortaliteit en andere complicaties waren niet significant verschillend in beide groepen. Wanneer alle neonaten ($n = 578$) werden geïnccludeerd in de analyse (ongeacht de AD bij geboorte) was een significante reductie in morbiditeit in de interventiegroep nog steeds aantoonbaar (30,3 vs. 41,7%; RR 0,73; 95%-BI 0,58-0,91; $p < 0,0055$) evenals een verbetering in overige respiratoire complicaties, maar geen verschil in uitkomst voor wat betreft hoofdomtrek en geboortegewicht. Dit onderzoek toont aan dat behandelen met een eenmaal herhaalde gerichte kuur antenatale corticosteroïden voor 33 weken zwangerschap de neonatale uitkomst verbetert zonder dat er duidelijk sprake is van toegenomen risico op complicaties (Garite 2009).

Andere studies die specifiek een eenmaal herhaalde gerichte kuur van corticosteroïden onderzochten, zijn die van Peltoniemi et al uit 2007, en van McEvoy uit 2010. Deze laatste is een gerandomiseerde en dubbelgeblindeerde studie waarin 85 zwangere vrouwen minimaal 14 dagen na de eerste kuur corticosteroïden gerandomiseerd werden naar een eenmaal herhaalde gerichte kuur of placebo. Kinderen uit de groep van de eenmaal herhaalde gerichte kuur corticosteroïden hadden een betere longcompliance dan kinderen uit de placebogroep (1,21 vs 1,01 ml/cmH₂O/kg; gecorrigeerd 95%-BI 0,01-0,49; p = 0,0433). Kinderen uit de groep met de eenmaal herhaalde gerichte kuur hadden minder vaak een zuurstofbehoefte van 30% of meer (13% in de rescue- vs 29% in de placebogroep; p < 0,05)(McEvoy 2010).

De studie van Peltoniemi includeerde vrouwen met een dreigende vroeggeboorte voor 34 weken AD die 7 dagen na de eerste kuur corticosteroïden nog niet bevallen waren en randomiseerde deze naar een eenmaal herhaalde gerichte kuur betamethason (12 mg) of placebo (249 vrouwen). Het merkwaardige van deze studie was dat alle 326 kinderen voor 36 weken AD geboren werden, wat de werkgroep aan de resultaten deed twijfelen (Peltoniemi 2007).

Voor het effect van corticosteroïden beneden een zwangerschapsduur van 26^{0/7} weken wordt verwezen naar de richtlijn 'Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte' (NVOG & NVK 2010).

4.4 Wat is de kans dat de pasgeborene na 14 dagen alsnog corticosteroïden nodig heeft?

Er werden geen studies gevonden die antwoord geven op bovenstaande vraag. Een betrouwbaar predictiemodel ontbreekt dan ook.

Conclusies

Niveau 2	Vroeggeboorte binnen 2 tot 10 dagen kan met aanzienlijke zekerheid verwacht worden indien ten minste één van de volgende situaties aanwezig is: - gebroken vliezen, ongeacht aan- of afwezigheid van weeënactiviteit - symptomen van dreigende vroeggeboorte en een cervixlengte korter dan 15 mm - meer dan 3 cm ontsluiting <i>Bewijskrachtniveau A2 (Kenyon 2003, (Sanchez-Ramos 2009, Sotiriadis 2010, Berghella 2008, Honest 2009); B (Pasquier 2008, Gomez 2005, Wilms 2009, Schmitz), C (Tsoi 2005)</i>
----------	---

Niveau 1	Antenatale behandeling met corticosteroïden bij vroeggeboorte voor 34 weken amenorroeduur hangt samen met een reductie in neonatale sterfte, RDS, intraventriculaire bloeding, necrotiserende enterocolitis, behoefte aan respiratoire ondersteuning, opname op de intensive care en systemische infecties in de eerste 48 uur na de geboorte. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Roberts 2009)</i>
----------	--

Niveau 1	Routinematig (elke 14 dagen) herhalen van kuren corticosteroïden geeft waarschijnlijk een verbetering van respiratoire morbiditeit zonder verdere korte termijn reductie van morbiditeit. Hoewel op korte termijn nadelige effecten op het kind zijn beschreven (lager geboortegewicht, kleinere lengte en kleinere hoofdomtrek en cerebrale parese) wordt op de leeftijd van 2 jaar geen verschil meer gevonden in beide groepen voor deze uitkomstmaten of voor de uitkomstmaten sterfte en neurologische beperkingen. Over de lange termijn effecten na de leeftijd van 2 jaar is niets bekend.” Het geven van één ‘rescue’-kuur bij zwangeren met hernieuwde symptomen van dreigende vroeggeboorte kan zeer waarschijnlijk kortetermijnmorbiditeit reduceren. Nadelige langetermijneffecten op het kind zijn niet onderzocht. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Crowther 2007) A2 (Wapner 2008, Murphey 2008, Garite 2009, McEvoy 2010, Aztatlos 2010)</i>
----------	---

Overwegingen

- Het geven van al dan niet herhaalde doses antenatale steroïden zal bijdragen aan minder mortaliteit en minder morbiditeit, maar er is geen eenduidigheid in de uitkomsten. Het aantal kinderen dat daarna ter voorkoming van het optreden van BPD/het kunnen weanen van de beademing op korte termijn nog een postnatale kuur nodig heeft, zal zeker dalen, maar onbekend is of het aantal doses daarop invloed heeft. Veel meer zal dit afhangen van risicofactoren zoals korte zwangerschapsduur en laag geboortegewicht waarbij de kans op het optreden van nieuwe ‘BPD’ groot is en infecties (bijv. chorioamnionitis) bij de moeder. Uitkomstmaten zoals dood of psychomotore achterstand zijn in de ogen van de Nederlandse kinderartsen-neonatologen de belangrijkste parameter. Dit is ook vanuit het perspectief van de ouders van groot belang; het perspectief van de patiënten is pas na langere tijd te meten (kwaliteit van leven etc).

- Het aantal kinderen met beperkingen is met de nieuwe grenzen overigens niet verminderd, maar verschoven naar een jongere groep. Het is niet duidelijk of corticosteroïden daarop een positieve invloed hebben. Alhoewel in de tabel de sterfte voor kinderen van 24 en 25 weken met en zonder corticosteroïden gelijk is, is het in de praktijk zo dat er een bias is doordat een aantal kinderen al geen antenatale corticosteroïden kreeg vanwege de landelijke richtlijnen c.q. te jonge zwangerschap. De ervaring bij alle kinderen onder de 28-30 weken is dat zonder antenatale corticosteroïden de kinderen veel zieker zijn en vaak langer beademing behoeven.
- Timing van de eerste kuur corticosteroïden is essentieel. Drie hoogrisicofactoren op bevalling voor 34 weken zijn gebroken vliezen met of zonder weeënactiviteiten, symptomen van dreigende vroeggeboorte met een cervixlengte van 15 mm of minder en meer dan 3 cm ontsluiting. Omdat de kans op bevalling binnen de volgende 2 tot 10 dagen bij deze groepen groot is, zal het geven van corticosteroïden de neonatale morbiditeit en mortaliteit verminderen.
- In dit hoofdstuk is een aantal belangrijke risicofactoren op spontane dreigende vroeggeboorte besproken, maar het is van belang te realiseren dat ook andere risicofactoren (zoals vroeggeboorte in de anamnese) een rol spelen bij de inschatting van de latentie tijd tot de geboorte.
- De werkgroep is van mening dat nader onderzoek nodig is om duidelijkheid te krijgen over het risico op vroeggeboorte bij symptomatische patiënten met een cervixlengte tussen 15-30 mm. Ook om te beoordelen of een fibronectinetest hierbij aanvullende waarde heeft, is nader onderzoek vereist. Om deze vragen te beantwoorden is de APOSTEL 1-studie in voorbereiding, die binnenkort gestart wordt in alle perinatologische centra in Nederland (Vis 2009).
- Indien bij symptomen van vroeggeboorte bij staande vliezen de cervix langer is dan 15 mm, kan gekozen worden voor klinische observatie om pas bij waargenomen verandering van de cervix medicamenteuze behandeling in te stellen.

Aanbevelingen

Wanneer de zwangerschapsduur > 23+5 w is en het einde van de zwangerschap voor 34 weken binnen 2-10 dagen verwacht wordt, dient antenataal een kuur corticosteroïden gegeven te worden om perinatale complicaties (zoals neonatale sterfte, RDS en intraventriculaire bloedingen) te voorkomen.

Wanneer bij een amenorroeduur tussen 23+5 en 32+0 weken sprake is van

- gebroken vliezen, ongeacht of er sprake is van weeënactiviteit
- symptomen van dreigende vroeggeboorte en een cervixlengte korter dan 15 mm of
- meer dan 3 cm ontsluiting

behoort patiënte overgeplaatst te worden naar een perinatologisch centrum (tenzij het baringsproces te ver gevorderd is).

Het dilemma van herhaalde kuren corticosteroïden zou voorkomen kunnen worden door het zorgvuldig plannen van de 1^e kuur.

Een antenatale kuur van twee giften corticosteroïden kan eenmalig herhaald worden als er zich voor de 33ste zwangerschapsweek een tweede periode van dreigende vroeggeboorte voordoet, mits de eerste kuur gegeven werd voor de 30^e zwangerschapsweek en het tijdsinterval tussen de 2 kuren in ieder geval 14 dagen is.

Behandeling met routinematig herhaalde giften corticosteroïden ter bevordering van de foetale longrijping wordt afgeraden.

Literatuur

- Aziz N, Cheng YW, Caughey AB. Factors and outcomes associated with longer latency in preterm premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 Nov;21(11):821-5.
- Aztalos EV, Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A et al. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study: 2-Year Outcomes. *Pediatrics* 2010 Oct; 126; e1045-e1055.
- Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. [Review] [20 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007235.
- Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. [Review] [24 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006843.
- Chan CC, To WW. Antepartum hemorrhage of unknown origin--what is its clinical significance? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999 Mar;78(3):186-90.
- Diaz J, Chedraui P, Hidalgo L, Medina M. The clinical utility of fetal fibronectin in the prediction of pre-term birth in a low socio-economic setting hospital in Ecuador. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009 Feb;22(2):89-93.
- Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Mar;200(3):248-9.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
- Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Feb;192(2):350-9.

- Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009 Sep;13(43):1-627.
- Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, Moawad A, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002 Jan 24;346(4):250-5.
- Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001058.
- McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Jun;202(6):544-9.
- Most O, Langer O, Kerner R, David GB, Calderon I. Can myometrial electrical activity identify patients in preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 2008 Oct;199(4):378-6.
- Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 Dec 20;372(9656):2143-51.
- NVOG, NVK. Richtlijn perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte 2010.
<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/RichtlijnPerinataalbeleidbijextremevroeggeboo.aspx>. Geraadpleegd op 10 november 2010.
- Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC, Claris O, Ecochard R, Moret S, et al. Modeling the duration of the latency period after preterm premature rupture of the membranes according to maternal and pregnancy characteristics: DOMINOS study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2008 Aug;139(2):157-63.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007 Feb;119(2):290-8.
- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3 DOI : 10.1002/2006.
- Russell P. Inflammatory lesions of the human placenta: clinical significance of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1979;2:127-37.
- Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):631-40.

- Schmitz T, Kayem G, Maillard F, Lebreton MT, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of sonographic cervical length measurement for predicting imminent preterm delivery in women with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008 Apr;31(4):421-6.
- Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 Jan;35(1):54-64.
- Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Apr;25(4):353-6.
- Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA, Porath MM, Scheepers HC, Bloemenkamp KW, et al. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:38.
- Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med* 2007 Sep 20;357(12):1190-8.
- Watson R. Antepartum haemorrhage of uncertain origin. *Br J Clin Pract* 1982 Jun;36(6):222-6, 234.
- Wilms FF, van SG, Porath MM, Papatsonis DN, Oei SG, Mol BW, et al. Voorspellen van dreigende vroeggeboorte door middel van bepaling van foetaal fibronectine in vaginaal vocht. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:B398.

HOOFDSTUK 5 Tocolyse

Uitgangsvragen

- 5.1 Reduceert 48 uur behandelen met tocolytica (om de werking van corticosteroiden te optimaliseren) van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?
- 5.2 **β -sympathicomimetica**
 - a. Wat is de effectiviteit t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?
 - b. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij het kind?
 - c. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij de moeder?
 - d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met tocolytica van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?
- 5.3 **Calciumantagonisten**
 - a. Wat is de effectiviteit t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?
 - b. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij het kind?
 - c. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij de moeder?
 - d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met tocolytica van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?
- 5.4 **Oxytocinereceptorantagonisten**
 - a. Wat is de effectiviteit t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?
 - b. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij het kind?
 - c. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij de moeder?
 - d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met tocolytica van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?
- 5.5 **Prostaglandinesynthetaseremmers**
 - a. Wat is de effectiviteit t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?
 - b. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij het kind?
 - c. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij de moeder?
 - d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met tocolytica van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?
- 5.6 **Magnesiumsulfaat**
 - a. Wat is de effectiviteit t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?
 - b. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij het kind?
 - c. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij de moeder?
 - d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met tocolytica van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?
- 5.7 **Stikstofmonoxidedonoren.**

- a. Wat is de effectiviteit t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?
- b. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij het kind?
- c. Wat zijn de bijwerkingen van tocolytica bij de moeder?
- d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met tocolytica van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?

5.8 Tocolyse bij dreigende vroeggeboorte voor 28 weken

Inleiding

Gezien de samenhang van vroeggeboorte (gedefinieerd als geboorte vóór 37 weken amenorroeduur) met verhoogde neonatale morbiditeit en mortaliteit, lijkt het in principe nuttig om bij dreigende vroeggeboorte (uteruscontracties met cervixveranderingen) de zwangerschapsduur te verlengen door toediening van weeënremmende medicatie (tocolytica). Er worden wereldwijd verschillende tocolytica gebruikt (β -sympathicomimetica, magnesiumsulfaat, stikstofmonoxidedonoren, calciumantagonisten, oxytocinereceptorantagonisten en prostaglandinesynthetaseremmers). Dit hoofdstuk bespreekt de effectiviteit van behandeling met tocolyse bij dreigende vroeggeboorte op de zwangerschapsgeschiedenis. Ook komen de bijwerkingen op moeder en kind aan bod, uitgesplitst voor de verschillende tocolytica. Voor beantwoording van deze vraag werd gebruikgemaakt van nationale (NVOG 2004) en internationale richtlijnen uit de Verenigde Staten (ICSI 2009, ACOG 2007) en het Verenigd Koninkrijk (RCOG 2007). Bovendien werd gezocht in de Cochrane Library en PubMed.

Samenvatting van de literatuur

5.1 Reduceert 48 uur behandelen met tocolytica (om de werking van corticosteroïden te optimaliseren) van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?

In een meta-analyse uit 2009 (58 RCT's, zie evidencetabel in bijlage) worden verschillende groepen tocolytica (β -tamimetica, calciumantagonisten, magnesiumsulfaat, oxytocinereceptorantagonisten, prostaglandinesynthetaseremmers en stikstofmonoxidedonoren) niet alleen met placebo of geen behandeling vergeleken, maar ook met elkaar. Studies over vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen 28 en 32 weken werden geïncludeerd. De studies werden individueel bekeken en de onderzochte cohorten bij elkaar genomen, waarna deze werden vergeleken met een 'random effects model' om bias van heterogeniteit zo veel mogelijk te beperken. Hierna werd gestratificeerd voor gebroken of staande vliezen en voor eenling- of meerlingzwangerschappen, waarna alleen de resultaten voor staande vliezen en eenlingzwangerschappen werden geanalyseerd voor de meta-

analyse. Er werd geen onderscheid gemaakt in behandelingsschema en duur van de behandeling (kortdurende behandeling of onderhoudsbehandeling). Voor de neonatale uitkomst werden alleen studies geïnccludeerd waarvan zeker was dat ook corticosteroïden antenataal toegediend waren. Gevonden resultaten toonden dat alle onderzochte tocolytica effectiever waren dan placebo of geen therapie voor het verlengen van de zwangerschapsduur tot 48 uur (53% voor placebo versus 75–93% voor tocolytica) en tot 7 dagen (39% voor placebo versus 61–78% voor tocolytica) na start van de behandeling. Voor geen van de tocolytica werd een significant resultaat gevonden ten aanzien van neonatale uitkomsten (RDS, neonatale overleving). Prostaglandinesynthetaseremmers waren significant effectiever in het verlengen van de zwangerschapsduur tot 48 uur dan bètamimetica. Voor de overige tocolytica en uitkomstmaten was de effectiviteit niet significant verschillend, behoudens dat bètasymphaticomimetica gepaard gingen met significant meer bijwerkingen dan de overige tocolytica of placebo (zie overzicht tabel 5.1 en fig. 5.1) (Haas 2009). Opgemerkt dient te worden dat voor geen van de tocolytica een significant effect op neonatale uitkomsten (neonatale sterfte, RDS) werd gevonden, ten opzicht van placebo.

Tabel 5.1 Effectiviteit en toxiciteit van tocolytica (gewogen percentages) (bron Haas 2006)

Table 2. Weighted Percentages of Tocolytic Agents for Both Efficacy and Toxicity

Drug	Delay of Delivery			Neonates With RDS	Neonatal Death	Adverse Effects
	48 h	7 d	After 37 wk			
Placebo/control	53 (45–61) [9]	39 (28–49) [8]	36 (20–52) [3]	21 (17–26) [3]	2 (0–5) [3]	1 (0–2) [6]
Betamimetics	75 (65–85) [29]	65 (59–71) [26]	46 (36–56) [15]	13 (8–18) [17]	2 (1–3) [20]	14 (9–18) [32]
Calcium-channel blocker	76 (57–95) [17]	62 (56–69) [10]	47 (32–62) [12]	19 (4–33) [11]	1 (0–3) [12]	1 (0–3) [16]
Magnesium sulfate	89 (85–93) [11]	61 (39–84) [5]	42 (31–53) [7]	16 (11–20) [9]	1 (0–2) [9]	3 (1–6) [16]
Oxytocin receptor antagonists	86 (80–91) [8]	78 (68–88) [6]	No data	14 (8–21) [5]	1 (0–2) [6]	2 (0–5) [6]
Prostaglandin inhibitors	93 (90–95) [8]	76 (67–85) [3]	43 (6–79) [4]	11 (4–18) [4]	2 (0–4) [4]	0 (0–2) [6]

RDS, respiratory distress syndrome.

Data are % (95% confidence interval) of women experiencing the outcome and [number of studies reporting the outcome].

Adverse effects are those that required discontinuation of the medication.

Fig. 5.1 Effectiviteit en toxiciteit van tocolytica (gewogen percentages) (bron Haas 2006)

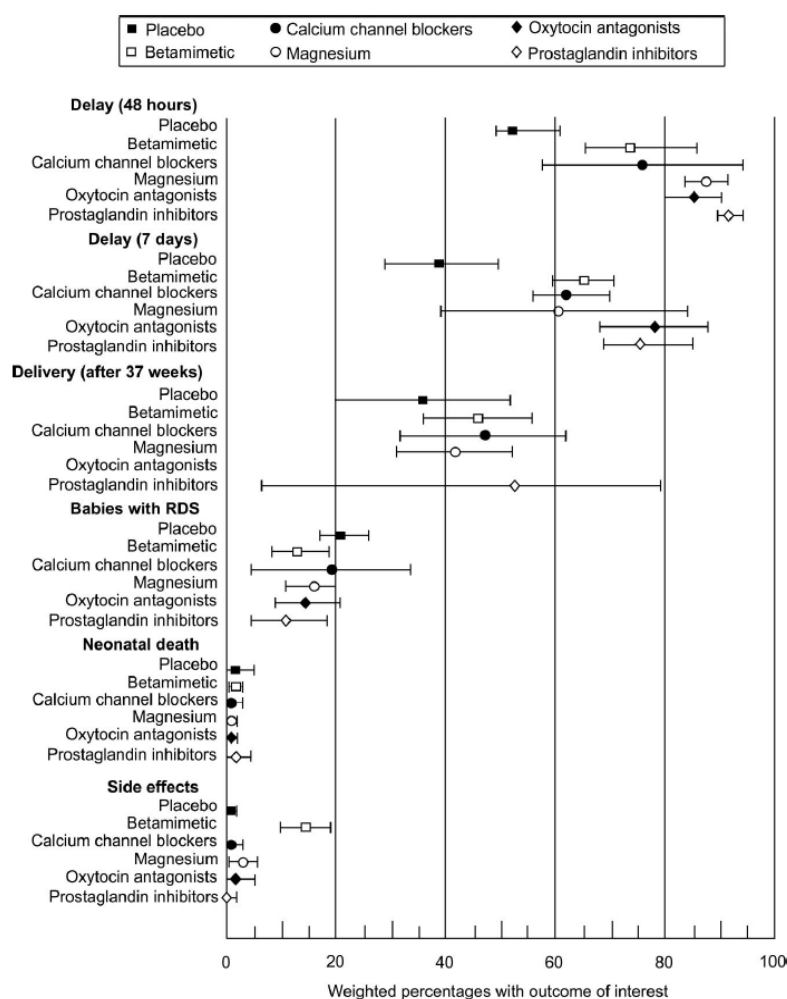


Fig 3. Gewogen percentages van de totale groep met 95% betrouwbaarheidsinterval voor succesgehalte van tocolytica voor zowel uitkomst op effectiviteit als toxiciteit.

De beschikbare evidence wordt in het onderstaande gepresenteerd voor de verschillende tocolytica voor kortetermijneffectiviteit, onderhoudstherapie en bijwerkingen op kind en moeder.

5.2 β -adrenerge receptoragonisten

(ritodrine, fenoterol, isoxsuprine, terbutaline, salbutamol, orciprenaline)

a. Effectiviteit van β -adrenerge receptoragonisten voor verlenging van de zwangerschapsduur

Bovenstaande meta-analyse includeerde 39 studies over het effect van β -adrenerge receptoragonisten versus placebo, geen behandeling of andere tocolytica. De 2567 vrouwen hadden bij randomisatie een gemiddelde amenorroeduur van 29,6 weken. β -adrenerge receptoragonisten waren significant effectiever in het verlengen van de zwangerschap tot 48 uur en tot 7 dagen dan placebo of geen behandeling, maar niet voor uitstellen van de geboorte tot na 37 weken (zie bijlage tabel 2 voor gewogen percentages) (Haas 2009).

b. Wat zijn de bijwerkingen van β -adrenerge receptoragonisten bij het kind?

De meta-analyse (Haas 2009) toonde geen verschil in neonatale uitkomsten (aantal neonaten met RDS en neonatale sterfte) in beide groepen (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages). Een cochrane review uit 2004 onderzocht ook de neonatale effecten van β -sympathicomimetica als tocolyticum bij dreigende vroeggeboorte ten opzichte van placebo. Er werd ook hierbij geen onderscheid gemaakt in studies die kortdurend tocolyse gaven of als onderhoudsbehandeling. De 11 geïncludeerde trials (1320 vrouwen; merendeel kreeg langer dan 48 uur behandeling, 6 studies behandelde tot 36 of 38 weken AD) toonden geen significant verschil in effect met placebo voor de uitkomstmaten perinatale sterfte (RR 0,84, 95%-BI 0,46-1,55; 7 studies, n = 1332), neonatale sterfte (RR 1,00; 95%-BI 0,48-2,09; 5 studies, n = 1174), of aantal kinderen met *respiratory distress syndrome* (RDS) (RR 0,87; 95%-BI 0,71-1,08; 8 studies, n = 1239). Ook voor de uitkomsten cerebrale parese, kindsterfte en necrotiserende enterocolitis werd geen verschil in beide groepen gevonden (Anotayanonth 2004).

Er bestaat controverse over de relatie tussen β -sympathicomimetica en intraventriculaire bloedingen (IVH) bij de pasgeborene. De meeste studies concluderen dat β -sympathicomimetica een verlaagd of geen effect hebben op het risico op IVH (Ozcan 1995, Palta 1998, Weintraub 2001), terwijl andere studies een verhoogd risico suggereren (Groome 1992, Papatsonis 2000). De genoemde studies zijn alle retrospectief en hebben daarom een hoge kans op vertekening, vooral ook omdat er zoveel andere interventies zijn durante partu die van invloed kunnen zijn op de neonatale uitkomst.

β -sympathicomimetica passeren de placenta. Effecten die bij de moeder optreden, zoals tachycardie, kunnen ook bij de foetus optreden. Een studie waarin ritodrine werd vergeleken met atosiban toonde een verhoogd foetaal hartritme en verminderde variabiliteit van het hartritme bij ritodrinegebruik (Neri 2009). Een RCT waarin ritodrine werd vergeleken met nifedipine onderzocht bovendien de langetermijneffecten op het kind en toonde geen significante verschillen in psychosociale en motorische uitkomsten bij een gemiddelde leeftijd van 9 jaar (Houtzager 2006).

c. Wat zijn de bijwerkingen van β -adrenerge receptoragonisten bij de moeder?

Verschillende studies over bètamimetica als tocolyticum rapporteren dat behandeling met β -adrenerge receptoragonisten significant vaker gepaard gaat met dusdanig ernstige maternale bijwerkingen dat de behandeling gestaakt moest worden of patiënte overgezet op een ander tocolyticum (Haas 2009, Anotayanonth 2004, Dodd 2006, Van de Water 2008).

In bovengenoemde review hing de behandeling met β -sympathicomimetica significant samen met het staken van de behandeling wegens bijwerkingen, pijn op de borst, dyspnoe, tachycardie, palpitaties, tremor, hypokaliëmie, hyperglykemie, misselijkheid en braken, nasale verstopping en foetale tachycardie (Dodd 2006).

- d. *Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met β -adrenerge receptoragonisten van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?*

Een cochrane review vergeleek onderhoudstherapie van orale β -sympathicomimetica met andere tocolytica, placebo of geen behandeling (Dodd 2006). In totaal werden 11 studies over 1238 vrouwen geïnccludeerd. Het aantal vroeggeboorten (< 37 weken) was niet significant verschillend in 4 RCT's waarvan er 2 ritodrine met placebo of geen behandeling vergeleken, en twee terbutaline met placebo of geen behandeling (RR 1,08; 95%-BI 0,88-1,32, over 384 vrouwen). Er werd geen verschil gezien in het aantal opnamen op de NICU als bètamimetica vergeleken werden met placebo (RR 1,29; 95%-BI 0,64-2,60; 1 RCT over terbutaline, 140 vrouwen) of met magnesium (RR 0,80; 95%-BI 0,43-1,46; 1 RCT over 137 vrouwen). Er werden geen verschillen gezien tussen bètamimetica en placebo, geen behandeling, of andere tocolytica voor de uitkomstmaten perinatale mortaliteit en morbiditeit. Sommige ongunstige effecten zoals tachycardie werden vaker gezien in de bètamimeticagroep dan in een van de andere groepen (Dodd 2006). De conclusie dat wetenschappelijk onderzoek onderhoudstherapie met bètamimetica niet ondersteunt, houdt stand na beoordeling van een nog nadien gepubliceerde RCT (Matijevic 2006).

5.3 Calciumantagonist (nifedipine)

- a. *Wat is de effectiviteit van calciumantagonisten (voor tocolyse) t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?*

De meta-analyse van Haas et al. includeerde 20 studies. De 868 vrouwen hadden bij randomisatie een gemiddelde amenorroeduur van 30,6 weken. Calciumantagonisten waren significant effectiever in het verlengen van de zwangerschap tot 48 uur en tot 7 dagen dan placebo of geen behandeling, maar niet voor het uitstellen van de geboorte tot na 37 weken (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages).

- b. *Wat zijn de bijwerkingen van calciumantagonisten (voor tocolyse) bij het kind?*

De meta-analyse toonde geen significant verschil in neonatale uitkomsten (aantal neonaten met RDS en neonatale sterfte) tussen calciumantagonisten en placebo, of een van de andere tocolytica (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages) (Haas 2006).

Een cochrane review van King et al. vergeleek calciumantagonisten met andere tocolytica en includeerde 12 RCT's (n = 1029) (King 2003). Vergeleken met andere tocolytica (voornamelijk bètamimetica) waren calciumantagonisten effectiever in het reduceren van neonatale RDS (RR 0,63; 95%-BI 0,46-0,88), necrotiserende enterocolitis (RR 0,21; 95%-BI 0,05-0,96), intraventriculaire hemorragie (RR 0,59; 95%-BI 0,36-0,98) en neonatale icterus (RR 0,73; 95%-BI 0,57-0,93).

Overige bijwerkingen: Kortetermijnfollow-up liet geen nadelige effecten op de pasgeborene zien. Langetermijnfollow-up ontbreekt. De belangrijkste zorg is dat calciumantagonisten potentieel de doorstroming van de uterine bloedvaten en navelstrengbloedvaten verminderen. Dierstudies tonen

een afname in bloeddoorstroming van de uterus, en een afgenomen foetale zuurstofsaturatie bij toediening van calciumantagonisten, maar dit is niet aangetoond in studies bij mensen en bovendien bleken studies over dopplersonderzoek van de navelstreng- en uteroplacentaire bloeddoorstroming bij de mens geruststellend (Ray 1995). Bij het gebruik van lage doseringen voor hypertensie tijdens de zwangerschap zijn geen nadelige effecten op kinderen gevonden (Bortolus 2000). Op basis van het pathofysiologisch mechanisme is bij vrouwen met hypertensie toch voorzichtigheid geboden bij gebruik van nifedipine als tocolyticum gezien de potentieel snelle bloeddrukdaling bij deze populatie.

b. Wat zijn de bijwerkingen van calciumantagonisten (voor tocolyse) bij de moeder?

Nifedipine is een perifere vasodilatator en kan zorgen voor klachten van opvliegers, hoofdpijn, duizeligheid en palpaties. De meta-analyse van Haas toonde dat bij behandeling met calciumantagonisten niet vaker dusdanig ernstige bijwerkingen gerapporteerd werden dan bij de placebogroep of de overige tocolytica. Een uitzondering hierop zijn bètamimetica die significant meer bijwerkingen gaven (Haas 2009). De cochrane review van King vergeleek calciumantagonisten met alle andere tocolytica en vond dat bij vrouwen uit de eerste groep minder vaak de noodzaak bestond om de behandeling te staken wegens bijwerkingen (RR 0,14; 95%-BI 0,05-0,36) (King 2003). In een prospectief cohortonderzoek uitgevoerd in Nederland en België traden bij nifedipinegebruik voor tocolyse in 0,9% van de gevallen complicaties op die als serieus gedefinieerd waren (hypotensie, dyspnoe, longoedeem, hypoxie), en bij 1,1% lichte complicaties (waardoor de medicatie gestaakt moest worden). In vergelijking met atosiban werden significant vaker bijwerkingen gezien (RR 12; 95%-BI 1,9-69; n = 542) (De Heus 2009), conform een andere vergelijkende studie (Al-Omari 2006).

Maternale complicaties van nifedipine kunnen optreden bij cardiovasculair gecompromitteerde vrouwen (hypertensie, congenitale hartafwijkingen, pulmonale hypertensie, geleidingsstoornissen of linksdecompensatie). Gelijktijdig gebruik van nifedipine en β -sympathicomimetica wordt sterk afgeraden (de Heus 2009). Sublinguale toediening en kauwen van nifedipine wordt afgeraden wegens de mogelijkheid van maternale hypotensie, in het bijzonder bij (relatief) ondervulde patiënten en bij foetus met een verslechterde navelstrengdoorbloeding (van Veen 2005, Nassar 2007). In de eerder genoemde cochrane review (King 2003) kwam deze complicatie bij de 833 geïncludeerde vrouwen (met vrijwel uitsluitend eenlingzwangerschappen) niet voor.

Bij gecombineerd gebruik met magnesiumsulfaat (als anticonvulsivum of neuroprotectivum) kan hypotensie optreden. Sequentieel toediening wordt daarom aangeraden.

d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met calciumantagonisten van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?

Twee systematische reviews (Meirowitz 1999; Sanchez-Ramos 1999) en een cochrane review (Gaunekar 2004) over onderhoudstherapie met nifedipine concluderen aan de hand van een klein aantal studies (respectievelijk 7, 12 en 1) dat er onvoldoende betrouwbare evidence bestaat over de

effectiviteit van onderhoudsbehandeling met nifedipine voor de neonatale uitkomst. Ook een nadien gepubliceerde vergelijkende studie had onvoldoende power ($n = 71$) om een verschil in effect aan te kunnen tonen (Lyell 2008). Onlangs is in Nederland de APOSTEL-II-studie (Roos 2009) afgerond waarin deze onderzoeksvraag door middel van een placebogecontroleerde multicenterstudie gerandomiseerd is uitgezocht bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte tussen 26+0 en 32+2 weken amenorroeduur. De resultaten van deze studie zijn bij het schrijven van deze richtlijn nog niet gepubliceerd.

5.4 Oxytocinereceptorantagonist (atosiban)

- a. *Wat is de effectiviteit oxytocinereceptorantagonisten (voor tocolyse) t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?*

De meta-analyse van Haas et al includeerde 8 studies. De 1249 vrouwen hadden bij randomisatie een gemiddelde amenorroeduur van 30,1 weken. Oxytocinereceptorantagonisten waren significant effectiever in het verlengen van de zwangerschap tot 48 uur en tot 7 dagen dan placebo of geen behandeling, maar niet voor uitstellen van de geboorte tot na 37 weken (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages) (Haas 2009).

Een cochrane review van Papatsonis uit 2005 kwam tot andere conclusies. Deze studie analyseerde 6 RCT's ($n = 1695$ vrouwen) waarin atosiban vergeleken werd met placebo (Papatsonis 2005). Het was in de twee hierin geïncludeerde studies (Goodwin 1994; Romero 2000) mogelijk om naar klinische inschatting van de zorgverlener om patiënten te behandelen met een *rescue treatment* (ander tocolyticum dan atosiban). Hoewel geen van de gevonden samenhangen statistisch significant waren, ging het gebruik van atosiban gepaard met een verhoogd risico op geboorte binnen 48 uur na start van de behandeling (RR 2,50; 95%-BI 0,51-12,35), verhoogd risico op vroeggeboorte voor 28 weken AD (RR 2,25; 95%-BI 0,80-6,35), en voor 37 weken (RR 1,17; 95%-BI 0,99-1,37). Wanneer atosiban vergeleken werd met een β -sympathicomimetica bleken beide middelen even effectief in het voorkomen van vroeggeboorte binnen 48 uur (RR 0,98; 95%-BI 0,68-1,41) of 7 dagen (RR 0,91; 95%-BI 0,69-1,20) na het starten van de behandeling. Het gebruik van atosiban hing samen met een significant minder vaak staken van de behandeling wegens maternale bijwerkingen (RR 0,04; 95%-BI 0,02-0,11). De studie is echter bekritiseerd omdat er sprake was van een disbalans in allocatie van vrouwen met dreigende vroeggeboorte voor 26 weken: significant meer vrouwen in die subgroep werden toegewezen aan de atosibangroep. Bovendien kregen meer vrouwen in de placebogroep dan in de atosibangroep *rescue treatment*, waardoor mogelijk sprake is van 'confounding'. Dit geeft een hoog risico op vertekening, mede omdat criteria voor het wisselen van de therapie niet duidelijk gedefinieerd waren. Ook werd in het protocol niet vastgelegd hoe corticosteroïden gebruikt zouden moeten worden, waardoor aanzienlijke variatie in handelen tussen deelnemende centra optrad.

Mogelijk zijn deze beperkingen van de studie een oorzaak voor het gevonden verschil met de meta-analyse van Haas.

b. Wat zijn de bijwerkingen van oxytocinereceptorantagonisten (voor tocolyse) bij het kind?

De meta-analyse van Haas et al. toonde geen significant verschil in neonatale uitkomsten (aantal neonaten met RDS en neonatale sterfte) tussen oxytocinereceptorantagonisten en placebo, of een van de andere tocolytica (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages) (Haas 2006). Ook de cochrane review van Papatsonis vond geen verschil in neonatale mortaliteit en morbiditeit tussen oxytocinereceptorantagonisten en placebo (Papatsonis 2005).

Atosiban passeert de placenta. Er zijn echter geen aanwijzingen dat gebruik ervan neonatale cardiovasculaire of verstoringen in het zuur-basenevenwicht veroorzaakt bij dieren (Greig 1993) of bij mensen (de Heus 2009). Een andere zorg is dat atosiban mogelijk de foetale vasopressinereceptoren zou blokkeren, wat zou kunnen leiden tot verandering in de nierontwikkeling van de foetus, het concentrerend vermogen van de nier, de hoeveelheid en de samenstelling van het vruchtwater, en foetale longontwikkeling. Mogelijk zou het bij de foetus ook het compensatiemechanisme bij stress verstoren, zoals bij hypoxie en hypovolemie. Langetermijneffecten op blootgestelde kinderen zijn niet bekend.

c. Wat zijn de bijwerkingen van oxytocinereceptorantagonisten (voor tocolyse) bij de moeder?

De meest bekende bijwerkingen bij het gebruik van atosiban zijn overgevoeligheid en reacties bij de insteekopening. Cardiovasculaire complicaties zijn niet gerapporteerd. De meta-analyse van Haas et al. toonde geen verschil in bijwerkingen tussen oxytocinereceptorantagonisten en placebo of andere tocolytica, behoudens bètamimetica welke significant meer bijwerkingen gaven. In vergelijking tot de andere geneesmiddelen groepen die gebruikt worden voor tocolyse geeft atosiban significant minder vaak bijwerkingen (zie tekst bij calciumantagonisten), hoewel een grootschalige goed opgezette gerandomiseerde studie met een directe vergelijking tussen atosiban en nifedipine ontbreekt (de Heus 2009; Gyetvai 1999).

d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met oxytocinereceptorantagonisten van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?

In een cochrane review (Papatsonis 2009) onderzocht men het effect van onderhoudstherapie met oxytocineantagonisten na een episode van dreigende vroeggeboorte, met als doel het uitstellen van de geboorte of het voorkomen van vroeggeboorte. Er werd één studie gevonden (RCT; 513 vrouwen) waaruit bleek dat onderhoudstherapie met atosiban in vergelijking met placebo geen reductie gaf in het aantal vroeggeboorten voor 37 weken (RR 0,89; 95%-BI 0,71-1,12), 32 weken (RR 0,85; 95%-BI 0,47-1,55), of 28 weken (RR 0,75; 95%-BI 0,28-2,01) (Valenzuela 2000). Er werd bovendien geen

verschil gezien in beide groepen wat betreft de neonatale morbiditeit of perinatale mortaliteit (Papatsonis 2009).

5.5 Prostaglandinesynthetaseremmer (indometacine)

- a. *Wat is de effectiviteit van prostaglandinesynthetaseremmers (voor tocolyse) t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?*

Door remming van de productie van prostaglandinen is het mogelijk de uteruscontractiliteit te verminderen (Vermillion 2001). De meta-analyse van Haas et al. includeerde 12 studies. Zoals eerder vermeld, includeerde men in deze meta-analyse alleen vrouwen met een amenorroeduur van 28 tot 33 weken. De 442 vrouwen hadden bij randomisatie een gemiddelde amenorroeduur van 30,2 weken. Prostaglandinesynthetaseremmers waren significant effectiever in het verlengen van de zwangerschap tot 48 uur en tot 7 dagen dan placebo of geen behandeling, maar niet voor uitstellen van de geboorte tot na 37 weken (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages). Behandeling met prostaglandinesynthetaseremmers werd door de zwangere vrouwen goed geaccepteerd (Haas 2009).

- b. *Wat zijn de bijwerkingen van prostaglandinesynthetaseremmers (voor tocolyse) bij het kind?*

De meta-analyse van Haas et al. toonde geen significant verschil in neonatale uitkomsten (aantal neonaten met RDS en neonatale sterfte) tussen prostaglandinesynthetaseremmers en placebo, of een van de andere tocolytica (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages). Het beste bewijs zijn RCT's waarin indometacine wordt vergeleken met een placebo. Daar zijn er maar weinig van en het aantal inclusies is relatief laag. Er is wel een cochrane review uit 2005 beschikbaar waarin deze RCT's worden geïnccludeerd (13 studies betreffende 713 vrouwen), en waarin geen nadelige effecten op de pasgeborene (risico op IVH, NEC, perinatale sterfte, RDS, voortijdige sluiting van de ductus Botalli, persisterende hypertensie van de pasgeborene en neonatale nierfalen) worden gezien in vergelijking tot placebo of andere tocolytica (King 2005).

Gezien de vele ernstige beperkingen van deze RCT's hebben Amin et al. een meta-analyse van observationeel onderzoek uitgevoerd. Hierin werden observationele onderzoeken geïnccludeerd waarin specifiek de ongunstige neonatale uitkomsten bij gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers (al of niet in combinatie met andere tocolytica) werden onderzocht. Het betrof in totaal 15 retrospectieve cohortstudies en 6 patiënt-controle studies. Antenatale behandeling met indometacine hing samen met een toegenomen risico op periventriculaire leukomalacie (OR 2,0; 95%-BI 1,3-3,1) en bij recente blootstelling ook met necrotiserende enterocolitis (OR 2,2; 95%-BI 1,1-4,2). Er was geen samenhang met intraventriculaire hemorragie, RDS, bronchopulmonaire dysplasie, mortaliteit en doorgankelijke ('patent') ductus arteriosus (PDA; 14 studies, 2936 kinderen; OR 1,03; 95%-BI 0,78-1,37) (Amin 2007). Het feit dat prostaglandinesynthetaseremmers niet in alle studies het enige tocolyticum waren, kan een bron van vertekening zijn.

Er is casuïstiek die laat zien dat indometacine mogelijk prematuur de ductus Botalli kan sluiten en sterfte veroorzaakt na 32 weken AD (Moise 1993, Moise 1988). Bovenstaande meta-analyses en een groot aantal cohortstudies met gebruik van indometacine laten echter zien dat het middel naar alle waarschijnlijkheid geen ongewenste neveneffecten heeft (Amin 2007, King 2005).

- c. *Wat zijn de bijwerkingen van prostaglandinesynthetaseremmers (voor tocolyse) bij de moeder?*

Bij 4% van de vrouwen die wegens dreigende vroeggeboorte met prostaglandinesynthetaseremmers behandeld worden, treden gastro-enterale klachten op, zoals misselijkheid, oesofageale reflux, gastritis en braken. Een disfunctie van de trombocyten kan worden waargenomen. Veranderingen in het maternale cardiovasculaire systeem zijn minimaal. Indometacine heeft een grote variatie in halfwaardetijd (1,5-16 uur) door individuele verschillen in enterohepatische circulatie. Er zal dus laag, maar frequent worden gedoseerd. Pre-eclampsie, ulcuslijden, CARA of nierfunctiestoornissen bij de moeder zijn relatieve contra-indicaties. Indometacine kan een maternale infectie maskeren.

- d. *Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met prostaglandinesynthetaseremmers n van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?*

Vergelijkende trials over onderhoudsbehandeling met prostaglandinesynthetaseremmers voor tocolyse werden niet gevonden.

5.6 Magnesiumsulfaat

- a. *Wat is de effectiviteit van magnesiumsulfaat t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?*

In de meta-analyse van Haas et al. includeerde men 19 studies. De 935 vrouwen hadden bij randomisatie een gemiddelde amenorroeduur van 30,9 weken (Haas 2009). Magnesiumsulfaat was significant effectiever in het verlengen van de zwangerschap tot 48 uur en tot 7 dagen dan placebo of geen behandeling, maar niet voor uitstellen van de geboorte tot na 37 weken (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages).

In eerder gepubliceerde cochrane reviews (23 studies, meer dan 2000 vrouwen) werd geen significant effect van magnesiumsulfaat op verlenging van de zwangerschapsduur tot 48 uur of tot 34 of 37 weken AD gevonden, noch t.o.v. placebo, noch t.o.v. andere tocolytica (Crowther 2002).

- b. *Wat zijn de bijwerkingen van magnesiumsulfaat (voor tocolyse) bij het kind?*

De meta-analyse van Haas et al toonde geen significant verschil in neonatale uitkomsten (aantal neonaten met RDS en neonatale sterfte) tussen magnesiumsulfaat en placebo, of een van de andere tocolytica (zie bijlage tabel 1 voor gewogen percentages) (Haas 2006). In de genoemde cochrane review werd wel een verhoogd risico op foetale sterfte en sterfte op de kinderleeftijd

(‘*pediatric*’) waargenomen (RR 2,82 95%-BI 1,20-6,62; 7 studies, 727 kinderen). De twee gevallen van foetale sterfte kwamen uit dezelfde trial (Crowther 2002).

Antenataal kan magnesiumsulfaat leiden tot een lichte daling in de basale foetale hartfrequentie en een verminderde variabiliteit van deze hartfrequentie. Beide zijn echter klinisch niet van betekenis (Atkinson 1994, Hallak 1999). Bij kinderen van moeders die met magnesiumsulfaat behandeld zijn kunnen tekenen van hypermagnesiëmie ($Mg > 1,2 \text{ mmol/l}$) worden gezien. De symptomen treden meestal pas op bij Mg -serumwaarden $> 2,5 \text{ mmol/l}$. Symptomen kunnen zijn: spierzwakte en daardoor minder goed doorademen, sloomheid, flushing en daarbij hypotensie, voedingsproblemen. Meestal zijn deze symptomen gering, zelden ernstig.

c. Wat zijn de bijwerkingen van magnesiumsulfaat (voor tocolyse) bij de moeder?

De meta-analyse van Haas et al. toonde geen verschil in bijwerkingen tussen magnesiumsulfaat en placebo of andere tocolytica, behoudens bètamimetica, welke significant meer bijwerkingen gaven. De frequentst gerapporteerde klachten zijn transpireren en opvliegers. Afhankelijk van de serumconcentratie verdwijnt eerst de patellareflex ($4\text{--}5 \text{ mmol/l}$), treedt een ademdepressie op (ca $6,5 \text{ mmol/l}$) of zelfs een hartstilstand (ca. 13 mmol/l) (richtlijn NVOG).

d. Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met magnesiumsulfaat van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?

Een cochrane review includeerde 4 RCT's over 422 vrouwen. Drie van deze studies hadden een hoog risico op vertekening, en geen van de 4 studies rapporteerde langetermijneffecten. Er werd geen effect aangetoond van onderhoudsbehandeling met magnesiumsulfaat voor het verlengen van de zwangerschapsduur tot 37 weken, of voor perinatale mortaliteit, in vergelijking tot placebo of andere tocolytica (Han 2000).

5.7 Stikstofmonoxidedonoren (nitraten)

a. Wat is de effectiviteit van stikstofmonoxidedonoren (voor tocolyse) t.a.v. verlenging van de zwangerschapsduur?

Er is momenteel onvoldoende bekend over het gebruik van stikstofmonoxidedonoren als tocolyticum om gebruik ervan te ondersteunen. In de meta-analyse van Haas et al. werd het gebruik van stikstofmonoxidedonoren voor tocolyse niet onderzocht (Haas 2009). Wel is er een cochrane review waarin 5 RCT's geïncludeerd werden (466 vrouwen) (Duckitt 2002). In al deze studies werd nitroglycerine gebruikt. Nitroglycerine verlengde de zwangerschapsduur niet en gaf ook geen verbetering in neonatale uitkomsten ten opzichte van placebo, geen behandeling, of andere tocolytica zoals ritodrine, albuterol en magnesiumsulfaat.

b. Wat zijn de bijwerkingen van stikstofmonoxidedonoren (voor tocolyse) bij het kind?

Bij hypotensie bestaat in theorie het risico op hypoperfusie van de placenta, maar foetale complicaties zijn vooralsnog niet beschreven. Langetermijneffecten zijn niet onderzocht.

c. *Wat zijn de bijwerkingen van stikstofmonoxidedonoren (voor tocolyse) bij het kind?*

Stikstofmonoxidedonoren zorgen voor een dilatatie van de gladde spierlaag in de arteriën, waardoor het risico op hypotensie bestaat. Bijwerkingen zijn vrijwel gelijk aan die van calciumantagonisten, bestaande uit duizeligheid, palpitaties en *flushing*.

d. *Reduceert het langer dan 48 uur behandelen met stikstofmonoxidedonoren van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte de kans op morbiditeit en mortaliteit van het kind?*

Vergelijkende trials over onderhoudsbehandeling met stikstofmonoxidedonoren voor tocolyse werden niet gevonden.

Tocolyse bij dreigende vroeggeboorte voor 28 weken

Zoals eerder genoemd, werden in de meta-analyse van Haas alleen studies geïnccludeerd waarin randomisatie tussen 28 en 32 weken plaatsvond. Kinderen geboren bij een zwangerschapsduur van minder dan 26 weken hebben echter een extreem hoog risico op mortaliteit en morbiditeit, en derhalve lijkt het van belang om het effect van tocolyse juist in die groep te analyseren. Hiertoe werd opnieuw in de literatuur gezocht naar studies specifiek over tocolyse bij dreigende vroeggeboorte onder de 28 weken. Ook werden de inclusiecriteria voor zwangerschapsduur bestudeerd van alle individuele studies die geïnccludeerd werden in andere systematische (cochrane)reviews over kortdurende tocolyse (Anotayanonth 2004, King 2003, King 2005, Mercer 2009, Papatsonis 2005, Vermillion 2001). Geen van de 63 gevonden studies includeerde specifiek vrouwen met een zwangerschapsduur van minder dan 28 weken. Eén studie over prostaglandinesynthetaseremmers includeerde tussen 24 en 25 weken, echter de studiepopulatie was klein ($n = 32$) (Niebyl 1980). Zoals eerder vermeld, werd recentelijk in Nederland de APOSTEL-II-studie (Roos 2009) afgerond, waarin door middel van een placebogecontroleerde multicenterstudie gerandomiseerd is uitgezocht wat het effect is van onderhoudsbehandeling met tocolyse (nifedipine) bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen 26+0 en 32+2 weken amenorroeduur. De resultaten van deze studie zijn bij het schrijven van deze richtlijn nog niet gepubliceerd. Het is op basis van de beschikbare literatuur derhalve niet mogelijk een uitspraak te doen over de effectiviteit en bijwerkingen van tocolyse bij extreem prematuren.

Conclusies

Niveau 1	Bij de behandeling van dreigende vroeggeboorte is tocolyse (tot 48 uur) effectief voor het kortdurend uitstellen van de partus. Van de verschillende groepen tocolytica (bèta-sympathicomimetica, calciumantagonisten, oxytocinereceptorantagonisten, prostaglandinesynthetaseremmers en magnesiumsulfaat) lijken de prostaglandinesynthetaseremmers het effectiefst voor weeënremming tussen de 28 en 32 weken. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Haas 2009)</i>
Niveau 1	Voor geen van de onderzochte tocolytica werd een significant effect gevonden op de neonatale morbiditeit en prevalentie van RDS tussen de 28 en 32 weken AD. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Haas 2009)</i> Er zijn aanwijzingen dat calciumantagonisten vergeleken met andere tocolytica (voornamelijk bètamimetica) effectiever zijn in het reduceren van neonatale RDS, necrotiserende enterocolitis, intraventriculaire hemorragie en neonatale icterus. <i>Bewijskrachtniveau A2 (King 2005)</i>
Niveau 1	Met uitzondering van bètasympathicomimetica waren er geen grote verschillen tussen de groepen wat betreft de maternale bijwerkingen. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Haas 2009)</i>
Niveau 2	De eerder beschreven effecten op het voortijdig sluiten van de ductus Botalli bij gebruik van prostaglandinesynthetaseremmers werden niet teruggevonden in meta-analyses. Wel werd een verhoogd risico periventriculaire leukomalacie en necrotiserende enterocolitis gevonden. <i>Bewijskrachtniveau A2 (Amin 2009)</i>
Niveau 4	Gegevens over effectiviteit en bijwerkingen van tocolyse bij dreigende extreme vroeggeboorte (< 28 weken) zijn niet beschikbaar.

Niveau 2	Behandeling met tocolyse als onderhoudstherapie langer dan 48 uur bij kinderen boven de 26 weken is niet effectief gebleken voor het verbeteren van perinatale uitkomsten. <i>Bewijskrachtniveau A2 (Thornton 2005, Berkman 2003, Sanchez-Ramos 1999).</i>
Niveau 2	Gelijktijdig toediening van verschillende soorten tocolytica gaat samen met een verhoogd risico op ernstige maternale bijwerkingen. <i>Bewijskrachtniveau A2 (De Heus 2009)</i>

Overwegingen

- Studies over tocolyse en vroeggeboorte zijn lastig te analyseren aangezien er maar weinig placebogecontroleerde studies zijn en vergelijkende studies vaak niet goed zijn opgezet of te weinig power hebben. Veel van de studies hebben daarom een hoge kans op vertekening door selectie-, performance-, attrition- (selectieve uitval van patiënten) en detectiebias (Peltoniemi 2007).
- Voor geen van de onderzochte tocolytica werd een significante verbetering in neonatale uitkomst vastgesteld. Derhalve blijft er twijfel bestaan over het nut van tocolyse. De werkgroep is van mening dat tocolyse waarschijnlijk nuttig is voor het kortdurend verlengen van de zwangerschapsduur om corticosteroïden in te kunnen laten werken en de mogelijkheid te genereren om patiënte (indien nodig) over te plaatsen naar een derdelijnscentrum.
- De andere onderzochte middelen zijn vergelijkbaar in effectiviteit voor het verlengen van de zwangerschapsduur. De werkgroep heeft voor het bepalen van een middel van voorkeur de voor- en nadelen afgewogen:
 - Bètasymphaticomimetica: hebben de meeste bijwerkingen en zijn daardoor niet eerste keus.
 - Nifedipine: veelgebruikt in Nederland, bestaat ervaring mee. Geen ongunstige kortetermijneffecten op het kind gerapporteerd. Langetermijneffecten op het kind zijn onbekend (op 9-jarige leeftijd geen verschil met ritodrine). Ernstige bijwerkingen zijn niet gerapporteerd. Wel gaat gebruik van nifedipine soms gepaard met hypotensie, misselijkheid, hoofdpijn, palpitations en gastro-intestinale bijwerkingen. (de Heus 2009, Al-Omari 2006, Sanu 2010, Lyndrup 2007).
 - Atosiban: het effect op verlenging van de zwangerschapsduur werd in eerdere cochrane reviews niet aangetoond. In de meta-analyse van Haas wel (Haas 2009). Het middel is geregistreerd voor tocolyse in Nederland en er is ervaring mee. Kortetermijneffecten zijn niet verschillend van placebo. Langetermijneffecten zijn onbekend. De kosten van atosiban zijn aanzienlijk hoger dan die van nifedipine.

- Magnesiumsulfaat: het effect op verlenging van de zwangerschapsduur werd in eerdere cochrane reviews niet aangetoond (Crowther 2002). In de meta-analyse van Haas wel.
- Prostaglandinesynthetaseremmers: lijken de effectiefst tocolytica. Alleen te gebruiken voor 32 weken wegens verhoogd risico op voortijdig sluiten van de ductus Botalli. Tegenstrijdige evidence over risico op periventriculaire leukomalacie en necrotiserende enterocolitis, waardoor enige terughoudendheid geboden lijkt. In RCT's is deze samenhang niet aangetoond.
- Stikstofmonoxidedonoren: onvoldoende gegevens om dit middel aan te bevelen voor tocolyse.
- Een probleem van het gebruik van enkele tocolytica zoals nifedipine, magnesiumsulfaat en indometacine is dat deze middelen niet voor deze indicatie geregistreerd zijn. Wel is het zo dat middelen die in richtlijnen geadviseerd worden, gedoogd worden. In tabel 1 zijn mogelijke doseringsschema's weergegeven (bijlage).
- Recente ontwikkelingen die meegewogen kunnen worden bij het starten van medicatie voor tocolyse zijn de analyse van bijwerkingen (de Heus 2009), het groeiende marktaandeel van atosiban (gezien de registratie, de kans op minder bijwerkingen bij vrouwen met reeds andere zwangerschapscomplicaties) en de te verwachte resultaten van de APOSTEL-studie. Het aantal verwijzingen naar perinatologische centra die reeds behandeld worden met atosiban stijgt. In het algemeen is het niet gebruikelijk dan de therapiekeuze te wijzigen.
- Het is logisch dat patiënten een langere periode van tocolyse vaak zelf wenselijker vinden dan stoppen na 48 uur. Goede uitleg over de geringe en slechts kortdurende effectiviteit van weeënremming is van belang.
- Hypertensie: indien zich bij een patiënte met een hypertensieve aandoening van de zwangerschap een spontane dreigende vroeggeboorte ontwikkelt, is het onwaarschijnlijk dat tocolyse zinnig is, aangezien hierbij niet zelden een indicatie voor het beëindigen van de zwangerschap bestaat op basis van maternale morbiditeit en foetale risico's.
- Bloedverlies en contracties: vaginaal bloedverlies ('randvenebloeding') is geen absolute contra-indicatie om de eventuele daaropvolgende uteruscontracties te remmen. Onduidelijk is of dit een vroeggeboorte voorkomt en of het zinnig is om de foetale uitkomst te verbeteren. Bij een placenta praevia worden geen middelen gegeven die invloed hebben op circulatie (dus alleen atosiban). Abruptio placentae wordt in Nederland over het algemeen als contra-indicatie voor weeënremming beschouwd.
- Er is zeer weinig onderzoek naar langetermijneffecten op het alsnog te vroeggeboren kind, en ook naar de groep die behandeld is, maar nog weken in utero blijft zitten.
- Wanneer bij dreigende vroeggeboorte magnesiumsulfaat gegeven wordt als neuroprotectivum voor het kind (zie hoofdstuk 7), kan de combinatie met tocolyse van invloed zijn op de keuze van het tocolyticum. Er werd een systematische search gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van de verschillende tocolytica in combinatie met magnesiumsulfaat in de zwangerschap. Van de 88

gevonden artikelen bleek er niet 1 relevant voor onze onderzoeksvraag. Ook in de door apothekers veelgebruikte informatiebronnen zoals het *Farmacotherapeutisch kompas* en het *Informatorium medicamentorum* wordt de combinatie van de verschillende tocolytica met magnesiumsulfaat niet als bekende interactie genoemd. In een derde (Amerikaanse) database, *Micromedex*, wordt wel een interactie vermeld, namelijk een versterking van het hypotensieve effect en mogelijke neuromusculaire blokkade. Gegevens zijn afgeleid uit 3 cases (bijlage 3).

- Het hoofdstuk beperkt zich tot eenlingzwangerschappen. De situatie bij meerlingen behoeft speciale aandacht. Hoewel een significant verband nooit is aangetoond, wordt in de literatuur gesuggereerd dat meerlingzwangerschappen een hoger risico hebben op complicaties bij tocolyse dan eenlingzwangerschappen. Een Nederlands cohortonderzoek met 441 meerlingzwangerschappen vond een relatief risico van 1,5 (95%-BI 0,39-5,0). In deze studie werden in de totale groep van 441 meerlingen 4 ernstige complicaties waargenomen, waarvan 2 met nifedipinegebruik en 2 met gecombineerd tocolyticumgebruik (De Heus 2009).

Aanbevelingen

Bij een spontane dreigende vroeggeboorte < 34+0 weken waarbij de bevalling binnen 2-10 dagen verwacht wordt, is tocolyse geïndiceerd voor het laten inwerken van de corticosteroïden en/of het overplaatsen van de patiënte naar een perinatologisch centrum (dit laatste is in de regel tot 32 weken)

Onderhoudsbehandeling met tocolyse is niet geïndiceerd.

Bij de keuze voor een tocolyticum zijn nifedipine en atosiban gelijkwaardig. op basis van het bijwerkingenprofiel heeft atosiban mogelijk een lichte voorkeur bij gecompliceerde zwangerschappen

Literatuur

ACOG practice bulletin. 2003 guideline Management of preterm labor.

Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Sep;128(1-2):129-34.

Amin SB, Sinkin RA, Glantz JC. Metaanalysis of the effect of antenatal indomethacin on neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Nov;197(5):486.e1-10.

Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004352.

- Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG* 2000 Jun;107(6):792-4.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
- de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
- Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD003927.
- Duckitt K, Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD002860. Review.
- Feldman S, Karalliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf* 1996 Oct;15(4):261-73.
- Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004071.
- Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Feb;170(2):474-8.
- Greig PC, Massmann GA, Demarest KT, Weglein RC, Holland ML, Figueroa JP. Maternal and fetal cardiovascular effects and placental transfer of the oxytocin antagonist atosiban in late-gestation pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Oct;169(4):897-902.
- Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol*. 2006 Oct;108(4):986-9.
- Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta-sympathomimetic tocolysis. The March of Dimes Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Oct;167(4 Pt 1):873-9.
- Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999 Nov;94(5 Pt 2):869-77.
- Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009 Mar;113(3):585-94.
- Han S, Crowther CA, Moore V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jul 7;7:CD000940. Review.
- Holleboom CA, Merkus JM, van Elferen LW, Keirse MJ. Randomised comparison between a loading and incremental dose model for ritodrine administration in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 Jul;103(7):695-701.

- Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DN, Samsom JF, van Geijn HP, Bleker OP, van Wassenaer AG. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG*. 2006 Mar;113(3):324-31.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Management of labor. ICSI 2009
- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
- King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD001992.
- Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 Dec;112(6):1221-6.
- Lyndrup J, Lamont RF. The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Jun;16(6):843-53. Review.
- Matijevic R, Grgic O, Vasilj O. Ritodrine in oral maintenance of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial. *Croat Med J* 2006 Feb;47(1):25-31.
- Meirowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics: a systematic review. *J Matern Fetal Med* 1999 Jul;8(4):177-83.
- Mercer BM, Merlino AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):650-68.
- Mittendorf R, Pryde PG, Lee KS. Association between use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Aug;189(2):613. No abstract available.
- Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 May;168(5):1350-3.
- Moise KJ Jr, Huhta JC, Sharif DS, Ou CN, Kirshon B, Wasserstrum N, Cano L. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 1988 Aug 11;319(6):327-31.
- Nassar AH, Ghazeeri G, Usta IM. Nifedipine-associated pulmonary complications in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 May;97(2):148-9.
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Dreigende vroeggeboorte. NVOG richtlijn 2010
- Niebyl JR, Johnson JW. Inhibition of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 1980 Mar;23(1):115-26.
- Neri I, Monari F, Valensise H, Vasapollo B, Facchinetti F, Volpe A. Computerized evaluation of fetal heart rate during tocolytic treatment: comparison between atosiban and ritodrine. *Am J Perinatol*. 2009 Apr;26(4):259-63. Epub 2008 Nov 19.

- Ozcan T, Turan C, Ekici E, Gökmen O, Doğan M, Kaleli B, Uludağ H, Karayalçın R. Ritodrine tocolysis and neonatal intraventricular-periventricular hemorrhage. *Gynecol Obstet Invest*. 1995;39(1):60-2.
- Palta M, Sadek M, Lim TS, Evans M, McGuinness G. Association of tocolytic therapy with antenatal steroid administration and infant outcomes. Newborn Lung Project. *Am J Perinatol*. 1998 Feb;15(2):87-92.
- Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP, Bleker OP, Adèr HJ, Dekker GA. Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2000 Apr;95(4):477-81.
- Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004452.
- Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007 Feb;119(2):290-8.
- RCOG guideline (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists). Preterm prelabour rupture of membranes. Guideline No. 44: November 2006. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT44PretermPrelabourRupture2006.pdf> (geraadpleegd augustus 2010)
- Ray D, Dyson D. Calcium channel blockers. *Clin Obstet Gynecol*. 1995 Dec;38(4):713-21.
- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000 May;182(5):1173-83.
- Roos C, Scheepers LH, Bloemenkamp KW, Bolte A, Cornette J, Derks JB, et al. Assessment of perinatal outcome after sustained tocolysis in early labour (APOSTEL-II trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:42.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Gaudier FL, Delke I. Efficacy of maintenance therapy after acute tocolysis: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Aug;181(2):484-90.
- Sanu O, Lamont RF. Critical appraisal and clinical utility of atosiban in the management of preterm labor. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Apr 26;6:191-9.
- Simhan HN, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. *Uptodate* 2010 May 3.
- Thornton JG. Maintenance tocolysis. *BJOG* 2005 Mar;112 Suppl 1:118-21.
- Thornton JG. The quality of randomised trials of tocolysis. *BJOG* 2006 Dec;113 Suppl 3:93-5.
- Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Koltun WD, Millar L, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000 May;182(5):1184-90.
- Van De Water M, Kessel ET, De Kleine MJ, Oei SG. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(3):340-5

van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. BJOG 2005 Apr;112(4):509-10.

Vermillion ST, Landen CN. Prostaglandin inhibitors as tocolytic agents. Semin Perinatol 2001 Aug;25(4):256-62.

Weintraub Z, Solovechick M, Reichman B, Rotschild A, Waisman D, Davkin O, Lusky A, Bental Y; Israel Neonatal Network. Effect of maternal tocolysis on the incidence of severe periventricular/intraventricular haemorrhage in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001 Jul;85(1):F13-7.

HOOFDSTUK 6 Diagnostiek en preventie rond groep B-streptokokken en vroeggeboorte

Uitgangsvragen

- 6.1 Wat is de prevalentie van GBS-dragerschap bij dreigende vroeggeboorte?
- 6.2 Wat is de voorspellende waarde van maternale positieve GBS-kweken bij dreigende vroeggeboorte voor de neonatale uitkomst?
- 6.3 Wat is de effectiviteit van behandeling met antibiotica van GBS-gekoloniseerde vrouwen bij dreigende vroeggeboorte op neonatale morbiditeit?
 - a. bij gebroken vliezen
 - b. bij staande vliezen

Inleiding

Neonatale sepsis als gevolg van een infectie met groep B-streptokokken (GBS) kan leiden tot ernstige neonatale morbiditeit en mortaliteit. In 2008 werd door de NVOG en de NVK een richtlijn opgesteld over preventie van neonatale GBS (NVOG/NVK 2008). De genoemde richtlijn bespreekt het beleid rond GBS-diagnostiek en behandeling/profylaxe bij alle zwangeren met een verhoogd risico, terwijl wij ons in dit hoofdstuk specifiek richten op GBS en vroeggeboorte.

De mortaliteit van vroege GBS-sepsis bedraagt 5% en van late GBS-sepsis 7%. Prematuriteit is in 30% van de gevallen een risicofactor bij de vroege vorm van neonatale GBS-sepsis en heeft een belangrijk aandeel in de neonatale morbiditeit en mortaliteit. In 55% van de sterfte bij vroege GBS-sepsis betreft het een prematuur geborene (Trijbels 2002). In de dagelijkse praktijk bestaat nogal eens onduidelijkheid over de betekenis van positieve kweken op GBS en het verdere beleid dat gevoerd dient te worden bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte.

Vragen die in dit hoofdstuk behandeld zullen worden, gaan over de prevalentie van GBS-positieve kweken bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte, de voorspellende waarde van positieve GBS-kweken voor de neonatale uitkomst, en over de effectiviteit van antibioticaprofylaxe/behandeling in geval van GBS-positieve kweken bij zwangeren met een dreigende vroeggeboorte met staande vliezen en met gebroken vliezen.

Voor de uitwerking van deze vragen is gebruikgemaakt van de bestaande richtlijn 'Preventie van neonatale groep-B-streptokokkenziekte' van de NVK en NVOG uit 2008, en van de wereldwijd veelgebruikte richtlijn van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) uit de Verenigde Staten (Schrag 2002). Deze richtlijn is in 2010 herzien in een samenwerkingsverband van de the American College of Obstetricians and Gynecologists ([ACOG](#)), the American Academy of Pediatrics ([AAP](#)), the American College of Nurse Midwives ([ACNM](#)) and the American Academy of Family Physicians ([AAFP](#)) (CDC richtlijn 2010).

Samenvatting van de literatuur

6.1 Wat is de prevalentie van GBS-dragerschap bij dreigende vroeggeboorte?

GBS komen wereldwijd voor. Het is niet uit de literatuur op te maken wat de prevalentie is van positieve GBS-kweken specifiek bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte.

Gegevens over de atermen periode zijn wel bekend. Tussen juli 2000 en december 2002 werd prospectief onderzoek gedaan naar de prevalentie van GBS in Nederland bij vrouwen met een amenorroeduur van 35 tot 37 weken (Valkenburg 2006). Van de 1702 geïncubeerde vrouwen bleek bij 21% (n = 356) sprake van GBS-dragerschap. Er werd geen relatie gevonden tussen kolonisatie en leeftijd, pariteit of het aantal miskramen. Wanneer gekeken werd naar etniciteit en het risico op GBS-kolonisatie, bleek dat vrouwen uit Europa en Latijns Amerika een kolonisatieprevalentie hadden van 21%, vergeleken met 29% bij Afrikaanse vrouwen en 13% bij Aziatische vrouwen. In totaal werd bij 173 van de 365 GBS-positieve vrouwen en bij 588 van de 1337 GBS-negatieve vrouwen opnieuw een kweek afgenomen bij de bevalling. Van de 173 vrouwen waren er 37 (21%) na circa 4 weken geen draagster meer, terwijl 38 van de 588 vrouwen (7%) bij wie de eerste kweek negatief was circa 4 weken later wel draagsters waren.

In een Deense studie met 2 jaar follow-up bleek ruim 50% van de vrouwen minstens een maal met GBS gekoloniseerd, van wie ongeveer een derde permanent en de overigen intermitterend (Hansen 2004). Voor Nederland zijn deze gegevens niet bekend. Het is onbekend of het percentage GBS-dragerschap bij dreigende vroeggeboorte hoger is. Waarschijnlijk is de incidentie vergelijkbaar, aangezien GBS-dragerschap geen risicofactor vormt voor vroeggeboorte (Garland 2000, Kubota 1998).

Bepalen van GBS-dragerschap

De voorspellende waarde van antenatale kweken voor GBS-kolonisatie bij de baring is afhankelijk van de afnametechniek, het kweekmedium (Rosa-Fraile 2005) en het moment van afname (Richtlijn GBS NVK/NVOG). De darm is vrijwel zeker het reservoir van GBS bij de mens. Van hieruit kan verspreiding optreden naar de blaas en de geslachtsorganen. Het vaststellen van GBS-kolonisatie geschiedt het best door met een en dezelfde wattenstok eerst materiaal af te nemen van de introitus vaginae en daarna uit het rectum. De cervix uteri is minder vaak gekoloniseerd. Een selectieve kweek is de gouden standaard: niet-selectieve media verminderen de detectie met de helft of meer. Evenals in de atermen periode zal een kleine proportie vrouwen niet gekoloniseerd zijn bij de screening, maar zal de GBS-kolonisatie oplopen tussen het moment van kweken en het begin van de bevalling.

Een belangrijk nadeel van kweken is dat het 24-48 uur duurt voordat een uitslag kan worden verkregen. Dit beperkt het gebruik ervan tijdens de baring. Er zijn op dit moment geen goede GBS-sneltests voorhanden. Een recente studie (Daniels 2009) naar sneltests voor kweken onderzocht de nauwkeurigheid, aanvaardbaarheid en de kosteneffectiviteit van polymerasekettingreactie (PCR) en optical immunoassay (OIA) als sneltests voor maternale kolonisatie met GBS durante partu, en vond dat screening door gebruik van een sneltest niet kosteneffectief was, op basis van de huidige sensitiviteit, specificiteit en kosten. De meest kosteneffectieve strategie was het routinematig ‘behandelen’ met intraveneuze antibioticaprofylaxe bij alle vrouwen, zonder screening, maar dit wordt niet aanvaardbaar geacht. In deze studie was geen van de sneltests voldoende nauwkeurig om aan te bevelen voor routinematig gebruik in de klinische praktijk.

6.2 Wat is de voorspellende waarde van maternale positieve GBS-kweken bij dreigende vroeggeboorte voor neonatale uitkomst?

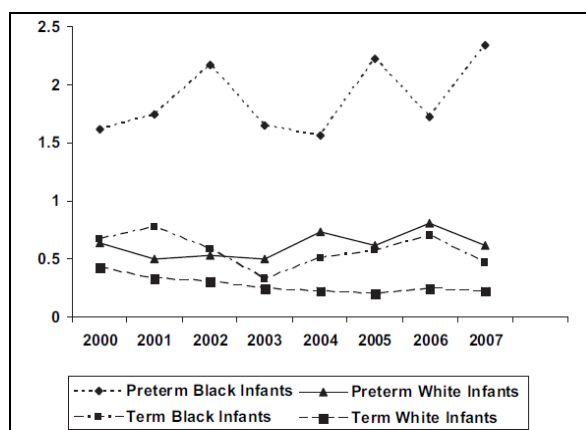
Kolonisatiekans: De kolonisatiekans bij prematuren van wie de moeder GBS-draagster is, is onbekend. In de aterm periode zal naar schatting gemiddeld 50% van alle kinderen van wie de moeder GBS-draagster is, tijdens de geboorte gekoloniseerd raken.

Infectiekans: Bij ongeveer 1% van de gekoloniseerde aterm geboren kinderen ontwikkelt zich een GBS-infectie. Bij 5% van hen worden neurologische restverschijnselen gevonden, met name na meningitis, die in circa 10% van deze gevallen optreedt. De mortaliteit van een ernstige GBS-infectie is 5%. Bij prematuren is de infectiekans mogelijk hoger dan bij aterm geboren kinderen (Stoll 2002).

Preterm geboren kinderen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van vroege GBS-infecties vergeleken met aterm geboren kinderen, en dit risico is het hoogst bij lagere amenorroe duur (fig. 6.1)(Adair 2003, Oddie 2002, Schuchat 1990). De incidentie van vroege sepsis bij prematuren is 1,5-2%. Bij prematuren met een geboortegewicht onder de 1500 g zijn GBS in 11,8% van de gevallen de verwekker (Stoll 2005).

In de VS werd een dalende trend gezien van vroege sepsis bij kinderen < 1500 g van 2% (1991-1993) naar 1,5% (1998-2000) na invoeren van antibioticaprofylaxe bij GBS-dragerschap. Het percentage waarbij GBS de verwekker waren, nam af van 30 naar 10%, maar *Escherichia coli* als verwekker nam toe van 15 naar 40%, terwijl de ‘case fatality rate’ steeg van 26 naar 37% (Stoll 2002).

Fig 6.1 Incidentie van vroege infectie met groep B-streptokokken, gevonden op gebruikelijke bacteriële surveillancelocaties, gestratificeerd naar etniciteit en termijn, 2000-2007 (bron: CDC. Trends in perinatal groep B streptococcal disease - US, 2000-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:109-12)



Net als bij vroege GBS-ziekte is prematuriteit een belangrijke risicofactor gebleken voor GBS-ziekte die na 7 dagen optreedt. Aangenomen wordt dat bij late GBS-infectie de contaminatie niet via het baringskanaal van de moeder verloopt.

Er is een aantal factoren waarvan bekend is dat ze, bij aanwezigheid van GBS in het baringskanaal, het risico op een neonatale vroege infectie aanzienlijk vergroten. Hiertoe worden gerekend: vroeggeboorte (< 37 weken), langdurig gebroken vliezen (> 18 uur), maternale koorts tijdens de baring (> 38°C, rectaal), ernstige maternale GBS-kolonisatie in de *huidige* zwangerschap, zoals bacteriurie of urineweginfectie door GBS, en een eerder kind met GBS-ziekte (Schrag 2002, Oddie 2002). Uit de multivariate analyse in de studie van Schrag et al worden bovendien etniciteit (zwarte populatie) en maternale leeftijd onder de 20 jaar als risicofactor genoemd.

Uit Nederlandse gegevens (NSCK, 1997-1998) blijkt dat de twee eerstgenoemde risicofactoren (vroeggeboorte en langdurig gebroken vliezen) het vaakst voorkomen (Trijbels 2002).

6.3 Wat is de effectiviteit van behandeling met antibiotica van GBS-gekoloniseerde vrouwen bij dreigende vroeggeboorte?

- a. *bij gebroken vliezen*
- b. *bij staande vliezen*

De vergelijkende studies naar GBS en antibiotica hebben alle betrekking op aterm geboren kinderen waardoor het niet mogelijk is een wetenschappelijk onderbouwde uitspraak te doen over het effect ervan bij vroeggeboorte. Vroege neonatale sepsis is relatief zeldzaam bij preterme kinderen en GBS zijn hierbij minder vaak de verwekker dan a term (zie bijv. Stoll 2002; zie eerdere tekst over incidentie).

De ORACLE-studies (Kenyon 2001 ORACLE-I, Kenyon 2001 ORACLE-II) onderzochten het effect van antibiotica bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte en respectievelijk gebroken en staande vliezen. In deze studie werd echter geen informatie verstrekt over de GBS-status van de zwangeren. Een studie van Mercer et al uit 1997 onderzocht de effectiviteit van antibiotische behandeling van vrouwen met PPROM bij wie afwachtend beleid gevoerd werd (Mercer 1997). De primaire uitkomstmaat was een ‘composite outcome’ van foetale mortaliteit, sterfte op kinderleeftijd, *respiratory distress*, ernstige intraventriculaire bloeding, graad 2 of 3 necrotiserende enterocolitis of sepsis binnen 72 uur na de geboorte. In de totale populatie hadden vrouwen die behandeld werden met antibiotica minder vaak de primaire uitkomst (44,1 vs 52,9%; $p = 0,04$), *respiratory distress* (40,5 vs 48,7%; $p = 0,04$), en necrotiserende enterocolitis (2,3 vs 5,8%; $p = 0,03$). Opvallend was dat bij secundaire analyse bleek dat bij GBS-positieve vrouwen geen enkel verschil aantoonbaar was voor de onderzochte uitkomstmaten tussen wel of niet behandelen met antibiotica. Ook werd in deze groep geen verschil in zwangerschapsduur vastgesteld (Mercer 1997).

In Nederland wordt tot op heden geadviseerd om ten minste 4 uur vóór de geboorte bij voorkeur te starten met 2 miljoen IE penicilline G intraveneus of als alternatief 2 g amoxicilline/ampicilline intraveneus te geven, waarna elke 4 uur respectievelijk 1 miljoen E of 1 g wordt toegediend tot aan de geboorte. Internationaal wordt het schema van de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gevolgd, waarbij penicilline G hoger wordt gedoseerd: er wordt gestart met 5 miljoen IE, waarna elke 4 uur 2,5 miljoen IE wordt gegeven (CDC-richtlijn 2002 en 2010). De beschermingsgraad wordt in het algemeen als adequaat beschouwd bij een interval van 4 uur tussen de gift van antibiotica en de geboorte. Ook bij kortere intervallen is een reductie in contaminatiekolonisatie waargenomen. De kans op neonatale GBS-kolonisatie blijkt afhankelijk te zijn van de tijdsduur tussen toediening en geboorte: 30% na 1-2 uur, 3% na 2-4 uur en 1% na meer dan 4 uur (de Cueto 1998).

Penicilline G verdient de voorkeur vanwege het smalle spectrum met minder kans op selectie van resistente bacteriën. Bij overgevoeligheid voor penicilline kan clindamycine (900 mg intraveneus elke 8 uur tot de geboorte) of erytromycine (500 mg intraveneus elke 6 uur tot de geboorte) worden gegeven. Recente gegevens wijzen op een toenemende prevalentie van GBS-resistentievorming tegen clindamycine en erytromycine (Simoes 2004). In Nederland was in 2007 de resistentie van GBS tegen clindamycine en erytromycine respectievelijk 7 en 8% (Muller 2008). Het is derhalve ook van belang om te blijven kweken om de resistentieontwikkeling te monitoren. Hoewel clindamycine wereldwijd als alternatief gebruikt wordt, zijn er in een recente studie aanwijzingen dat de geadviseerde dosering van 900 mg iv elke 8 uur inadequaat is (Muller 2008). Er zijn geen studies waarbij het concentratie-tijdverloop van erytromycine bij de moeder en de foetus tegelijkertijd onderzocht zijn, maar niet tegen sepsis). Door middel van allergietests, die in de zwangerschap veilig uitgevoerd kunnen worden, kan het gebruik van deze tweedekeuzemiddelen beperkt worden (GBS-richtlijn NVOG/NVK 2008).

Conclusies

Niveau 2	De prevalentie van positieve GBS-kweken bij de populatie zwangeren met een dreigende vroeggeboorte is niet uit de literatuur op te maken. De prevalentie van positieve GBS-kweken bij de populatie atermen zwangeren in Nederland bedraagt 21%. <i>Bewijskrachtniveau A2 (Valkenburg 2006)</i>
Niveau 2	De voorspellende waarde van GBS-dragerschap ten tijde van de premature partus op neonatale sepsis is niet uit de literatuur op te maken. Circa 2/3 van de GBS-draagsters is intermitterend gekoloniseerd. De waarde van een eenmalige kweek van oudere datum is dus beperkt. <i>Bewijskrachtniveau A2 (Hansen 2004)</i>
Niveau 4	Het is onduidelijk of chemoprofylaxe bij GBS-draagsters met dreigende vroeggeboorte de kans op neonatale infectieuze morbiditeit reduceert. Resistentievorming en verhoogde pathogeniteit van andere bacteriën kunnen het mogelijke effect op GBS-sepsis te niet doen. <i>Bewijskrachtniveau C/D(Ohlsson 2009) C/D(Ohlsson 2009)</i>

Overwegingen

- Er is beperkt onderzoek gedaan naar de benodigde diagnostiek en behandeling rond GBS-dragerschap/infectie specifiek bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte. De beschikbare literatuur beperkt zich voornamelijk tot de atermen periode, en aangezien neonatale GBS-infectie en de GBS-ziekte als gevolg hiervan zich mogelijk anders gedragen bij prematuren (meer vroege GBS, hogere mortaliteit, mogelijk andere serotypen, etc.) is op basis van deze literatuur moeilijk een uitspraak te doen over de vraag wanneer screening en eventuele profylaxe geïndiceerd zijn. Het *number needed to treat* van antibiotica bij GBS en vroeggeboorte is dus onbekend.

De CDC adviseren screening bij alle zwangeren met een dreigende vroeggeboorte (mits in de voorafgaande 4 weken niet verricht), en intrapartum antibioticaprofylaxe (IAP), hoewel dit niet goed wetenschappelijk onderbouwd is (CDC 2002).

- Er is geen enkele aanwijzing dat antibiotica durante partu alleen wegens een positieve GBS-kweek enige verbetering van de langetermijntoekomst geeft bij preterme kinderen. Wel is aannemelijk dat de kolonisatiekans afneemt door IAP. Er wordt daarom vanuitgegaan dat de kans op *early onset sepsis* (EOS) ook afneemt en de negatieve effecten daarvan. Onduidelijk is wat de winst is van GBS-preventie als door resistentievorming de kans op en de ernst van gramnegatieve sepsis toeneemt. In de gerandomiseerde antibiotica bij PPRM-studie van Mercer was geen enkel gunstig kortetermijneffect van antibiotica bij GBS-positieve vrouwen aantoonbaar, echter wel bij GBS-negatieve vrouwen. Vooral de negatieve uitkomst van de ORACLE II op lange termijn (2 x grotere kans op cerebrale parese) maant tot voorzichtigheid. Er is geen enkele evidence dat IAP bij preterme kinderen effectief is voor reductie van morbiditeit; integendeel, eerder het tegenovergestelde (Stoll 2000, Mercer 1997 en Kenyon 2001).
- Het grootschalig toedienen van IAP kan resulteren in ongewenste bijwerkingen, zoals overgevoeligheid of resistentie voor andere micro-organismen en het verstoren van de darmflora van zowel moeder als pasgeborene, evenals de vaginale flora. Hoewel IAP geassocieerd is met een afname in GBS infecties, zijn er ook meldingen van clusters van toegenomen gramnegatieve infecties onder neonaten als gevolg van de toename van profylactische behandeling (Joseph 1998, Stoll 2002, Terrone 1999). Bovendien wordt een incidentie van penicilline allergie bij de obstetrische populatie gemeld van 0,7 tot 10% (Erffmeyer 1981 deel 1 en 2, Surtees 1991). Om IAP te minimaliseren en toch optimale preventie van perinatale GBS-infectie bij preterme neonaten te bereiken, zou het voordelig zijn om alle zwangeren vroeg in de zwangerschap te screenen, maar deze resultaten zijn slechts voor 6 weken voorspellend en zullen dan dus later in de zwangerschap herhaald moeten worden. De incidentie van 'early onset'-GBS-ziekte bij vroeggeboorte is laag.
- Bijkomend probleem van grootschalige antibioticaprofylaxe is dat preterme baring nogal eens geprotraheerd verloopt en dat daardoor veel vaker een expositie van meer dan 24 uur zal optreden en daardoor de kans op resistentievorming.
- Van belang is overigens om bij vermoeden van intra-uteriene infectie (koorts moeder, tachycardie moeder en of kind, suboptimaal CTG) wel te behandelen met antibiotica.
- De werkgroep is van mening dat voor het formuleren van de aanbevelingen ook rekening dient te worden gehouden met de internationale richtlijnen. Zoals eerder genoemd adviseren de CDC IAP bij alle vrouwen die preterm bevallen, hoewel dit wetenschappelijk niet goed te onderbouwen is. Gezien de mogelijke negatieve effecten tracht de werkgroep een aanbeveling te doen waarbij de IAP gericht gegeven wordt, door bij GBS-draagsters penicilline (en geen breedspectrumantibiotica) te geven alleen indien zij evident in partu is. Daarbij wordt geaccepteerd dat dan een deel van de kinderen te snel

geboren worden. Echter, de werkgroep vermijdt toediening langer dan 24 uur. Bij vrouwen met onbekend of geen dragerschap van GBS en geen andere risicofactoren dan vroeggeboorte kan IAP achterwege blijven.

- Prematuren (< 35 weken) met een moeder met bekend GBS-dragerschap en geen of niet adequate IAP, zullen postpartum, ook indien er geen klinische symptomen van GBS-ziekte zijn, na inzetten van diagnostiek, direct behandeld worden als patiënten met neonatale sepsis (NVOG/ NVK richtlijn 2009, 'Preventie van neonatale groep-B-streptokokkenziekte (GBS-ziekte)').

Diagnostiek

- Uit praktisch oogpunt dient te worden meegenomen dat het voor de kinderartsen over het algemeen informatief is om bij preterm geboren kinderen de kweekuitslagen beschikbaar te hebben. Indien premature partus zich zo snel aandient dat kweekuitslagen nog niet beschikbaar kunnen zijn, dienen deze kweken ingezet te worden. De maternale kolonisatiestatus kan informatief zijn in het latere neonatale beloop.
- Huidige ontwikkelingen zijn gaande naar een GBS-sneltest als alternatief voor de kweek, maar deze zijn tot op heden nog niet geschikt gebleken. De PCR-methode werd besproken en is onvoldoende gevalideerd. Bovendien is deze vooralsnog niet geschikt om buiten het laboratorium te worden ingezet vanwege de eisen die gesteld worden aan de apparatuur, reagentia, kwaliteitscontroles en contaminatie risico en de complexiteit van de te verrichten handelingen. In theorie kunnen de resultaten snel verkregen worden, maar het is niet reëel om uit te gaan van minder dan 1 uur. Alleen al het transport van de materialen, controleren, valideren en verwerken van de uitslagen kost meer tijd. Bovendien zal de test niet 24 uur per dag, 7 dagen in de week ingezet kunnen worden. Een dagdeel is wel haalbaar (om 8 uur brengen; eind van de ochtend een resultaat). Opgemerkt dient te worden dat PCR de kweek ook niet overbodig zou maken. Bij een positieve kweek bij een patiënte met penicillineallergie zal resistentiebepaling gewenst zijn (waarvan de resultaten bij de bevalling bekend moeten zijn). Bij een negatieve PCR zal een kweek waarschijnlijk weinig aanvullende waarde hebben.
- Bekend is dat met de huidige transportmedia (Amies) de condities waaronder dit transport plaatsvindt de voorspellende waarde van de kweekuitslag kunnen beïnvloeden. Er is een ontwikkeling gaande waarbij een transportmedium gecombineerd met een ophopingsmedium met kleurindicator sneller dan de standaardkweek GBS kan aantonen (omslag duidt op GBS). Bij een hoge 'bacterial load' is deze omslag al na een paar uur incubatie zichtbaar. In principe wordt de omslag na 18-24 uur afgelezen. Door verbeterde transportcondities, gecombineerd met directe incubatie van de kweek wordt de kans op fout-negatieve kweekresultaten kleiner. Daardoor zullen zowel commensale als invasieve GBS-infecties meer worden gedetecteerd. Resultaten van vergelijkend onderzoek met deze methode zijn nog niet bekend.

- De ontwikkeling van een PCR waarbij onderscheid kan worden gemaakt tussen invasieve GBS-stammen en commensale GBS-stammen zal nog langere tijd nodig hebben (van Elzakker 2009).
- Bij vergelijking van de resultaten in de literatuur moet meegenomen worden dat een praktijk van spoelen met chloorhexidine de resultaten van de kweek negatief zal beïnvloeden.

Aanbevelingen

Bij dreigende vroeggeboorte wordt geadviseerd diagnostiek naar GBS-dragerschap uit te voeren.

De werkgroep adviseert zwangeren met een dreigende vroeggeboorte en GBS-dragerschap alleen profylactisch te behandelen met penicilline (en geen breedspectrumantibiotica) indien zij evident in partu zijn. Preventieve toediening van antibiotica voor langer dan 24 uur wordt afgeraden.

De werkgroep is van mening dat preventieve antibiotica bij dreigende vroeggeboorte in principe alleen geïndiceerd zijn bij vrouwen met tekenen van intra-uteriene infectie of bij GBS-dragerschap.

Literatuur

- Adair CE, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ* 2003 Aug 5;169(3):198-203.
- CDC. From the Centers for Disease Control. Revision of guidelines for the prevention of perinatal group B streptococcal disease. *JAMA* 2002 Mar 6;287(9):1106-7.
- CDC guidelines (Centers for Disease Control and Prevention). Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*; November 19, 2010 / Vol. 59 / No. RR-10. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5910.pdf>.
- de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998 Jan;91(1):112-4.
- Daniels J, Gray J, Pattison H, Roberts T, Edwards E, Milner P, et al. Rapid testing for group B streptococcus during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2009 Sep;13(42):1-iv.

- Elzakker E van, Yahiaoui R, Visser C, Oostvogel P, Muller A, Ho YR, et al. Epidemiology of and prenatal molecular distinction between invasive and colonizing group B streptococci in The Netherlands and Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009 Aug;28(8):921-8.
- Erffmeyer JE. Adverse reactions to penicillin. Part II. *Ann Allergy* 1981 Oct;47(4):294-300.
- Erffmeyer JE. Adverse reactions to penicillin. Part I. *Ann Allergy* 1981 Oct;47(4):288-93.
- Garland SM, Kelly N, Ugoni AM. Is antenatal group B streptococcal carriage a predictor of adverse obstetric outcome? *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2000;8(3-4):138-42.
- Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sørensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol*. 2004 Jan;42(1):83-9.
- Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset *Escherichia coli* disease. The effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 Jan;152(1):35-40.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001 Mar 31;357(9261):989-94.
- Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001 Mar 31;357(9261):979-88.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet* 2008 Oct 11;372(9646):1310-8.
- Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008 Oct 11;372(9646):1319-27.
- Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonization and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 1998 Dec;92(6):926-30.
- Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, Goldenberg RL, Das AF, Ramsey RD, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997 Sep 24;278(12):989-95.
- Muller AE, Valkenburg-van den Berg AW, Kreft D, Oostvogel PM, Sprij AJ, van BA. Low rate of carriage of macrolide-resistant group B streptococci in pregnant women in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 Mar;137(1):17-20.
- Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dorr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 May;54(5):2175-81.

- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Preventie van neonatale groep-B-streptokokkenziekte (GBS). www.nvog.nl 2008 [cited 2010 Jul 22]; Available from: URL: http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/pagina.php&fSelectTG_62=75&fSelectedSub=62&fSelectedParent=75
- Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ* 2002 Aug 10;325(7359):308.
- Rosa-Fraile M, Camacho-Munoz E, Rodriguez-Granger J, Liebana-Martos C. Specimen storage in transport medium and detection of group B streptococci by culture. *J Clin Microbiol* 2005 Feb;43(2):928-30.
- Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990 Sep;162(3):672-7.
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002 Aug 16;51(RR-11):1-22.
- Simoes JA, Aroutcheva AA, Heimler I, Faro S. Antibiotic resistance patterns of group B streptococcal clinical isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12(1):1-8.
- Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, Fanaroff AA, Duara S, Goldberg R, Laptook A, Walsh M, Oh W, Hale E; National Institute of Child Health and Human Development. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Jul;24(7):635-9.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002 Jul 25;347(4):240-7.
- Surtees SJ, Stockton MG, Gietzen TW. Allergy to penicillin: fable or fact? *BMJ* 1991 May 4;302(6784):1051-2.
- Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, Britt LB, Martin JN, Jr., Perry KG. Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Jun;180(6 Pt 1):1345-8.
- Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Oct;179(4):879-83.
- Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009 Feb 13;58(5):109-12.

- Trijbels-Smeulders M, Gerards LJ, PC M, de JP, van Lingen RA, Adriaanse AH, et al. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in The Netherlands 1997-98. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002 Oct;16(4):334-41.
- Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Oostvogel PM, Mutsaers JA, Renes WB, Rosendaal FR, et al. Prevalence of colonisation with group B Streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Feb 1;124(2):178-83.
- Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol* 2010 Jun;37(2):375-92.

HOOFDSTUK 7 Magnesiumsulfaat op foetale indicatie (neuroprotectie) bij dreigende vroeggeboorte

Uitgangsvragen

- 7.1 Wat is bekend over gunstige effecten van behandeling met magnesiumsulfaat op het kind, bij dreigende vroeggeboorte?
 - a. Dosering en toediening van magnesiumsulfaat op foetale indicatie
 - b. Wanneer toedienen?

Inleiding

Sinds kort is duidelijk dat magnesiumsulfaat mogelijk een neuroprotectief effect op het prematuur geboren kind heeft en het middel wordt daarom in deze richtlijn behandeld. Het gaat hierbij dus niet om het voorkómen van eclampsie bij hypertensieve aandoeningen, maar om een geheel andere indicatie, namelijk het verbeteren van de langetermijntuitkomst van het prematuur geboren kind door antenatale behandeling van de moeder met magnesiumsulfaat.

In sommige landen wordt behandeling met magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind veelvuldig toegepast, terwijl deze behandeling in andere landen nog relatief onbekend is. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de beschikbare literatuur rondom de effectiviteit en toepassing van magnesiumsulfaat als neuroprotectivum bij het kind.

Er werd gebruikgemaakt van bestaande richtlijnen uit de Verenigde Staten (ACOG 2010, ICSI 2009) en er werd gezocht in de Cochrane Library en PubMed.

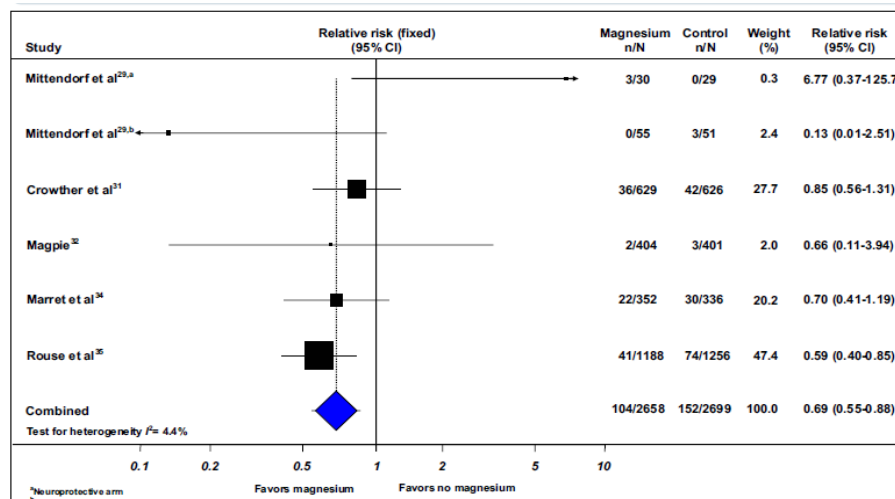
Samenvatting van de literatuur

7.1 Wat is bekend over gunstige effecten van behandeling met magnesiumsulfaat op het kind, bij dreigende vroeggeboorte?

Een meta-analyse van RCT's onderzocht of magnesiumsulfaat toegediend bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte voor 34 weken amenorroeduur het risico op cerebrale parese bij hun kinderen zou kunnen verlagen. Zes studies werden geïnccludeerd (4796 vrouwen en 5357 kinderen). Het antenataal toedienen van magnesiumsulfaat bij deze groep vrouwen hing samen met een significante reductie van het risico op cerebrale parese (RR 0,69; 95%-BI 0,55-0,88, zie fig. 7.1), matige of ernstige cerebrale parese (RR 0,64; 95%-BI 0,44-0,92) en substantiële grove motorische disfunctie (RR 0,60; 95%-BI 0,43-0,83). Er was geen verschil in het risico op neonatale mortaliteit (RR 1,01; 95%-BI 0,89-1,14)(zie tabel 7.1) (Conde-Agudelo 2009).

Concluderend toont deze meta-analyse dat magnesiumsulfaat, gegeven aan vrouwen met een dreigende vroeggeboorte voor 34 weken het risico op cerebrale parese van het kind verlaagt.

Fig. 7.1 Effect van magnesiumsulfaat op cerebrale parese (bron: Conde-Agudelo 2009)



Conde-Agudelo. Antenatal magnesium sulfate for preventing cerebral palsy in preterm infants. Am J Obstet Gynecol 2009.

Tabel 7.1 Effect van magnesiumsulfaat op cerebrale parese en neonatale sterfte (bron: Conde-Agudelo 2009)

TABLE 3 Effect of magnesium sulfate on cerebral palsy and pediatric mortality					
Outcome	No. of trials	No. of events/total number		Relative risk (95% CI)	I^2 (%)
		Magnesium	No magnesium		
Cerebral palsy	6 ^{30-32,34,35}	104/2658	152/2699	0.69 (0.55-0.88)	4.4
Moderate/severe cerebral palsy	3 ^{31,34,35}	45/2169	72/2218	0.64 (0.44-0.92)	0.0
Mild cerebral palsy	3 ^{31,34,35}	54/2169	74/2218	0.74 (0.52-1.04)	0.0
Total pediatric mortality	6 ^{29,31,32,34,35}	401/2658	400/2699	1.01 (0.89-1.14)	38.9
Fetal mortality	5 ^{29,31,34,35}	17/2254	22/2298	0.78 (0.42-1.46)	0.0
Under 2 y of corrected age mortality	5 ^{29,31,34,35}	217/2254	220/2298	1.00 (0.84-1.19)	47.3
Death or cerebral palsy	6 ^{30-32,34,35}	505/2658	551/2699	0.92 (0.83-1.02)	43.3

CI, confidence interval.
Conde-Agudelo. Antenatal magnesium sulfate for preventing cerebral palsy in preterm infants. Am J Obstet Gynecol 2009.

Voordat bovenstaande meta-analyse werd gepubliceerd kwam in datzelfde jaar al een cochrane systematische review uit met dezelfde onderzoeksvraag, echter deze cochrane review includeerde studies over vroeggeboorte tot 37 weken amenorroe duur (5 RCT's; 6145 kinderen) in plaats van 34 weken. Deze meta-analyse kwam tot overeenkomstige resultaten, met een relatief risico van 0,68 (95%-BI 0,54 to 0,87; NNT 63) op cerebrale parese in de groep kinderen die antenataal met magnesiumsulfaat werden behandeld ten opzicht van kinderen die niet met magnesiumsulfaat waren behandeld (Doyle 2009).

7.1.a Dosering en toediening van magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind

De studies die geïncludeerd werden in de beide meta-analyses gebruiken verschillende toedieningsschema's (zie tabel 7.2) (Conde-Agudelo 2009, Doyle 2009). Ook de recentste artikelen over dit onderwerp benoemen dat het ideale toedieningsschema verder onderzocht dient te worden (Cahill 2010, ACOG 2010, Constantine 2009, Pryde 2009) en dat, wanneer besloten wordt tot het toedienen van magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind, tot die tijd de toedieningsschema's van de drie grootste RCT's die deze vraagstelling onderzochten, gebruikt dienen te worden (Mercer 2009). Als gekeken wordt naar de kwalitatief beste studie (Rouse 2008) dan zou 6 g magnesiumsulfaat gegeven kunnen worden als oplaaddosis, gevolgd door een onderhoudsdosis van 2 g/uur (gedurende 12 uur).

Mogelijk heeft het toedieningsschema zoals gebruikt in de RCT van Crowther et al. Uit 2003 en in de Magpie Trial (Altman 2002) (4 g bolus, daarna 1 g/uur onderhoudsdosering voor 24 uur of tot aan de geboorte) een gunstiger profiel wat betreft bijwerkingen en veiligheid. Pryde et al (2009) benadrukken dat het klinische relevante effect al in lage doses werkzaam zou zijn (rond 10 g of minder), en dat er aanwijzingen zijn voor foetale toxiciteit en foetale sterfte bij toenemende doses.

7.1.b Wanneer toedienen?

Vrouwen komen volgens de protocollen van de genoemde RCT's in aanmerking voor behandeling met magnesiumsulfaat (met als indicatie neuroprotectie van het kind) als de vroeggeboorte binnen 24 uur verwacht wordt (spontaan of iatrogeen). Er is echter geen reden om een spoedbevalling/sectio uit te stellen met als doel de magnesiumsulfaat in te laten werken.

Tabel 7.2

Toedieningsschema's van magnesiumsulfaat van de in de cochrane review opgenomen RCT's

Auteur	n=	Toediening	Oplaaddosis	Onderhoudsdosis	Duur onderhoudsbehandeling	Controle	Herhaalde giften?
Rouse 2008	2241	Iv	6 g in 20-30 min	2 g/uur	12 uur (tenzij al eerder bevallen)	identieke placebo	Ja
Crowther 2003	1255	Iv	4 g in 20 min	1 g/uur	24 uur (tenzij al eerder bevallen)	NaCl	Nee
Marret 2006	688	Iv	4 g in 30 min	n.v.t.	n.v.t.	NaCl	Nee
Magpie ¹ 2006	10,141	Iv	4 g in 10-15 min	1 g/uur i.v. of 5 g/4 uur i.m.	24 uur	NaCl	Nee
Mittendorf ² 2002	92	Iv	4 g als bolus	2 tot 3 g/uur	?	Ander tocolyticum	
Mittendorf ³ 2002	57	Iv	4 g als bolus	Nee	n.v.t.	NaCl	Nee

¹Deze studie had als doel het onderzoeken van neuroprotectieve effecten van MgSO₄ op de **moeder** in geval van eclampsie.

Effect op pasgeborene is secundaire analyse.

²Cohort vrouwen met < 5 cm ontsluiting (Doel MgSO₄: tocolyse).

³Cohort vrouwen met >4 cm ontsluiting

Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte vóór 34 weken, behandeling met magnesiumsulfaat een neuroprotectief effect heeft op het kind (reductie van het risico op cerebrale parese). Over de optimale dosering en het toedieningsschema bestaat nog onduidelijkheid. <i>Bewijskrachtniveau A1 (Conde-Agudelo 2009), A2 (Pryde 2009 en Mercer 2009)</i>
----------	---

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat de kwaliteit van het bewijs dat magnesiumsulfaat gegeven bij dreigende vroeggeboorte neuroprotectief werkt op de pasgeborene dusdanig overtuigend is dat hiervoor een aanbeveling kan worden gedaan voor de praktijk. Het betreft een nieuwe behandeling (voor deze indicatie) en zorgvuldig afwegen van voor- en nadelen en praktische toepasbaarheid is derhalve extra van belang.

- Het effect van magnesiumsulfaat is zwangerschapsduurafhankelijk. Gezien de lage incidentie van cerebrale parese na 32 weken (1%, t.o.v. 6% bij 28-31 weken en 14% bij 22-27 weken), en het feit dat de twee grootste studies uit de cochrane review tot 30 en 31 weken includeerden, is de werkgroep van mening dat er onvoldoende indicatie is om magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind na 32 weken aan te bevelen (Himpens et al. 2008).
- Bij het beoordelen van de geïnccludeerde studies valt op dat cerebrale parese in sommige trials de enige gemeten uitkomst is.
- De klinische relevantie van het voorkomen van cerebrale parese dient te worden afgewogen. Er zijn verschillende gradaties met licht tot zeer ernstig beloop.
- Praktische consequenties voor invoering van dit beleid zullen goed moeten worden overwogen. Een van de praktische overwegingen is de gecombineerde behandeling van magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind en tocolyse bij dreigende vroeggeboorte.
- Er werd een systematische search gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van de verschillende tocolytica in combinatie met magnesiumsulfaat in de zwangerschap. Van de 88 gevonden artikelen bleek er niet 1 relevant voor onze onderzoeksvraag. Ook in de door apothekers veelgebruikte informatiebronnen zoals het *Farmacotherapeutisch kompas* en het *Informatorium medicamentorum* worden de combinatie van de verschillende tocolytica met magnesiumsulfaat niet als bekende interactie genoemd. In een derde (Amerikaanse) database, *Micromedex*, wordt

wel een interactie vermeld, namelijk een versterking van het hypotensieve effect en mogelijke neuromusculaire blokkade. Gegevens zijn afgeleid uit 3 cases (bijlage 1 tekst 5.2).

Aanbevelingen

Gezien het neuroprotectieve effect op het kind wordt magnesiumsulfaat bij vrouwen met een spontane dreigende vroeggeboorte vóór 32 weken geadviseerd.

Literatuur

- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jun 1;359(9321):1877-90.
- Cahill AG, Stout MJ, Caughey AB. Intrapartum magnesium for prevention of cerebral palsy: continuing controversy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010 Apr;22(2):122-7.
- Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. *Obstet Gynecol* 2010 Mar;115(3):669-71.
- Costantine MM, Weiner SJ; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2009 Aug;114(2 Pt 1):354-64.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Nov 26;290(20):2669-76.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
- Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol*. 2008 May;50(5):334-40. Epub 2008 Mar 18. Review.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Management of labor. ICSI 2009.
- Mercer BM, Merlino AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):650-68.
- Pryde PG, Mittendorf R. Contemporary usage of obstetric magnesium sulfate: indication, contraindication, and relevance of dose. *Obstet Gynecol* 2009 Sep;114(3):669-73.

Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008 Aug 28;359(9):895-905.

HOOFDSTUK 8 Counselen van de neonatale prognose

Uitgangsvragen

- 8.1 Welke informatie dient te worden verstrekt aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn/groei?
- 8.2 Op welk moment dient die informatie verstrekt te worden?
- 8.3 Door wie dient de informatie verstrekt te worden?

Inleiding

Eerst willen we opmerken: dat de counseling zowel kan gelden voor iatrogene als voor spontane vroeggeboorte.

De consequenties van een vroeggeboorte kunnen zeer groot zijn, zowel voor het kind als voor de ouders. De prognose van te vroeg geboren kinderen is de laatste twee decennia verbeterd. Deze verbetering wordt toegeschreven aan veranderingen in de perinatale zorg. Belangrijke voorbeelden hiervan zijn regionalisatie van de zorg voor hoogrisicozwangerschappen, antenatale toediening van corticosteroiden, verbeterde beademingstechnieken, toediening van surfactant en meer geavanceerde monitoring van vitale parameters.

Antenatale besluitvorming rondom het beleid bij een vroeg geboren kind vereist daarom zorgvuldige en eenduidige informatievoorziening door de betrokken zorgverleners aan ouders. In dit hoofdstuk worden de volgende vragen behandeld: welke informatie dient verstrekt te worden aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn? Op welk moment dient deze informatie verstrekt te worden, en door wie?

Om antwoord te geven op deze vragen is eerst gezocht naar bestaande internationale richtlijnen, en vervolgens naar literatuur in zoekdatabases (Cochrane Library, PubMed). Bovendien werd een patiëntenfocusgroep georganiseerd om de patiëntenperspectieven te integreren met de literatuur en werd expert opinion verkregen van de werkgroepleden, en gegevens uit de database van de Stichting Perinatale Registratie Nederland (PRN). Voor de prognose van extreem prematuur geboren kinderen (voor 26 weken amenorroeduur) verwijzen wij naar de multidisciplinaire richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ (NVOG & NVK 2010).

Tot slot wordt de lezer er op geattendeerd dat dit hoofdstuk in grote mate overeenkomt met het hoofdstuk “Counselen van de neonatale prognose” van de multidisciplinair opgestelde richtlijn Hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap (www.nvog.nl).

8.1 Welke informatie dient te worden verstrekt aan ouders over de prognose van hun kind bij verwachte vroeggeboorte bij een gegeven termijn/groei?

Overleven zonder ernstige handicap

Bij een verwachte vroeggeboorte behoort informatie over de prognose van het kind aan de ouders verstrekt te worden. Het gaat bijvoorbeeld om de kans op sterfte of overleving, de kans op overleving met ernstige handicap, lichte handicap of zonder handicap. Bij het gebruik van deze termen is het van belang dat het voor de ouders duidelijk is wat onder ernstige of lichte handicap wordt verstaan. De domeinen van ontwikkeling waarin zich een handicap kan voordoen, zijn: motoriek (bijvoorbeeld cerebrale parese (CP)), gehoor, visus, cognitieve ontwikkeling, gedragsproblemen en psychosociaal functioneren.

In de talrijke nationale en internationale publicaties betreffende uitkomst na vroeggeboorte worden veel verschillende testen gebruikt om de verschillende domeinen van ontwikkeling te kwantificeren (Van Baar 2000). De Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSID; Bayley 2006; San Antonio) is op dit moment de beste en meest algemeen aanvaarde ontwikkelingstest voor jongere kinderen (van 4-5 jaar). De BSID wordt op grote schaal gebruikt in de follow-up van ex-prematuren voor de kwantificatie van motorische (Psychomotor Development Index; PDI) en mentale (Mental Development Index; MDI) ontwikkeling.

Definities van de ernst van de handicap zijn niet eenduidig en maken vergelijking moeilijk. Er worden voor de diagnose ernstige handicap vaak verschillende classificaties en definities gebruikt. De classificatie van de EpiCure-studiegroep wordt veel gebruikt (Marlow 2005). In deze studie wordt gesproken van ernstige handicaps als het kind naar alle waarschijnlijkheid in hoge mate afhankelijk wordt van zorg van anderen, bij cerebrale parese, een IQ van meer dan 3 SD onder het gemiddelde, doofheid en blindheid. Lichte handicaps worden hierin gedefinieerd als minder ernstige motorische afwijkingen, visusproblemen (geen blindheid) en gehoorsverlies waarvoor hulpmiddel noodzakelijk is en een ontwikkelingsachterstand van minder dan 2 SD onder het gemiddelde. De combinatie van enkele handicaps uit verschillende domeinen kan ernstige gevolgen hebben voor het functioneren op latere leeftijd.

Literatuur

Recentelijk werd een systematische review van cohorten uit Europa met uitkomsten na prematuriteit gepubliceerd (Milligan 2010). In deze meta-analyse zijn de mortaliteit en percentages ernstige handicap van alle Europese cohorten van de afgelopen 25 jaar weergegeven (*tabel*). Alle studies vonden dat de zwangerschapsduur de sterkste voorspeller is voor mortaliteit. Het geboortegewicht is

ook een sterke voorspeller voor mortaliteit. Studies die de mortaliteit over tijd vergeleken, zagen een afname van mortaliteit per zwangerschapsduur, behalve bij de immaturen onder de 24 weken.

Alle studies rapporteren meer cerebrale parese (CP) in de groep van ernstig prematuren ($AD \leq 32$ weken) in vergelijking met de normale atermen populatie. De incidentie van spasticiteit varieert van 6 tot 9% onder de 32 weken, maar is 16-28% onder de 26 weken. De incidentie van spasticiteit is toegenomen bij groeigeretardeerde kinderen. Ontwikkelingsachterstand wordt evidenter bij toename van de kalenderleeftijd. Prematuren hebben vaker een taalachterstand in vergelijking met hun controle. Significante gehoor- (1-2%) en visusstoornissen (10-2%) zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur, de incidentie is vergelijkbaar in de verschillende cohorten. Gedragsproblemen en problemen met sociale adaptatie komen frequenter voor bij ernstig premature kinderen in vergelijking met controlepersonen.

Een meta-analyse van 3 verschillende motorische functietests bij ernstig premature ($AD \leq 32$ weken) en pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht (≤ 1500 g) geeft duidelijk bewijs voor substantiële motorische ontwikkelingsachterstand bij ernstige premature en *very low birth weight infants* (VLBW) t.o.v. atermen leeftijdsgenoten (*peers*) (De Kievit 2009). Ex-prematuren blijven gemiddeld 0,57-0,88 SD achter t.o.v. hun aterm geboren leeftijdsgenoten. De gebruikte motorische functietests: BSID II, de Movement Assessment Battery for Children (MABC) en de Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOTMP) zijn consistent wat betreft die bevindingen.

Inceptiecohorten van voldoende kwaliteit met $> 80\%$ follow-up zijn beschreven, zowel in internationale literatuur: EpiBel (Wood 2005), EpiCure (Marlow 2005), EpiPage (Charkaluk 2010), MOSAIC (Draper 2009); als in nationale literatuur: POPS 1983 (Hille 2008; Walther 2000), LFUPP 1996-1997 (Rijken 2007; Stoelhorst 2003).

Er is geen systematische review van retrospectieve historische cohorten met consistentie (homogeniteit) van de afzonderlijke resultaten. Retrospectieve historische cohorten van voldoende kwaliteit zijn in de nationale en internationale literatuur beschikbaar. Het lijkt niet zinvol een search te doen naar een review van retrospectieve historische cohorten gezien de verwachte heterogeniteit van de verschillende onderzoeken.

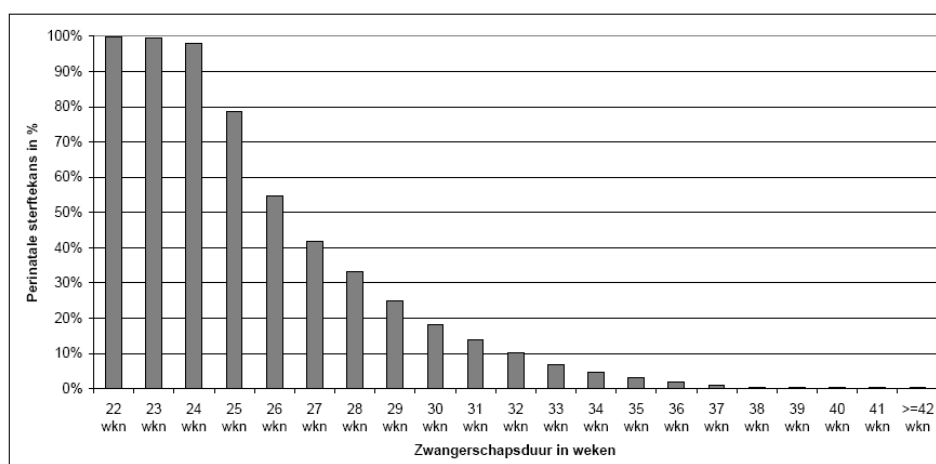
Het vergelijken van langetermijntkomsten in historische cohorten geeft aan dat, door verbetering van de perinatale behandeling, weliswaar de mortaliteit is gedaald, maar dat deze verbetering wel heeft geleid tot een significante morbiditeit (Stoelhorst 2005). Mortaliteit, kortetermijnmorbiditeit en langetermijntkomsten zijn vooral afkomstig uit onderzoeken met historische cohorten (EpiBel, EpiCure, EpiPage). Een meta-analyse van Aarnoudse-Moens laat zien dat ernstig prematuren en

pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht een matige tot ernstige achterstand vertonen in academische prestaties, aandachtsproblemen, internaliserende gedragsproblemen en zwakke executieve functie (cognitieve controle) (Aarnoudse-Moens 2009).

Recentelijk verschijnen er meer publicaties over de uitkomsten van de matig prematuren (AD 32-36 weken). Opvallend is dat deze groep op latere leeftijd meer hinder ondervindt van cognitieve en emotionele regulatiestoornissen. Leerproblemen, een iets lager IQ en aandachts- en gedragsproblemen worden vaker gezien in vergelijking met aterm geboren leeftijdsgenoten. De matig prematuren volgen 2 x zo vaak speciaal onderwijs als de gemiddelde Nederlands populatie (Van Baar 2009).

Landelijke registratie (PRN-LNR-database). De Landelijke Neonatologie Registratie (LNR) bevat data over mortaliteit en perinatale morbiditeit van de 10 neonatale intensive-care-units (NICU's) en ongeveer 61 van de 100 Nederlandse kindergeneeskundeafdelingen.

Fig. 8.1 Perinatale sterftetekans (per 1000) naar zwangerschapsduur (bron: PRN 2000-2006; n = 1.257.026; Bonsel 2009)



De werkgroep van de richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’ heeft zich gebogen over de vraag op basis van welke factoren deze risico-inschatting gemaakt zou moeten worden en is van mening dat, naast de amenorroeduur, ook individuele prognostische factoren (zoals geslacht, etnische afkomst, gewicht en infectie) dienen te worden meegenomen bij de counseling (NVOG & NVK 2010). Ze kunnen een rol spelen in het perinatologisch beleid, waarbij echter de beperking in acht genomen moet worden dat tot op heden niet vaststaat welk gewicht aan individuele prognostische factoren toegekend moet worden, omdat deze nooit zijn geëvalueerd in de Nederlandse praktijkvoering. Voor beleid ten aanzien van extreme vroeggeboorte wordt verwezen naar de richtlijn ‘Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte’.

Het counselingsgesprek

De omvang en de inhoud van de counseling dienen aan te sluiten bij de situatie en ouders. Ten minste de prognose en meest voorkomende problemen dienen aan bod te komen bij de counseling. Overige punten die, rekening houdend met patiënt en situatie, van belang zijn om te bespreken zijn:

- de opvang
- het beloop van de neonatale periode (opname NICU)
- prognose wat betreft sterfte (zie tabel 6.1)
- mogelijke morbiditeit en de mogelijke complicaties van prematuriteit
 - o Longonrijpheid – surfactant – beademing - CPAP
 - o Parenterale voeding – voordeel borstvoeding
 - o Infecties
- Langetermijntoekomst (risico op matige of ernstige handicaps)
- Het risico op overplaatsing bij plaatsgebrek op de NICU

Tabel 8.1 Kans op neonatale sterfte tot 28 dagen na de geboorte per 1000 levend geboren kind zonder congenitale afwijkingen uitgezet naar zwangerschapsduur (AD) (bron: PRN-database 2000-2007)

AD (weken)	Totale neonatale sterfte (in ‰)	neonatale sterfte (in ‰) eenlingen	neonatale sterfte (in ‰) meerlingen
25	533	551	498
26	232	245	205
27	152	161	134
28	89	97	70
29	49	50	45
30	28	31	20
31	16	19	12
32	9,2	12	4,2
33	7,9	9,1	5,3
34	4,4	4,7	3,8
35	3,7	3,8	3,3
36	2,2	2,3	1,9

8.2 Op welk moment dient die informatie verstrekt te worden? (Expert opinion)

De counseling wordt verricht zodra duidelijk is dat een vroeggeboorte waarschijnlijk is en er een rustig moment is en beide ouders aanwezig zijn die de informatie ook kunnen ontvangen.

In acute situaties kan soms informatieverstrekking plaatsvinden, maar deze dient dan beperkt te worden tot hoofdpunten.

8.3 Door wie dient de informatie verstrekt te worden? (Expert opinion)

Door wie de counseling wordt verricht, is afhankelijk van zwangerschapsduur, gewicht en eventueel bijkomende problemen.

- Indien tertiaire zorg voor het kind nodig is (< 32 weken en/of < 1200 g) wordt de counseling verricht door de neonatoloog (bij voorkeur met gynaecoloog-perinatoloog).
- Indien tussen 32 en 35 weken wordt de counseling in onderling overleg verricht door óf kinderarts (neonatoloog) of gynaecoloog (perinatoloog).
- Boven de 35 weken wordt de counseling in principe verricht door de gynaecoloog, tenzij wegens bijkomende problematiek kindergeneeskundige expertise nodig wordt geacht.

Conclusies

Niveau 4	De werkgroep is van mening dat in geval van dreigende vroeggeboorte het van belang is dat de toekomstige ouders adequaat worden geïnformeerd over het beloop en de prognose van het kind. <i>Bewijskrachtniveau: consensus werkgroep</i>
-----------------	--

Overwegingen

Kwaliteit van de evidence

- Gezien de grote veranderingen in de perinatologie van de afgelopen decennia zijn vooral langetermijntkomsten van cohorten van decennia geleden slechts gedeeltelijk bruikbaar. Nederlands grootste cohort (POPS 1983) stamt uit het tijdperk van voor de antenatale steroïden en surfactant. Langetermijntkomsten van dit cohort zijn nu beschikbaar, maar stammen uit een tijd dat de behandeling bij dreigende vroeggeboorte wezenlijk anders was dan de huidige zorgstandaard. Definities van ziektebeelden zijn over de tijd veranderd. Hierdoor is bijvoorbeeld de incidentie van BPD niet zomaar vergelijkbaar tussen de verschillende cohorten (Coalson 2006).
- De mogelijkheid om uitkomsten van de verschillende studies te vergelijken is beperkt door verschillen in zwangerschapsduur in de cohorten, het ontbreken van zwangerschapsduurspecifieke follow-up en de verschillende kalenderleeftijden waarop de populatie getest werd.
- Hack et al. melden echter dat de veelgebruikte BSID een slechte voorspellende waarde heeft op schoolleeftijd (Hack 2005). Westera et al. meten een verschil in uitkomst in zowel MDI als PDI

tussen de Nederlandse en Amerikaanse versie van de BSID II binnen een en hetzelfde cohort (Westera 2008). Dit impliceert dat er lokaal valide normaalwaardes dienen te zijn om gepoolde BSID-scores in een meta-analyse te verwerken.

- De MOSAIC-studie onderschrijft de problemen om de uitkomsten in de verschillende populaties te vergelijken. De gezondheidszorg in de onderzochte landen laat wezenlijke verschillen zien wat betreft service, infrastructuur en medisch inhoudelijk beleid.
- Bovendien zijn de gegevens uit de internationale onderzoeken niet te extrapoleren naar de huidige situatie op de Nederlandse NICU's. Zo geven verschillen in 'end of life decisions' een andere incidentie van sterfte en morbiditeit (Verhagen 2010).
- De commissie kwam op basis van het voorgaande tot de conclusie dat het vervaardigen van een systematische review van inceptiecohorten en/of historische cohorten niet haalbaar is. De beschikbare reviews zijn van methodologisch matige kwaliteit. De commissie is van mening dat de afzonderlijke onderzoeksresultaten heterogeen zijn en niet zonder meer te poolen tot een systematisch review van voldoende kwaliteit.
- De werkgroep adviseert dat een tabel wordt opgesteld waarin minimaal gegevens worden gepubliceerd over mortaliteit en het risico op handicaps of handicapvrije overleving, uitgezet per week van de zwangerschap. Deze tabel kan ouders extra informatie bieden. Een aanzet voor de tabel wordt weergegeven in bijlage 1. Er is voor gekozen om deze tabel te baseren op recente Nederlandse gegevens uit de perinatale regionale database, gezien het feit dat er grote variatie is in internationale, veelal gedateerde, uitkomsten. Helaas waren er in de PRN geen data beschikbaar over de kans op handicaps of handicapvrije overleving.

Klinische toepassing

- De commissie is van mening dat veel gegevens over mortaliteit en morbiditeit in de beschikbare literatuur alleen geen goede afspiegeling kunnen geven van de te schetsen prognose tijdens een antenataal counselinggesprek. Voor het vervaardigen van een tabel ten behoeve van de antenatale counseling met mortaliteit per zwangerschapsduur werd gebruikgemaakt van de gegevens uit de landelijke PRN-database (zie tabel 8.1). De grote spreiding in deze getallen werd geaccepteerd. Er werd aanvullend expert opinion ingewonnen bij de werkgroep Landelijke Neonatale Follow-up (LNF).
- Bij counseling gaat het expliciet over wederzijdse informatie-uitwisseling, waarin de wensen van ouders een belangrijke rol spelen. Er zou meer aandacht mogen zijn voor de inbreng en eigen verantwoordelijkheid van ouders. Bijvoorbeeld door doorlopend aandacht te hebben voor verwachtingen, behoeften en wensen van ouders, de zorg voor henzelf en hun kind en de begeleiding door zorgverleners en dit vervolgens te integreren in het beleid.

- Uit de patiëntenfocusgroepbijeenkomst die in het kader van deze richtlijn georganiseerd werd in samenwerking met de Vereniging van Ouders van Couveusekinderen en de Stichting HELLP, kwam naar voren dat ouders vooral eenduidige heldere informatie wensen over de prognose van hun kind, op het moment dat zij er klaar voor zijn, en bij voorkeur gegeven door een neonatoloog. Bij verwachte vroeggeboorte tussen 32 en 35 weken geven patiënten aan een gesprek met de kinderarts zeer op prijs te stellen. Ook geven zij aan dat de houding van de zorgverlener van belang is: 'Het zou al veel schelen als een arts de tijd neemt en dit bijv. laat merken door een stoel te pakken.' Deze focusgroep bestond zowel uit patiënten met een iatrogene als met een spontane vroeggeboorte. Zorgverleners ervaren dat adequate counseling of informatievoorziening voorafgaand aan de vroeggeboorte van voordeel is bij de opvang van de pasgeborene aangezien de zorgverleners rekening kunnen houden met de opvattingen van de ouders bij uitvoering van hun beleid en het de ouders in de gelegenheid stelt om beter te kunnen anticiperen op wat gaat komen.

Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat in geval van dreigende vroeggeboorte toekomstige ouders eenduidig en zorgvuldig geïnformeerd behoren te worden over de prognose van het kind, en dat deze counseling moet worden toegespitst op de betreffende ouders.

De werkgroep heeft het volgende advies betreffende counseling:

- Bij een zwangerschapsduur ≤ 32 weken en/of geschat gewicht < 1200 g wordt de counseling verricht door de kinderarts-neonatoloog, bij voorkeur gezamenlijk met gynaecoloog-perinatoloog.
- Indien tussen 32 en 35 weken wordt de counseling in onderling overleg verricht door óf kinderarts of gynaecoloog.
- Boven de 35 weken wordt de counseling in principe verricht door de gynaecoloog, tenzij door bijkomende problematiek kindergeneeskundige expertise nodig wordt geacht.

De werkgroep is van mening dat de counseling behoort te worden verricht zodra duidelijk is dat een vroeggeboorte waarschijnlijk is. Beide ouders behoren hierbij betrokken te worden en er behoort voldoende tijd uitgetrokken te worden om de informatie begrijpelijk te maken. In acute situaties kan informatieverstrekking beperkt worden tot hoofdpunten.

De werkgroep is van mening dat het van belang is om in de regio afspraken te maken over informatievoorziening aan ouders door de verschillende zorgverleners in geval van een dreigende vroeggeboorte.

Literatuur

- Aarnoudse-Moens CS, Weisglas-Kuperus N, van Goudoever JB, Oosterlaan J. Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children. *Pediatrics* 2009 Aug;124(2):717-28.
- Baar AL van, den Ouden AL, Kolle LAA. Ontwikkeling van kinderen met perinatale risicofactoren: theoretische achtergrond, literatuurgegevensen implementatie in de praktijk. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2000; 68(6):210-216.
- Baar AL van, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJ, Soons P. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2009 Jul;124(1):251-7.
- Bayley, N. (2006). *Bayley scales of infant and toddler development—Third edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment, Inc.
- Charkaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Neurodevelopment of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas de Calais Epipage cohort study. *Acta Paediatr* 2010 May;99(5):684-9.
- Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006 Aug;30(4):179-84.
- de Kieviet JF, Piek JP, Aarnoudse-Moens CS, Oosterlaan J. Motor development in very preterm and very low-birth-weight children from birth to adolescence: a meta-analysis. *JAMA* 2009 Nov 25;302(20):2235-42.
- Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, Weber T, Gerrits J, Martens G, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 May;94(3):F158-F163.
- Hack M, Taylor HG, Drotar D, Schluchter M, Cartar L, Wilson-Costello D, et al. Poor predictive validity of the Bayley Scales of Infant Development for cognitive function of extremely low birth weight children at school age. *Pediatrics* 2005 Aug;116(2):333-41.
- Hille ET, Dorrepaal C, Perenboom R, Gravenhorst JB, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Social lifestyle, risk-taking behavior, and psychopathology in young adults born very preterm or with a very low birthweight. *J Pediatr* 2008 Jun;152(6):793-800, 800.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005 Jan 6;352(1):9-19.
- Milligan DW. Outcomes of children born very preterm in Europe. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 Jul;95(4):F234-F240.
- NVOG, NVK. Richtlijn perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte 2010.
<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/RichtlijnPerinataalbeleidbijextremevroeggeboo.aspx> Geraadpleegd op 10 november 2010.

- Rijken M, Wit JM, Le CS, Veen S. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. *Early Hum Dev* 2007 Aug;83(8):527-34.
- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, van Zwieten PH, Feenstra J, Zwinderman AH, et al. Developmental outcome at 18 and 24 months of age in very preterm children: a cohort study from 1996 to 1997. *Early Hum Dev* 2003 Jun;72(2):83-95.
- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997. *Pediatrics* 2005 Feb;115(2):396-405.
- Verhagen AA, Janvier A, Leuthner SR, Andrews B, Lagatta J, Bos AF, et al. Categorizing neonatal deaths: a cross-cultural study in the United States, Canada, and The Netherlands. *J Pediatr* 2010 Jan;156(1):33-7.
- Walther FJ, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP. Looking back in time: outcome of a national cohort of very preterm infants born in The Netherlands in 1983. *Early Hum Dev* 2000 Sep;59(3):175-91.
- Westera JJ, Houtzager BA, Overdiek B, van Wassenae AG. Applying Dutch and US versions of the BSID-II in Dutch children born preterm leads to different outcomes. *Dev Med Child Neurol* 2008 Jun;50(6):445-9.
- Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Mar;90(2):F134-F140,

Bijlage 1 Figuren en tabellen

Tabel 5.2 Mogelijk doseringsschema aanbevolen tocolytica

<i>Nifedipine</i>	Op basis van farmacodynamische overwegingen en recente inzichten is de geadviseerde oplaaddosis 2×10 mg in het eerste uur (p.o.). De geadviseerde onderhoudsdosering bedraagt maximaal 90 mg/dag (eerste dag totaal 110 mg). Het systeem van gereguleerde afgifte (OROS, 1-2 dd 30-60 mg) lijkt vergelijkbaar met dat van retard-tabletten, maar is niet in de beschreven trials gebruikt. Cave combinatie met bètablokkers, bètasymphaticomimetica, magnesiumsulfaat.
<i>Atosiban</i>	Bolus 6,75 mg i.v., gevolgd door 3×18 mg/uur en daarna 6 mg/uur voor de resterende 48 uur.
<i>Indometacine</i>	Na een eenmalige dosis van 50 tot 100 mg (per suppositorium) kan een verdere onderhoudsdosering 25 mg à 4 uur zijn. Cave: maskeren infectie, verlenging bloedingstijd.

5.2 Micromedex over de combinatie magnesiumsulfaat met nifedipine

Summary: When used to retard premature labor, concomitant nifedipine and magnesium has been reported to cause exacerbated hypotensive and neuromuscular blockade effects (Snyder & Cardwell, 1989b; Waisman et al, 1988b; Ben-Ami et al, 1994).

a) Nifedipine administered with magnesium may cause exacerbated hypotensive and neuromuscular blockade effects. Nifedipine 60 mg initially and then 20 mg every eight hours was combined with intravenous magnesium 500 mg to suppress labor. The patient developed jerky movements, swallowing difficulty, paradoxical respirations and neck muscle weakness, which resolved upon discontinuation of the magnesium (Snyder & Cardwell, 1989a).

b) Another study reported two cases of women with hypertension during pregnancy that did not resolve with methyldopa and magnesium, so oral nifedipine 10 mg was administered. Within 45 minutes, both patients' blood pressure drastically dropped, indicating a possible induction of excessive hypotension by the combination of nifedipine and magnesium and/or methyldopa (Waisman et al, 1988a).

Bijlage 2 Verslag patiëntenfocusgroep ‘Dreigende vroeggeboorte’

In dit document worden de aandachtspunten die volgen uit het focusgroepgesprek van 26 april 2010 uitgelicht.

Doel van het focusgroep gesprek

Vanuit het patiëntenperspectief inzichtelijk maken hoe de zorg aan vrouwen met een (dreigende) vroeggeboorte, patiënt gericht kan.

Deelnemers aan het focusgroep gesprek

In samenwerking met de Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen en de stichting HELLP, werden deelnemers benaderd en geselecteerd. Alleen patiënten bij wie de bevalling minder dan 5 jaar geleden had plaatsgevonden, werden geïnccludeerd. Er namen in totaal 7 vrouwen deel, van wie er 2 een spontane vroeggeboorte hadden en 5 een geïnduceerde vroeggeboorte wegens een hypertensieve aandoening. Ten tijde van het gesprek was één van de deelnemers (opnieuw) zwanger.

De gespreksstructuur

Het gesprek werd gestructureerd door chronologisch het zorgproces door te spreken: de begeleiding in de vroege zwangerschap, het moment waarop duidelijk werd dat het kind te vroeg geboren zou worden, de begeleiding tot aan de partus, de partus zelf, het kraambed, en de nazorg. De belangrijkste aandachtspunten worden in dit verslag uitgelicht, gegroepeerd naar bovenstaande zorgmomenten.

Algemene punten, voor verbetering van het multidisciplinaire zorgproces

Informatievoorziening in de vroege zwangerschap (voor optreden van klachten)

- Aan geen van de deelnemers was, voordat complicaties van de zwangerschap optraden, informatie verstrekt over symptomen (zoals van hypertensie) waarop de zwangeren bedacht zouden moeten zijn.
- Deelnemers zijn het erover eens dat er wel behoefte is aan informatie vooraf, maar goed getimed, zonder dat er angst ontstaat, en met mededeling van de belangrijkste klachten die je in je zwangerschap tegen kan komen.
- De meeste deelnemers zijn op de hoogte van de blocnotejes die sinds enkele maanden door de stichting HELLP (in samenwerking met KNOV en NVOG) worden verstrekt, en waarop alarmsymptomen van hypertensieve aandoeningen vermeld staan. Deze worden als een positieve ontwikkeling gezien.
- Er wordt aangegeven dat zorgverleners zich wel goed moeten realiseren dat veel vrouwen eventuele klachten niet durven aan te geven ('Ik stel me aan'), of aan kunnen geven omdat ze niet weten wat

belangrijke klachten zijn, waardoor het extra van belang is om goed door te vragen. Het is erg belangrijk dat er een goede vertrouwensband is, en voldoende gelegenheid om alles te durven zeggen.

- Niet alleen de zwangeren, maar ook de verloskundigen moeten uiteraard de klachten zoals aangegeven door de vrouwen goed kunnen herkennen.

De begeleiding van de zwangerschap nadat de eerste complicaties opgetreden zijn

- De wens is dat je als patiënt zoveel mogelijk door één persoon gevolgd wordt. Het is belangrijk voor de continuïteit van zorg en voor de vertrouwensband.
- Ook het goed informeren van de partner wordt als zeer belangrijk benoemd. Dat is wisselend gegaan, bij de een beter dan bij de ander. De zwangere is niet altijd even helder van geest door alles wat er gebeurt, en de partner kan dan nog informatie voor patiënte onthouden en herhalen. Ook was er een positieve ervaring van het bijhouden van een dagboek en het maken van foto's voor de latere verwerking.
- Eenduidige informatie van de verschillende zorgverleners (o.a. verpleegkundigen), om onrust en onzekerheid bij de patiënt te voorkomen. Daarbij ook rekening houdend met de situatie van de vrouw (begrijpt ze wat er verteld wordt?).
- Informatievoorziening over de prognose van het kind werd bij vrijwel alle deelnemers verstrekt door de neonatoloog. Dit werd als erg prettig ervaren. De ene deelnemer had behoefte aan duidelijke rechttoe rechtaan informatie, terwijl andere deelnemers liever een wat genuanceerder gesprek hadden. Er dient dus ook rekening te worden gehouden met het type patiënt. De deelnemers geven aan dat zij voor het gesprek met de neonatoloog nauwelijks informatie over de prognose van het kind hadden gekregen van de gynaecoloog, maar dat zij deze informatie ook niet gemist hebben.
- 'Het is de arts die je maakt of breekt, zo is het. En je moet maar net die klik hebben. Dat maakt heel veel uit.'

Partus

- Het is essentieel dat je partner erbij kan zijn.
- Duidelijkheid over wanneer de inleiding gaat starten ('als ze zeggen dat je die dag ingeleid wordt, dat ze dat dan ook doen'). En als de bevalling begint, zet dan ook door.
- Het werd door deelnemers erg gewaardeerd dat de verpleging/artsen zorgde dat er een fototoestel was bij de partus, aangezien zij deze in alle haast vergeten waren (acute situatie). Het is zo belangrijk voor ouders, en dus fijn dat er meegedacht wordt.

Na de bevalling/kraamperiode

- Het wordt als erg belangrijk benoemd dat de partner bij de opvang van het kind mag zijn, en ook bij het installeren op de NICU. Hierdoor kan de partner ook de vrouw inlichten over alles wat er gebeurd en gedaan is. Dat geeft veel rust.
- Er is behoefte aan direct, zo spoedig mogelijk na de bevalling of keizersnee, een gesprek over hoe het is gegaan.
- Er wordt aangegeven dat patiënten het belangrijk vinden dat er nagedacht wordt over op welke kamer, met wat voor patiënten zij worden geplaatst als zij terugkeren naar de afdeling ('niet naast een blakende baby'). Bij voorkeur in overleg met patiënt (omgekeerd wil bijvoorbeeld ook niet iedereen op een kamer alleen).
- Er zou goede mogelijkheid moeten zijn om je kind op de couveuse afdeling te bezoeken, en dat er niet hoeft te worden gewacht op de partner 's middags.
- Er is wisselende ervaring met het videosysteem waarmee moeders vanaf de kraamafdeling hun kind op de NICU kunnen zien op scherm. Op zich wordt het als heel prettig ervaren dat je je kind ook vanaf de afdeling kan zien, maar in sommige gevallen kan het ook juist voor onrust zorgen (bijvoorbeeld door de ervaring dat er af en toe een doek over de camera werd gehangen, zonder dat duidelijk was waarom en wat er gebeurde).
- Het gaat uiteindelijk om de menselijke maat. Kijk niet alleen naar de medische problemen maar ook naar de angst en de zorg eromheen. Want die vrouw is in een roes. Het zou fijn zijn als er een vertrouwenspersoon was, dat zou in principe iedereen kunnen zijn ('Hoe voel je je, trek je het nog wel'). Als voorbeeld wordt ook gegeven dat het al veel zou schelen als de arts bij de informatievoorziening een stoel zou pakken (zij die daar goede ervaring mee hebben beamen dat).
- Deelnemers verwachten van professionals dat zij rekening houden met belangrijke pijlers voor ouders en hen daarbij betrekken, zoals het eerste badje en eerste flesje. Dat is voor alle ouders belangrijk, maar in ieder geval voor ouders die een heftige situatie rondom de geboorte hebben meegemaakt extra emotioneel.
- Probeer, als een kind van de NICU overgeplaatst moet worden naar een ander ziekenhuis, de ouders op deze overplaatsing voor te bereiden en als zorgverlener bewust te zijn wat dit voor impact op ouders kan hebben.

Nazorg

- De meeste deelnemers hebben ervaren dat er nauwelijks nazorg is. Bij de nacontrole zou meer aandacht moeten zijn voor het bespreken van de gebeurtenissen en hoe het nu gaat, en niet alleen de bloeddruk meten en de wond bekijken. Zo'n nagesprek zou standaard aangeboden moeten worden. Ook voorlichting over wat voor effect zo een ervaring op je kan hebben is belangrijk, zowel geestelijk als lichamelijk met eventueel aanbieden van extra hulpverlening.

- De overgang van ziekenhuis naar huis wordt als groot ervaren. De patiënten bij wie het ontslag in overleg had plaatsgevonden, vonden dit erg prettig. Het ontslaggesprek is ook erg belangrijk.
- Kraamzorg: wanneer kinderen na langdurige opnamen naar huis mogen, wordt er meestal geen kraamzorg meer vergoed, terwijl hier vaak wel veel behoefte aan is.
- Een van de deelnemers heeft in onderzoeksverband wel een nazorgtraject doorlopen, en zij heeft dit als zeer prettig ervaren. Het ging dan vooral om ‘Hoe gaat het? Niet medisch, maar hoe gaat het met jou?’ en ‘Als je je over een jaar niet goed voelt en alles komt weer naar boven, dan is dat normaal, dat hoort erbij’. Ook een andere deelnemer had een duidelijk nazorgtraject als routinezorg met psychologische begeleiding en maatschappelijk werk, en beoordeelde dit zeer positief. Er werd begeleiding geboden aan het hele gezin. Er wordt geconcludeerd dat dit eigenlijk in ieder ziekenhuis routine zou moeten zijn.

Bijlage 3 Evidencetabellen

Hoofdstuk 3 Antibiotica

3.1 Conclusie 1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Hutzel 2008	Meta-analyse N=12223 (21 studies) Doel studie: Effect van antibiotica behandeling bij vrouwen met PPROM of PTL (<i>preterm labour</i>) Inclusie 1988-2006	Inclusiecriteria: vrouwen die zicht tussen de 22 en 34 weken melden met PPROM of PTL, randomisatie van elke AB behandeling vs placebo voor minimaal 24 uur, rapportierend in de uitkomstmaat latentietijd Studies die antenatale corticosteroiden of Tocolyse gebruikten werden niet geëxcludeerd.	21 verschillende studies met verschillende kenmerken. NB Grootste bijdrage is de ORACLE studie, 9896 vrouwen	Antibiotica behandeling van minimaal 24 uur (meeste studies onderzochten ampicilline, maar ook amoxicilline-clavulaanzuur, erythromycine, clindamycine etc)	Placebo	Primair: (latentie)tijd tot aan de bevalling. Secundair (m.b.t. het kind): mortaliteit, infectie, neurologische afwijkingen, respiratoire aandoeningen en neonatale opvang(duur).	Gebruik van antibiotica hing samen met verlengde duur van de zwangerschap bij vrouwen met PPROM (p<0,01) maar niet met PTL. Klinisch gediagnosticeerde neonatale infecties waren verlaagd in beide groepen, er was een trend richting verminderde kweek positieve sepsis in PPROM. IVH (alle gradaties) was verlaagd in PPROM. Andere neonatale uitkomsten waren niet beïnvloed door behandeling met antibiotica.	Randomisatie: + /- niet duidelijk wat de eisen waren. Toewijzing verborgen: +/- onduidelijk Blinding: ? onduidelijk of dat een vereiste was. Interventie- en controlegroep vergelijkbaar:? Follow-up voldoende (≥80%): wel genoemd als criterium, niet of het ook gehandhaafd is. Intention-to-treat analyse: + Financiering: niet vermeld	A1
Kenyon 2008	RCT	Follow up op de leeftijd van 7 jaar	-	erythromycin en of amoxicilline–	placebo	Primair: de aanwezigheid van	De uitkomst werd bepaald voor 3298	Randomisatie: +	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
ORACLE-I follow up studie	N=4148 4148 van de originele 4826 kwamen in aanmerking voor inclusie, Uiteindelijk een follow up van 75% namelijk 3298 kinderen)	bij kinderen geboren uit moeders die meededen aan de ORACLE-I studie (antibiotica bij vrouwen met PPROM)		clavulaanzuur		alle vormen van functionele beperkingen (ernstige, matig of mild) afgeleid van het mark III MAHS classificatie systeem (visie, gehoor, spraak, lopen, behendigheid, emotie, cognitie, of pijn) Secundair: de aanwezigheid van 3 of meer abnormale eigenschappen uit het MAHS classificatie systeem, en de ernst ervan. Het aantal sterftes sinds het einde van de oorspronkelijke trial en de leeftijd van 7 jaar; de aanwezigheid van specifieke aandoeningen (waaronder aandoeningen van het zenuwstelsel (cerebrale parese, beroerte, hydrocephalus), respiratoire aandoeningen, Ziekenhuis opname, DM,	(75%) van de kinderen die in aanmerking kwamen. Er werd geen verschil gevonden in de proportie kinderen met een functionele beperking bij erythromycine (al of niet in combinatie met amoxicilline clavulaanvuur) vergeleken met kinderen van moeders die niet behandeld werden met erythromycine (594 (38,3%) van de 1551 kinderen vs 655 (40,4%) van de 1620; OR 0,91; 95%-BI 0,79–1,05) of na amoxicilline-clavulaan (met of zonder erythromycine) (645 (40·6%) van de 1587 vs 604 (38,1%) van de 1584; 1,11; 0,96–1,28). Geen van de antibiotica had een significant effect op gedragsproblemen, of medische aandoeningen.	Toewijzing verborgen: + Blinding: +. Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): NEE Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict	

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
						darm aandoeningen en ontwikkelings problemen.			
Kenyon 2008 ORACLE-II follow up studie	RCT N=4221 4221 van de originele 6241 kwamen in aanmerking voor inclusie, Uiteindelijk een follow up van 71% namelijk 3196 kinderen)	Follow up op de leeftijd van 7 jaar bij kinderen geboren uit moeders die mee deden aan de ORACLE-II studie (antibiotica bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte en intacte vliezen zonder tekenen van infectie)	-	erythromycin en of amoxicilline-clavulaanzuur	placebo	Primair: de aanwezigheid van alle vormen van functionele beperkingen (ernstige, matig of mild) afgeleid van het mark III MAHS classificatie systeem (visie, gehoor, spraak, lopen, behendigheid, emotie, cognitie, of pijn) Secundair: de aanwezigheid van 3 of meer abnormale eigenschappen uit het MAHS classificatie systeem, en de ernst ervan. Het aantal sterftes sinds het einde van de oorspronkelijke trial en de leeftijd van 7 jaar; de aanwezigheid van specifieke aandoeningen (waaronder aandoeningen van het zenuwstelsel (cerebrale parese,	De uitkomst was beschikbaar voor 3196 (71%) van de kinderen die in aanmerking kwamen voor deelname. Een grotere proportie van de kinderen wiens moeder met erythromycine werd behandeld (met of zonder amoxicilline-clavulaanzuur) had een functionele handicap dan de kinderen wiens moeder hiermee niet behandeld werden (658 (42,3%) van de 1554kinderen vs 574 (38,3%) van de 1498; OR 1,18, 95%-BI 1,02–1,37). Amoxicilline-clavulaanzuur (met of zonder erythromycine) had geen effect op de proportie kinderen met een functionele beperking vergeleken met zij die dit middel niet	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Blinding: +. Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): NEE Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
						beroerte, hydrocephalus), respiratoire aandoeningen, Ziekenhuis opname, DM, darm aandoeningen en ontwikkelings problemen.	kregen (624 (40,7%) van de 1523 vs 608 (40,0%) van de 1520; 1,03, 0,89–1,19). Bij geen van de antibiotic werd een effect gezien op de mortaliteit, andere medische aandoeningener of gedragsstoornissen. Echter: meer kinderen van wie de moeders behandeld waren met erythromycine of amoxicilline-clavulaanzuur ontwikkelden cerebrale parese dan kinderen wiens moeder respectievelijk geen erythormycine of amoxicilline-clavulaanzuur ontvingen (erythromycine: 53 (3,3%) van de 1611 vs 27 (1,7%) van de 1562; 1,93; 1,21–3,09; co-amoxiclav: 50 (3,2%) of 1587 vs 30 (1,9%) van de 1586; 1,69 1,07–2,67). De number needed to harm met		

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
							erythromycine is 64 (95% -BI 37–209) en met amoxicilline-clavulaanzuur 79 (42–591).		

Hoofdstuk 4 Corticosteroiden

4.1 Conclusie 1: kans op spontane vroeggeboorte binnen 2 tot 7 dagen na presentatie (obv wel of geen gebroken vliezen, contracties op zich, cervixlengte meting, fibronectine bepaling, vaginaal bloedverlies, urine sediment)

PPROM

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Kenyon 2003 Latentie tijd tot bevallen na breken van de vliezen.	Cochrane systematische review, meta-analyse N=6951	Search, MEDLINE, Cochrane, conferentie abstracts Incl: RCT's (AB vs placebo bij vrouwen met PPRM), 2 reviewers, niet geblindeerd, AD<37 weken	-	Vrouwen met PPRM krijgen behandeling met antibiotica	Placebo Voor deze analyse alleen gekeken naar het placebo cohort om te zien binnen hoeveel uur/dagen na het breken van de vliezen vrouwen bevallen waren	Partus<48 uur Partus< 7 dagen	39.9% (717/1799) 67.5% (1189/1762)	Overig: Termijn erg breed (20-37 weken) Onduidelijk voor welke specifieke termijn deze resultaten gelden.	A1
Pasquier 2008 PPROM	Prospectief observationeel onderzoek (deelanalyse) N=542	Incl: Vrouwen met PPRM bij AD 24-33+6 weken. Exl: latentietijd (PPROM tot partus) <12 uur	AD ten tijde van PPRM 24-25 ^{6,7} week: 67% van totale populatie. Contracties: 12% van total PPRM in anamnese: 12-28%	Prognostische factor: PPROM: Klinische of biochemische diagnose (Diamino oxydase	-	latentietijd (PPROM tot partus)	24-34 weken bijna 60% beviel<1wk, en ± 80% <3 weken 26-28 weken (n=48): predictiemodel:	1) Deelanalyse van grotere studie 2) Tocolyse niet vermeld 3) Voorspelde latentietijd met predictie model.	B

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
			Medicatiebeleid gerapporteerd: “Somige werden behandeld met AB en corticosteroiden”	test)			voorspelde latentietijd (mediaan) bij: - geen symptomen= 10,6 dagen -bij wel symptomen= 7,0 dagen		

Fibronectinetest

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Sanchez-Ramos 2009 fibronectine	Meta-analyse (Incl: diagnostische studies (observationale cohort studie) Excl: case control studies) (tot -april 2008) N=5355 (32 studies)	Incl: Symptomatische patiënten (dreigende vroeggeboorte), fFN onderzoek <37 weken AD, Excl: case control studies, geen taalrestrictie	tocolyse wisselend per studie	Indextest: ELISA (16), fFN membrane immuno assay (7), rapid fFN casette kitt (9) Afkapwaarde 50ng/mL	-	Vroeggeboorte < 7 dagen na testen	LR +: 4.20 (95% CI 3.53– 4.99) LR-: 0.29 (0.22– 0.38), *Pretest probability: 7.7%. Posttest fFN-: 2.4% Posttest fFN+: 25.9% Conclusie: fFN lijkt beperkte waarde te hebben in het voorspellen van vroeggeboorte < 7 dagen na testen bij symptomatische vrouwen.	Vreemde bevinding is dat de regressie-analyse toont dat de test accuracy beïnvloed wordt door de prevalentie van het aantal patiënten dat binnen 7 dagen bevalt.	A2
Sotiriadis 2010	Systematische review	Inclusie: prospectieve of case-controle	Verskillend voor alle studies	Cervixlengte meting.	-	Primair: geboorte binnen 48 uur van	Geboorte<7 dagen: gepoolde sens/spec/LR+ en	Randomisatie: nvt Toewijzing	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
	N= 28 studies	studies die transvaginale cervixlengte meten met als doel het voorspellen van spontane vroeggeboorte bij vrouwen met een eenling zwangerschap en intacte vliezen die zich melden met symptomen van dreigende vroeggeboorte. Studies met of zonder gebruik van tocolyse en/of corticosteroiden werden geïncludeerd. Geen taalrestricties. Abstracts indien deze voldoende informatie verschaffen. Exclusie: gebroken vliezen, iatrogene vroeggeboorte, meerlingen		Adequaat indien deze voldoet aan de criteria van Heath et al of Andersen et al		presentatie, geboorte binnen 1 week na presentatie, geboorte voor 34 weken AD. Secundair: geboorte voor 32, 35, 36 of 37 weken AD.	LR- bij CL<15 mm was respectievelijk: 59,9% (95%-BI 52,7–66,8%); 90,5% (95%-BI 89,0–91,9%); 5,71 (95% BI 3,77–8,65) en 0,51 (95% BI 0,33–0,80). Voor de vrouwen die zich presenteerden <34 wk: 71,0% (95%-BI; 60,6–79,9%); 89,8% (95%-BI 87,4–91,9%); 5,19 (95% BI 2,29–11,74) en 0,38 (95%-BI, 0,11–1,34); respectievelijk. Er was aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies.	verborgen:nvt Blinding:+. Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): ? Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict Overig: Systematische search met twee onafhankelijke reviewers. Opgesteld volgens MOOSE criteria. NB: likelihoodratio's gepoold terwijl deze afhankelijk zijn van de prevalentie van vroeggeboorte in een specifieke populatie.	
Berghella 2008	Systematische Cochrane review, 1966-2007 N=474 (5 RCT's)	Incl: RCTs van zwangere vrouwen met AD 22- 34 weken, gescreend met fFN ter	Tocolyse wisselend per studie, niet duidelijk omschreven	N=235 De uitslag van de fibronectine test wordt vrijgegeven aan de	N=249 De uitslag van de fibronectine test wordt NIET vrijgegeven aan	Primair: vroeggeboorte <37 weken. Secundaire: vroeggeboorte	Vroeggeboorte <37 weken was significant verminderd wanneer gehandeld werd op	De behandeling van de patiënten is niet geprotocolleerd naar fFN uitslag, waardoor het	B

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
		beoordeling van risico op vroeggeboorte. Geincludeerde studies betreffen alleen het wel weten van de FFN uitslag versus het niet weten van die uitslag en de gevolgen hiervan Excl: studies met alleen positieve of alleen negatieve FFN uitslagen	Fibronectine test, niet gespecificeerd Afkapwaarde 50ng/mL	zorgverlener	de zorgverlener	<34,32, 28 weken, neonatale uitkomst	basis van FFN uitslag (15.6%) versus controle groepen zonder deze wetenschap (28.6%; risk ratio (RR) 0.54 95% CI 0.34 - 0.87), Geen verschil bij vroeggeboorte<34 weken; Conclusie: Deze review vind onvoldoende bewijs om het gebruik van FFN te adviseren dan wel te weerspreken.	onbekend is wat het verschil in behandeling in de 2 groepen was. Performance bias: zowel de patiënten als de zorgverleners kunnen niet geblindeerd worden voor de uitslag. Geen significante heterogeniteit	
Honest 2009 Fibronectine	Systematische review (tot 2005) 18 studies	Incl: Zwangere vrouwen met dreigende vroeggeboorte en AD>24 wk	Tocolyse wisselend per studie, niet duidelijk omschreven	Indextest: Fibronectine test, niet gespecificeerd Afkapwaarde 50ng/mL	-	Vroeggeboorte<7-10 dagen na inclusie	summary LR ratios: LR+ 4,12 (95% CI 3.40-4,98), LR- 0,36 (95% CI 0,28-0,47),	1) Methode niet goed omschreven 2) 16/18 studies hiervan waren ook geincludeerd in de meta analyse van Sanchez	A2

Cervixlengte

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Gomez 2005 Cervixlengte	Prospectieve cohort studie N=215	Incl: Patiënten opgenomen met toegenomen contractiliteit (3 per 30 minuten) en intacte vliezen; AD 22-35 weken,	Tocolyse in geval van persisterende contracties	Prognostische factor: CL afkapwaarde 15mm 30mm	-	partus<7 days (<48uur, 14 dagen, 32 weken, 35 weken)	Cut off ≤15mm: partus <7dagen: 56.7% (17/30) LR+ 8.7, LR- 0.4 Cut off ≤30 mm: Partus<7dagen:	1) Gemiddelde AD 31.7±2.8 weken 2) Percentage patiënten dat Tocolyse kreeg	B

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
		ontsluiting ≤ 3 cm					23.1% (25/103) LR+ 2.0, LR- 0.2	niet gerapporteerd	
Wilms 2009 Cervixlengte	Prospectieve observationele cohort studie (fibronectine en cervixlengte) N=108	Incl: Zwangere vrouwen met symptomen van vroeggeboorte en een AD tussen 24 en 34 weken	65.7% tocolyse	Afkapwaarden: 15mm 25mm 35mm	-	Partus < 7dagen	De cervixlengtemeting had nauwelijks voorspellende waarde; echter, bij een cervixlengte van meer dan 35 mm beviel geen van de zwangeren binnen 7 dagen.		B
Schmitz 2008 Cervixlengte	Prospectieve observationele studie N=395	Incl: Vrouwen opgenomen i.v.m. dreigende vroeggeboorte en cervixverandering, tussen 24 en 34+6 weken AD. Excl: Meerling zwangerschap, PPROM, ontsluiting >3cm, cerclage, uterus anomalie, placenta previa, abruption placentae, IUGR, PE of geïnduceerde partus	(regulaire contracties, 4 per 30 minuten gedurende 30 sec., bevestigd door tocodynamometrie)	Afkapwaarde: 30mm	-	partus <7dagen (partus <48 uur)	Partus <7dagen en CL ≤ 30 mm: Sens 94%, spec 42%, PPV 12%, NPV 99%, LR+ 1,63 (1,43-1,84) en LR- 0,15 (0,04-0,57) Partus <48hrs en CL ≤ 30 mm: sens 88%, spec 40 %, PPV 6%, NPV 99%, LR+ 1.48 (1.22-1.80), LR- 0,29 (0,08-1,07).	1) Gemiddelde AD bij inclusive was 29,5 $\pm$ 3,0 weken	B
Tsoi 2005	Prospectief cohort onderzoek N=510	Incl: vrouwen met eenling zwangerschappen die zich presenterden met pijnlijke regelmatige contracties, en intacte vliezen, AD 24-33+6	52% kreeg tocolytica prevalentie bloedverlies 8.2%	Prognostische factor: Vaginaal bloedverlies bij presentatie, (oorzaak niet genoemd)	-	Bevallen <48 uur Bevallen <7 dg	Bevallen <48 uur : 4.1%, n=21 OR 2.79 (0.89-8.72) p=0.077 Bevallen <7 dg: 8.4%, n=43 OR 4.83(2.23-10.5) p<0.0001	Is een secundaire uitkomstmaat Vaginal bloedverlies niet gespecificeerd (incl abruptio/placenta praevia/infectie?)	B

Vaginaal bloedverlies

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Tsoi 2005	Prospectief cohort onderzoek N=510	Incl: vrouwen met eenling zwangerschappen die zich presenteerden met pijnlijke regelmatige contracties, en intacte vliezen, AD 24-33+6	52% kreeg tocolytica prevalentie bloedverlies 8.2%	Prognostische factor: Vaginaal bloedverlies bij presentatie, (oorzaak niet genoemd)	-	Bevallen <48 uur Bevallen <7 dg	Bevallen <48 uur : 4.1%, n=21 OR 2.79 (0.89-8.72) p=0.077 Bevallen <7 dg: 8.4%, n=43 OR 4.83(2.23-10.5) p<0.0001	Is een secundaire uitkomstmaat Vaginal bloedverlies niet gespecificeerd (incl abruptio/placenta praevia/infectie?)	B

4.2 Conclusie 2: effect van behandeling met antenatale corticosteroiden bij dreigende vroeggeboorte

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht niveau
Roberts 2006, update 2009	cochrane review, meta-analyse N = 3885 vrouwen, 4269 kinderen (21 studies) subgroep voor hypertensieve aandoeningen in de zwangerschap: 5 RCT's doel studie: onderzoeken van het effect van antenatale	inclusiecriteria: alle RCT's waarin behandeling met antenatale corticosteroiden (betamethason, dexamethason of hydrocortison) vergeleken werd met placebo of geen behandeling bij verwachte vroeggeboorte exclusiecriteria: quasi-gerandomiseerde	verschillend voor de verschillende studies, niet weergegeven	N = 2030 (subgroep n = 191) antenatale behandeling met corticosteroiden (betamethason, dexamethason of hydrocortison)	N = 2008 (subgroep n = 191) Placebo (13 studies, meestal NaCl-oplossing) of geen behandeling (8 studies)	primaire uitkomstmaat vrouwen: sterfte, chorioamnionitis, puerperale sepsis foetus/pasgeborene: sterfte, RDS (matig/ernstig), chronische longaandoeningen, cerebroventriculaire bloedingen (CVH), ernstige CVH, gemiddeld geboortegewicht. kind/lange termijn: sterfte, neurologische ontwikkelingsstoornissen	Subgroepanalyse: neonatale sterfte (2 RCT's, n = 278 neonaten): RR = 0,50 (95%-BI 0,29-0,87) RDS (5 RCT's, n = 382): RR = 0,50 (95%-BI 0,35-0,72) cerebroventriculaire bloedingen (2 RCT's, n = 278 neonaten): RR = 0,38 (95%-BI 0,17-0,87) noodzaak tot beademing (1 RCT, n = 200): RR = 0,62 (95%-BI 0,41-	randomisatie:+ toewijzing verborgen: +/-, 8 studies adequaat, 12 studies onduidelijk, 1 studie inadequaat behandelaar geblindeerd: niet gerapporteerd (was wel criterium voor kwaliteitsbeoordeling maar resultaat niet gemeld) patiënt geblindeerd: niet gerapporteerd	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitskomstmaten en follow- upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht niveau
	corticosteroiden voor bevordering van de foetale longrijping bij verhoogd risico op vroeggeboorte	studies en studies die het effect van corticosteroiden gecombineerd met andere interventies onderzochten een subgroepanalyse van de review toont data van vrouwen met een hypertensieve aandoening in de zwangerschap				bij follow-up	0,91) systemische infectie in de eerste 48 uur na de geboorte (1 RCT, n = 200): RR = 0,46 (95%-BI 0,26-0,84) Gecombineerde foetale en neonatale sterfte (2 RCT's, n = 313): RR = 0,83 (95%-BI 0,57-1,20) Foetale sterfte (3 RCT's, n = 331): RR = 1,73 (95%-BI 0,91-3,28) Geboortegewicht (1 RCT, n = 95): gewogen gemiddeld verschil = -131,72 g (95%-BI -319,68-56,24) chorioamnionitis (2 RCT's, n = 311): RR = 2,36, 95%-BI 0,36-15,73) puerperale sepsis (1 RCT, n = 218): RR = 0,68, 95%-BI 0,30-1,52)	effectbeoordelaar geblindeerd: niet gerapporteerd interventie- en controlegroep vergelijkbaar: follow-up voldoende ($\geq 80\%$):+ Intention-to-treatanalyse: +/-, maar 9 studies waren intention to treat, maar dit leverde naar verwachting weinig bias op (> follow-up) Financiering: niet gerapporteerd.	

4.3 Conclusie 3: eenmalig herhaalde giften/routinematig herhaalde kuren corticosteroiden.

2. Heeft toediening van corticosteroiden aan de moeder een gunstig effect op de neonatale morbiditeit, mortaliteit en gezondheid op lange termijn in geval van:
 - a. Routinematig herhaalde kuren?
 - b. Een eenmaal herhaalde kuur op indicatie?

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
Crowther 2007	Cochrane systematische review, meta-analyse, N = 2187 (5 RCT's) Doel studie: evalueren van de effectiviteit en veiligheid van herhaalde kuren corticosteroiden	Inclusiecriteria: Gepubliceerde, ongepubliceerde en lopende gerandomiseerde gecontroleerde studies van vrouwen die minimaal 7 dagen eerder al een eerste kuur corticosteroiden hebben ontvangen and nu nog steeds hoogrisico zijn voor vroeggeboorte en waarbij een tweede kuur wordt vergeleken met geen tweede kuur (afwachtend beleid of placebo)	Verschillend per studie, geen totaaloverzicht.	N = 1097 Vrouwen krijgen een tweede kuur corticosteroiden	N = 1090 Vrouwen krijgen geen tweede kuur corticosteroiden, afwachtend beleid of placebo	Kind: RDS, longziekten, geboortegewicht, dysmaturiteit, foetale en neonatal mortaliteit, sterfte op kinderleeftijd, chronische longziekten, PVH, PVH graad $\frac{3}{4}$, PVL, samengestelde ernstige uitkomsten, handicaps bij follow up Maternaal: Chorioamnionitis, puerperale sepsis. Secundaire uitkomsten (zie artikel)	Herhaalde kuur CCS was hingsamen met een reductie in neonatale longziekten RR 0,82; 95%-BI 0,72 – 0,93 en ernst van de neonatale longziekten RR 0,60; 95%-BI 0,48 to 0,75 en ernstige morbiditeit van het kind RR 0,79; 95% -BI 0,67-0,93. Er werd geen significant verschil gevonden in geboortegewicht (gewogen gemiddelde verschil -62.07 g, 95%-BI 129.1 - 4.96) hoewel in 1 studie herhaalde kuur CCS wel geassocieerd was met lager geboortegewicht en in 2 studies een verhoogd risico op <i>SGA-infants</i>. Voor de andere primaire uitkomstmaten werd geen significant verschil gevonden.	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: (lastig te blinderen maar allen poogden dit te doen) Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict vermeld	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitskomsten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskracht niveau
							In de interventie groep was het risico op een section verhoogd (RR 1,1; 95%-BI 1,0- 1,2).		
Wapner 2008	RCT, N=556 kinderen Doel studie: de lange termijn effecten op kinderen die antenataal behandeld zijn met een enkele kuur CCS vs routinematig herhaalde kuren CCS.	Vrouwen uit de MFMU studie werden geïncludeerd (follow up studie) Inclusiecriteria: Vrouwen met een eenling of tweeling zwangerschap tussen 23+0 en 31+6 wk, met staande vliezen en die voldoen aan de studiecriteriën voor hoog risico op spontane vroeggeboorte. .	Alle vrouwen hadden al een kuur ontvangen van betamethason (2 keer 12 mg i.m. met interval van 24 uur) OF dexamethason (6 mg i.m. elke 12 uur, totaal 4 doses) 6 tot 10 dagen voor randomisatie.	N=248 Wekelijks kuren van 12 mg betamethason i.m. (wekelijks 2 giften 24 uur na elkaar)	N=238 Identieke placebo	Primair: 5 punten verschil op de Bayley Mental Developmental Index score. Secundair: De Bayley Psychomotor Developmental Index score; gewicht, lengte, hoofdomtrek, cerebrale parese Follow-up duur (laatste meting): Gedetailleerd onderzoek bij de geboorte en vervolgens weer als het kind 14 dagen oud is. (indien geboren <33 wk AD dan wordt het onderzoek bij ontslag nog herhaald)	Er werd geen significant verschil gevonden in Bayleyscores of in gewicht, lengte of hoofdomtrek. In de interventiegroep waren 6 kinderen (2.9% van alle zwangerschappen) met cerebraleparese, vergeleken met 1 kind (0.5%) in de placebogroep (RR 5.7; 95% BI, 0.7 tot 46.7; P = 0.12). Conclusie: Hoewel dit verschil in CP niet significant is is het wel aanleiding tot zorgen en aanvullend onderzoek.	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict	A2
Murphey 2008	RCT (internationale multicenter, dubbel	Inclusie: vrouwen tussen de 25 en 32 weken AD, die 14-21 dagen na de	Setting: 80 centra in 20 landen	N=935 2 doses van 12 mg	N=918 gelijke placebo (samenstelling van	Primair: perinatale mortaliteit (<28 dagen postpartum	Kinderen blootgesteld aan meerdere kuren CCS hadden gelijk	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: +	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
	geblindeerde studie) N=1858 Doel: evalueren of meerdere kuren CCS neonatale mortaliteit en morbiditeit verlagen zonder een negatief effect op de groei.	eerste kuur CCS (betamethason of dexamethason) nog niet bevallen waren en nog steeds een hoog risico hadden op vroeggeboorte. Exclusie: vrouwen met een contraindicatie voor corticosteroiden, vrouwen die chronisch CCS gebruikten, aanwijzingen voor chorioamniotitis, foetus met bekende congenitale afwijking, als de eerste kuur CCS al voor 23 wk gegeven was of als de zwangere eerder al meedeed aan de MACS studie. Vrouwen met een meerling zwangerschap konden deelnemen als een foetus voor 13 wk AD overleden was.	Interventie: -nullipara 263 (28%) -spontane vroeggeboorte in vg 322 (34%) -gemiddelde AD bij randomisatie 29,3±2,0 -PROM 149 (16%) Controle: -nullipara 252 (27%) -spontane vroeggeboorte in vg 334 (36%) -gemiddelde AD bij randomisatie 29,4±2,0 -PROM: 142 (15%)	Betamethason (een combinatie van 6 mg betamethason Sodium fosfaat en 6 mg betamethason sodium acetaat (Celestone, Schering-Plough Corporation, Madison, NJ, USA)—intra musculair 24 uur na elkaar	aluminum monostearaat; Eminent Services Corporation, Frederick, MD, USA)	of ontslag) of neonatale morbiditeit. Neonatale morbiditeit is gedefinieerd als 1 van de volgende: ernstige RDS, BPD, IVH graad III of IV, cysteuzen PVL of NEC.	risico op morbiditeit en mortaliteit als de kinderen in de placebogroep: 150 (12·9%) vs 143 (12·5%). Kinderen in de interventiegroep hadden een lager geboortegewicht (2216 g vs 2330 g, p=0,0026), waren kleiner (44,5 cm vs 45,4 cm; p<0,001), en een kleinere hoofdomtrek (31,1 cm vs 31,7 cm; p<0,001).	Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: (lastig te blinderen maar allen poogden dit te doen) Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict vermeld	
Garite 2009	RCT (multicenter dubbelblind placebo gecontroleerd) N=437	Inclusie: Vrouwen met een een- of tweeling zwangerschap met intacte vliezen bij 25-32+6 weken AD, die een tweede episode van	Interventie: -maternale lftd: 29±6 jr -AD bij inclusie: 29,5 ±2,2 wk -nullipara: 96 (43%) -kaukasisch: 133	N=223 Een herhaalde kuur betamethason 12 mg i.m., 2 dosis die 24 uur na elkaar worden	N=214 Placebo	Primair: samengestelde neonatale morbiditeit bij babies geboren <34 weken	Er was een significante reductie in de primaire uitkomstmaat van samengestelde neonatale morbiditeit <34	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Behandelaar geblindeerd: +	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
	Doel: het evalueren van behandeling met één gerichte herhaalde kuur CCS bij vrouwen met een risico op vroeggeboorte die al een 1 ^e kuur gehad hebben (>7 dg ervoor)	dreigende vroeggeboorte doormaken binnen 7 dagen en die een eerste kuur CCS kregen minimaal 14 dagen voor inclusie en voor 30 weken AD. Exclusie: bekende ernstige foetale afwijkingen, drie- of meerlingen, ontsluiting van ≥ 5 cm, gebroken vliezen, klinische chorioamnionitis, indicaties waarvoor pt al corticosteroiden gebruikt (bijv longaandoeningen), HIV of actieve tuberculose.	(59,6%) -Maternale GBS: 28 (12.6%) Controle: -maternale lftd: 29 $\pm$ 6 jr -AD bij inclusie: 29,4 $\pm$ 1,9 wk -nullipara: 84 (39%) -kaukasisch: 84 (93,3%) -Maternale GBS: 28 (13%)	gegeven		Samengestelde morbiditeit was gedefinieerd als 1 of meer van de volgende: RDS, BPD, ernstige IVH (graad III of IV), PVL, bewezen sepsis, NEC, perinatale sterfte Secundair: vroeggeboorte voor 34 wk, alleen RDS, AD bij geboorte, geboortegewicht, IUGR, hoofdomtrek, noodzaak voor behandeling met surfactant, Pneumothorax en maternale infectieuze morbiditeit.	weken in de interventiegroep vs placebo (43,9% vs 63,6%; OR, 0,45; 95%-BI 0,27-0,75; P<0,002) en een significante reductie in RDS, beademings behoefte en gebruik van surfactant. Perinatale mortaliteit en ander morbiditeiten waren gelijk in beide groepen Wanneer alle neonate (ook >34 wk) geanalyseerd werden was er nog steeds een significante reductie in de primaire uitkomstmaat aantoonbaar in de interventiegroep (32,1% vs 42,6%, OR 0,65; 95%-BI 0,44-0,97; P<0.0034) en verbetering in longaandoeningen.	Patiënt geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict	
McEvoy 2010	RCT (dubbelblind) N=85 moeders	Inclusie: Zwangeren met een AD van 26 tot 34 weken; minimaal	Interventiegroep: -maternale lftd 26,9 $\pm$ 7,5 -blank: 30 (68%)	N=44 Vrouwen kregen een gerichte	N=41 Vrouwen kregen een gelijke	Primair: Vergelijking in Crs (passieve respiratoire	Er was geen significant verschil in geboortegewicht	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: +	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusiecriteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomstmaten en follow-upduur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijskrachtniveau
	(113 kinderen) Doel: om de respiratoire compliance en functionele rest capaciteit te vergelijken bij kinderen die een gerichte herhaalde kuur CCS kregen versus een placebogroep.	14 dagen na de eerste kuur CCS; met nog steeds een risico op vroeggeboorte (inschatting zorgverlening). Exclusie: Meerlingen groter dan tweelingen; insulin afhankelijke DM; klinische chorioamnionitis; ernstige foetale afwijkingen of congenital afwijkingen; eerste kuur CCS gegeven <24 weken AD; chronisch CCS gebruik tijdens de zwangerschap voor andere indicaties.	-roken: 2 (5%) -AD bij toediening 2 ^e kuur: 28,8±1,9 Controlegroep: -maternale lftd 28,6±6,4 -blank: 27 (66%) -roken: 11 (25%) -AD bij toediening 2 ^e kuur: 30,3±2,1	herhaalde kuur CCS (2 i.m. injecties van 12 mg betamethason [Celestone Soluspan; Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ] 24 uur na elkaar).	placebokuur (2 doses die identiek lijken aan de interventiemedicatie en bestaan uit 25 mg cortison acetaat, een inactief steroid).	compliance) en FRC (functionele restcapaciteit). Alle kinderen werden <72 uur na de geboorte onderzocht op de longfunctie Secundair: “Andere pertinente klinische uitkomstmaten”	of hoofdomtrek. Kinderen in de interventiegroep hadden een toegenomen respiratoire compliance (1,21 vs 1,01 mL/cm H ₂ O/kg; gecorrigeerd 95%-BI 0,01-0,49; P <0,0433) vergeleken met placebo. Zuurstofbehoefte was 13% in de interventiegroep versus 29% in de placebo groep ≥30% (P<0,05). Patienten die voor 34 weken bevallen waren hadden meer pulmonale voordeel bij de kuur.	Behandelaar geblindeerd: + Patiënt geblindeerd: + Effectbeoordelaar geblindeerd: + Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: + Follow-up voldoende (≥80%): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict Overig: Gestratificeerd naar AD ≤28 weken en >28 weken.	

Hoofdstuk 5 Tocolyse

5.1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Haas 2009	Systematische review, meta-analyse N= 58 studies	verschillende groepen tocolytica worden met elkaar vergeleken of met placebo of geen behandeling. Studies over vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen 28 en 32 weken werden geïnccludeerd. De studies werden individueel bekeken en de onderzochte cohorten bij elkaar genomen, waarna deze werden vergeleken met een 'random effects model' om bias van heterogeniteit zo veel mogelijk te beperken. Hierna werd gestratificeerd voor gebroken of staande vliezen en voor eenling- of meerlingzwangerschappen, waarna alleen de resultaten voor staande vliezen en eenlingzwangerschappen werden geanalyseerd voor de meta-analyse. Geen taalbarrière. Abstracts alleen werden niet geaccepteerd wegens onvoldoende info.	-	Tocolytica (bètamimetica, calciumantagonisten, magnesiumsulfaat, oxytocinereceptor-antagon-isten, prostaglandinesynthetaseremmers en stikstofmonoxide-donoren) Er werd geen onderscheid gemaakt in behandelingsschema en duur van de behandeling (kortdurende behandeling of onderhouds-behandeling).	Andere tocolytica, geen behandeling of placebo	Uitgestelde geboorte met 48 uur, 7 dagen, en tot 37 weken. Het aantal vrouwen met ongunstige bijwerkingen van dusdanige ernst dat de behandeling onderbroken moet worden. Als de auteurs aangaven dat antenatale corticosteroiden werden gegeven dan werd de aanwezigheid van RDS en neonatale sterfte gemeten als uitkomstmaat. . Voor de neonatale uitkomst werden alleen studies geïnccludeerd waarvan zeker was dat ook corticosteroiden antenataal toegediend waren.	Alle tocolytica waren beter dan placebo in het uitstellen van de partus voor minimal 48 uur (53% voor placebo vergeleken met 75–93% voor tocolyse) en 7 dagen (39% voor placebo vs 61–78% voor tocolyse) Er werd geen significant verschil gevonden voor de ander uitkomstmaten Het beslismodel toonde dat prostaglandine remmers de beste combinatie toonden van acceptatie en bevalling.	Randomisatie: + Toewijzing verborgen: + Blinding: +/- voor zover mogelijk Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: +/- Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): + Intention-to-treat analyse: + Financiering: geen conflict Overig: 2 onafhankelijke reviewers Meta-analyse uitgevoerd volgens QUORUM Beoordeling van de studies aan de hand van cochrane criteria	A1
King 2005 Calciumkanaalblokkers voor tocolyse	Cochrane systematische review, meta-analyse N=1029	Alle studies over het gebruik van calciumantagonisten voor tocolyse bij vrouwen met een zwangerschapsduur tussen 20 en 36 weken en	-	Calciumantagonisten voor tocolyse	Andere tocolytica (vergelijkingen met placebo of geen	Verlenging van de zwangerschapsduur. Geboorte < 37 wk, geboorte < 34 wk, geboorte < 7 dagen, geboorte < 48 uur	Vergeleken met andere tocolytica (voornamelijk betamimetica) reduceerde calciumblokkers het	Beoordeling m.b.v. de cochrane criteria Randomisatie: +	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
	vrouwen (12 studies)	een dreigende vroeggeboorte.			behandeling bleek niet mogelijk, geen studies geïdentificeerd)	Tevens neonatale uitkomstmaten, zie artikel.	risico op geboorte binnen 7 dagen na start behandeling: RR 0,76; 95% BI 0,60-0,97 En<34 weken: RR 0,83; 95% BI 0,69-0,99 Bovendien was bij calcium-blokkers minder kans dat overgestapt moest worden op een andere behandeling wegens bijwerkingen (RR 0,14; 95% BI 0,05-0,36), minder vaak neonatale RDS (RR 0,63; 95% BI 0,46- 0,88), NEC (RR 0,21; 95%-BI 0,05-0,96), IVH (RR 0,9; 95%-BI 0,36- 0,98) en neonatale icterus (RR 0,73; 95%-BI 0,57-0,93).	Toewijzing verborgen:+ Blindering: +/- voor zover mogelijk Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: +/- Follow-up voldoende ($\geq 80\%$):+ Intention-to-treat analyse:+ Financiering: geen conflict Overig: 2 onafhankelijke reviewers	
Amin 2009	Systematische review van 15 retrospectieve cohort studies en 6 case-controlle onderzoeken (tot 2005). N=21 studies	Inclusie: Studies waarin indomethacine als tocolyticum geëvalueerd werden. Publicatie in Engels, meer dan dertig bevallingen, zwangerschapsduur<37 weken,. In ieder geval meer dan 2 observationele studies per uitkomstmaat. Per uitkomstmaat worden	-	Indomethacine alleen of in combinatie met een ander tocolyticum	Geen, of een ander tocolyticum.	IVH, IVH graad III en IV, PVL, NEC, BPD, persisterende ductus botalli, RDS, mortaliteit	Antenatale indomethacine hing samen met een verhoogd risico op PVL (OR 2,0; 95%-BI 1,3-3,1). Recente blootstelling aan antenatale indomethacine was geassocieerd met NEC (OR 2,2;	Publicatie bias werd onderzocht. Sensitiviteits analyse uitgevoerd om het effect van antenatale CCS en van eerdere behandeling met indomethacine	A2

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
		specifieke criteria benoemd waaraan voldaan moet zijn. Exclusie: case-reports, case-series, meerdere publicaties van dezelfde auteur.					95%-BI 1,1-4,2). Antenatale indomethacine was niet geassocieerd met IVH, open ductus Botalli, RDS, BPD en mortaliteit.	te onderzoeken.	
Berkman 2003	Systematische review. N=24 studies	Inclusie: studies (RCT's, cohort studies, case-series) over het effect van tocolyse bij dreigende vroeggeboorte, gepubliceerd in Engels, Duits of Frans. Exclusie: meerlingen, PPROM, iatrogene vroeggeboorte,		Betamimetica, calciumkanaal-blokkers, magnesiumsulfaat, NSAID's of ethanol.	Een ander tocolyticum of geen controle.	Foetale, neonatale en maternale uitkomsten (niet duidelijk gespecificeerd).	Studies die kwalitatief redelijk goed waren toonden verschillende uitkomsten met een matige trend richting verlenging van de zwangerschapsduur. Er was onvoldoende data om een verband te onderzoeken met neonatale morbiditeit en mortaliteit. Ethanol was minder effectief dan betamimetica. Betamimetica hadden significant meer bijwerkingen dan de andere tocolytica.	Selectiecriteria duidelijk gerapporteerd in tabellen. De meeste geïncludeerde studies rapporteren bepaalde kwaliteits criteria matig.	A1
Sanchez-Ramos 1999	Systematische review van RCT's N=1590 vrouwen (12 studies) Doel:	Inclusie: gepubliceerde RCT's die medicatie versus placebo of geen therapie vergelijken om de zwangerschapsduur te verlengen bij patienten met acute episodes van voortijdige weeën die reeds een eerste		Onderhoudstherapie met nifedipine	-	Frequentie van terugkerende voortijdige contracties/dreigende vroeggeboorte, incidentie van vroeggeboorte, interval tot aan de	Vergeleken met geen behandeling heeft onthouds therapie met nifedipine een gepoolde OR van 0,95 (95%-BI 0,77-1,17) voor het voorkomen van	Zie tabel 1 voor kwaliteit van geïncludeerde studies. Randomisatie: + Toewijzing verborgen: +	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomsten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
	effectiviteit en veiligheid van onderhouds behandeling met nifedipine	tocolytische therapie gehad hebben.				eerste recidief van vroegtijdige contracties, zwangerschapsduur, gewonnen dagen vanaf randomizatie tot bevalling, 5-minuten Apgar scores <7, aantal opnames op NICU, en perinatale mortaliteit.	vroeggeboorte, en de OR voor herhaalde preterm contracties was 0,81 (95%-BI 0,64-1,03). Onderhouds therapie met Tocolyse was niet geassocieerd toegenomen risico op neonatal RDS, perinatale sterfte of verschil in geboortegewicht. Hoewel er geen verschil werd gevonden in gemiddelde AD bij de bevalling, hadden vrouwen die onderhoudstherapie kregen een langere latentie tijd.	Blindering: +/- voor zover mogelijk Interventie- en controlegroep vergelijkbaar: +/- Follow-up voldoende ($\geq 80\%$): niet gerapporteerd Intention-to-treat analyse: niet gerapporteerd Financiering: niet gerapporteerd Overig: 2 onafhankelijke reviewers, artikelen geanonimiseerd voor beoordeling	
De Heus 2009	Prospectieve cohort studie (open label) N=1920 (28 ziekenhuizen) Doel: evalueren van de incidentie van ernstige	Inclusie: opeenvolgende zwangeren die volgens de het lokale protocol van de deelnemende centra in aanmerking komen voor tocolyse, in de periode tussen januari 2006 en juni 2007. Exclusie: vrouwen die al behandeld waren met	Setting: 28 ziekenhuizen in Nederland en België	Een enkele behandeling met tocolyse, opeenvolgende behandelingen of gecombineerde behandelingen. Onderzochte tocolytica: Nifedipine,	De drie eerder genoemde groepen worden vergeleken.	Ongunstige zwangerschaps uitkomsten/ bijwerkingen Ernstige ongunstige bijwerkingen werden gedefinieerd volgens de richtlijn van de Council for	Een onafhankelijk panel onderzocht de gerapporteerde bijwerkingen zonder kennis van het type tocolyticum. Van de 1920 ontvingen 1327 vrouwen een enkele behandeling met tocolyse	Randomisatie: nvt Toewijzing verborgen: nvt Blindering: + Financiering: geen conflict	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
	maternale complicaties na behandeling van verschillende tocolytische medicatie bij de behandeling van dreigende vroeggeboorte	tocolytica (bijv. voor uitwendige versie of bij foetale nood). Een panel beoordeelde de ongunstige uitkomsten en of deze aan de medicatie gerelateerd waren (bijwerkingen) en de ernst hiervan.		betamimetica, atosiban, prostaglandine synthetase remmers		International Organizations of Medical Sciences. Ernstige bijwerkingen waren: ernstige hypotensie (DBD <100 mm Hg en >20% daling vergeleken met de uitgangsmeting), ernstige dyspnoe, long oedeem, myocard infarct, anafylactische shock, opname op de IC of maternale sterfte. Milde bijwerkingen: Bijwerking die leidde tot staken van de medicatie (bijvoorbeeld wegens tachycardie, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn) maar die niet voldeden aan de criteria voor ernstige bijwerkingen.	(69,1%), 282 Opeenvolgende kuren (14,7%), en 311 gecombineerde kuren (16,2%). Bijwerkingen werden gecategoriseerd als ernstig of mild in 14 gevallen. De totale incidentie van ernstige bijwerkingen was 0,7%. Vergeleken met atosiban is het RR op een ernstige bijwerking na een enkele behandeling met betamimetica was 22,0 (95%-BI 3,6-138,0) en voor een enkele behandeling met calciumantagonist was 12 (1,9-69). Meerder medicamenten voor Tocolyse leidde tot 5 ernstige bijwerkingen (1,6%). Meerlingen, PPROM en comorbiditeit waren geen onafhankelijke risicofactoren voor ernstige bijwerkingen.		

6.1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Valkenburg 2006	Prospectief cohort onderzoek N=1702	Tussen juli 2000 en december 2002 selecteerden artsen en verloskundigen non-select vrouwen voor deelname aan de studie als zij tussen de 35 en 37 weken zwanger waren. Van hen werden rectovaginale kweken afgenomen welke indien mogelijk werden herhaald bij de partus.	De gemiddelde leeftijd was 30.5 jaar met een median van 31 jaar (range 14–45).460 vrouwen waren primigravida en 1225 vrouwen waren multigravida, (van 11 vrouwen was deze info niet beschikbaar) 692 vrouwen waren Nederlands en hadden ouders die in Nederland geboren waren.	Rectovaginale kweek afgenomen bij 35-37 weken en bij de partus	-	GBS dragerschap in het derde trimester en bij de bevalling werd onderzocht in relatie tot de leeftijd, pariteit, etniciteit en socio-economische status.	21% van de zwangeren bleek GBS draagster te zijn laat in de zwangerschap. Vergeleken met europeanen hadden afrikaanse vrouwen een hoger risico op GBS dragerschap (29%, RR 1,4; BI 1,1–1,7) en aziatische vrouwen een lager risico (13%, RR 0,6; BI 0,4–0,8). Er werd geen verschil gevonden in GBS dragerschap voor leeftijd, pariteit of socio-economische status. Positief voorspellende waarde van GBS dragerschap bij 35-37 weken voor dragerschap bij de bevalling was 79% en de negatief voorspellende waarde 93%.	Omschrijving collectie rectovaginale swap uitgebreid omschreven en consistent uitgevoerd.	A2
Hansen 2004	Longitudinale cohort studie	Zwangeren werd aangeleerd	-	GBS- kweken	-	Prevalentie van GBS dragerschap	De gemiddelde prevalentie van	-	B

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
	N=77 Doel: evalueren van de prevalentie van GBS onder zwangeren en niet-zwangeren	rectovaginale kweken af te nemen in de zwangerschap tussen 16 weken AD tot aan vlak voor de partus. Alle zwangerschappen waren ongecompliceerd zonder tekenen van infectie. Bij het kind werden na de geboorte en op 1 jarige leeftijd ook kweken afgenomen.					dragerschap onder geobserveerde vrouwen was 36% en de cumulatieve prevalentie over de gehele periode 54%. Onderzoek onder meer dan 1500 GBS isolaties toonde dat de GBS populatie opvallend homogeen was en stabiel in elke drager. Vrijwel alle dragers waren gekoloniseerd door een enkel GBS type op alle momenten in de studie tot 2 jaar. Herhaalde metingen van hetzelfde type GBS werd zelfs aangetoond bij vrouwen die intermitterende draagsters zijn suggereert dat het daadwerkelijke dragerschap hoger is dan 50%.		
Ohlsson 2009	Chochrane systematische review, meta-analyse N=852 (3 studies)	Inclusie: Gerandomiseerde of quasi-gerandomiseerde studies die het effect van IAP (intrapartum	Per studie verschillend	IAP	Placebo of geen behandeling bij vrouwen met een bekend GBS dragerschap	Primair: Neonatale mortaliteit (alle oorzaken), neonatale mortaliteit bij een positieve GBS	Behandeling met IAP leidde niet tot een reductie in de incidentie van neonatal sterfte (alle oorzaken, GBS gerelateerd	Het risico op vertekening was groot Randomisatie: +/- in de meeste	A1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
	Doel: evalueren van het effect van intrapartum antibiotica profylaxe op neonatale GBS sepsis	antibiotica profylaxe) onderzochten op neonatale GBS kolonisatie en infectie. Populatie: moeders met een bekende GBS kolonisatie in vagina/darmkanaal/ of urineweg bepaald in de zwangerschap voor 35 en na 35 weken AD. Zowel moeders die vaginaal als per sectio bevielen werden geïnccludeerd.				kweek in de eerste 7 dagen na de geboorte (inclusie sepsis, pneumonie etc). Zie voor sec uitkomstmaten artikel.	of gerelateerd aan andere bacteriën dan GBS). De incidentie van vroege GBS infectie was verlaagd bij IAP vergeleken met geen behandeling (RR 0,17; 95%-BI 0,04-0,74; NNT ; 95%-BI 14-100; I2 0%). De incidentie van late sepsis of sepsis veroorzaakt door andere bacteriën dan GBS was niet significant verschillend in de groepen.	studies matig. Toewijzing verborgen:- Blindering: - Interventie- en controlegroep vergelijkbaar:- geen placebo gebruikt in de controlegroepen Follow-up voldoende ($\geq 80\%$):niet gerapporteerd Intention-to-treat analyse: niet gerapporteerd Financiering: niet gerapporteerd 2 studies werd duidelijk afgewacht tot er een neonatale uitkomst uit kwam waarna pas gepubliceerd werd. 3 studies zijn bijna 20 jaar oud. In 1 studie werden vrouwen met intrapartum koorts geëxcludeerd	

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsnivea u
								terwijl dat deel is van de uitkomstmaat	

Hoofdstuk 7 Magnesiumsulfaat voor neuroprotectie van het kind

7.1

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Conde-Agudelo 2009	Systematische review van 5 RCTs N=5357 kinderen -Zoekopdracht PubMed, Embase, Cinahl en Lilacs (all3n van inceptie tot 31 maart 2009), Cochrane central register of Cotrolled Trials (1960-31 maart 2009) en Research registers of ongoing trials. Informatie van internationale congressen, tekstboeken en referentielijsten van geïdentificeerde studies werden doorzocht. -Geen taalrestricties. -2 onafhankelijke reviewers.	RCTs waarin magnesiumsulfaat werd vergeleken met geen magnesiumsulfaat of met placebo bij vrouwen met een risico op vroeggeboorte voor 34 weken AD, waarbij het primaire doel was om cerebrale parese te voorkomen en andere neurologische abnormaliteiten van het ongeboren kind, maar ook studies waarvan het doel anders was maar waarin data gepresenteerd werden over cerebrale parese. Excl: Quasi gerandomiseerde studies. Methodologische kwaliteit werd bepaald met het scoresysteem volgens Jadad et al. (randomisatie, blinding, follow up)	<34 wk AD (Zie hieronder bij individuele studies)	Magnesiumsulfaat in 1 gift of met onderhoudsdosering. Met of zonder herhaalgiften. (Zie hieronder bij individuele studies)	Placebo of geen magnesiumsulfaat (zie hieronder bij individuele studies)	Primair: cerebrale parese en totale mortaliteit van het kind (foetale sterfte en alle sterfte van levend geboren kinderen in eerste 2 jaar na de geboorte bij gecorrigeerde leeftijd) Secundair effect kind (vooraf gedefinieerd): milde cerebrale parese (pasgeborene/kind), intra ventriculaire bloeding (IVH), matige of ernstige cerebrale parese, graad III of IV IVH, periventriculaire leukomalacie (PVL), Apgar<7 bij 5 minuten, neonatale insulten, RDS, aanvullende zuurstof behoefte bij 36 weken, brochopulmonaire dysplasie, beademing, necrotiserende enterocolitis, aanzienlijke grove motorische dysfunctie, Bayley mental development index<70 en 85,	Incidentie cerebrale parese in magnesium groep: 104/2658 In controle groep: 152/2699 RR 0.69 (95%BI 0.55-0.88)	Protocol vooraf gepubliceerd. Werkwijze conform QUORUM.	A1 120

						blindheid en doofheid. Secundair maternaal: sterfte, hart- of ademstilstand, pulmonaal oedeem, respiratoire depressie, hypotensie, tachycarie, ernstige fluxus, sectio C., en klinische of door patient opgemerkte bijwerkingen.			
Doyle 2009	Systematische review (Cochrane) van 5 RCT's N=6145 kinderen De "Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register" werd geraadpleegd (inclusief MEDLINE, CENTRAL, handsearch) tot 31 augustus 2008 . Geen taalrestrictie. Sensitiviteitsanalyse 2 onafhankelijke reviewers	Alle gepubliceerde, ongepubliceerde en lopende gerandomiseerde trials waarin uitkomsten werden vergeleken van vrouwen met risico op vroeggeboorte die antenataal magesiumsulfaat kregen en controles met of zonder placebo. <u>Inclusie:</u> als het primaire doel van de studie was om neurologische afwijkingen te voorkomen bij de foetus, of als het doel anders was maar lange termijn uitkomsten wel geregistreerd waren. <u>Exlusie:</u> Quasi-gerandomiseerde trials	"Women considered to be at risk of preterm birth"	Magnseiumsulfaat in 1 gift of met onderhoudsdosering. Met of zonder herhaalgiften. (Zie hieronder bij individuele studies)	Placebo of geen magnesiumsulfaat (zie hieronder bij individuele studies)	<u>Primair kind:</u> Foetale, neonatale of latere sterfte. Neurologische afwijkingen (met onderverdeling in o.a. cerebrale parese), of sterfte in combinatie met neurologische afwijkingen. <u>Primair moeder:</u> Ernstige cardiovasculaire of respiratoire complicaties (maternale sterfte, ademstilstand, hardstilstand), bijwerkingen die ernstig genoeg zijn dat ze leiden tot staken van de medicatie Secundaire uitkomstmaten: Zeer veel, zie artikel	Cerebrale parese: RR 0.68; 95% BI 0.54 to 0.87; -> NNT 63 "substantial gross motor dysfunction" (RR 0.61; 95% BI 0.44 tot 0.85) Geen significant verschil in sterfte van het kind of andere neurologische afwijkingen/handicaps	Volgens Cochrane systematiek gewerkt. Risk of bias beoordeeld volgens Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Bovenstaande review is iets recenter, lijkt zorgvuldiger gezocht te hebben, includeert uiteindelijk precies dezelfde studies echter splitst de cohorten van de studie van Mittendorf (2002) op in vrouwen<5cm	A1

								ontsluiting en vrouwen met >4 cm ontsluiting. De Cochrane review houdt deze gewoon samen.	
Rouse 2008 (VS)	RCT (Multicenter, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde) N=2241 vrouwen	<u>Inclusie:</u> vrouwen met één of tweeling zwangerschap bij een termijn van 24 tot 31 wk, met hoog risico op spontane vroeggeboorte (door gebroken vliezen, of door progressie van dreigende vroeggeboorte met ontsluiting van 4-8 cm bij intacte vliezen), of als een iatrogene vroeggeboorte verwacht werd binnen 2-24 uur. <u>Exclusie:</u> geboorte verwacht <2uur of ontsluiting>8cm. PPRM<22 wk. Weigering obstetricus om te interveniëren, ernstige foetale anomalieën of sterfte, Maternale hypertensie/PE, overgevoeligheid MgSO ₄ , al gift MgSO ₄ ontvangen korter dan 12 uur geleden.	Setting: 20 centra <u>Interventie (n=1096):</u> Leeftijd: 26.1±6.3 AD inclusie: 28.3±2.5 Nullipara: 391(35.7%) Vroeggeboorte in vg: 292 (26.6%) Gemelli: 92(8.4%) MgSO ₄ voor deelname: 201(18.3%) <u>Controle (n=1145):</u> Leeftijd: 26.1±6.3 AD inclusie: 28.3±2.5 Nullipara: 391(35.7%) Vroeggeboorte in vg: 292 (26.6%) Gemelli: 111 (9.7%) MgSO ₄ voor deelname 218 (19%)	N=1096 Oplaaddosis van 6 gram in 20-30 min. Onderhoudsdosis 2 g/uur voor een duur van 12 uur (tenzij al eerder bevallen) Herhaalde giften toegestaan De mediaan van de totale hoeveelheid ontvangen MgSO ₄ was 31.5 g (interquartile range, 29.0 tot 44.6).	N=1145 Identieke placebo	<u>Primair:</u> “composite of stillbirth or infant death by 1 year of age or moderate or severe cerebral palsy, as assessed at or beyond 2 years of age (with ages corrected for prematurity)” (kinderen met een normaal neurologisch examen bij 1 jaar, die 10 stappen zelfstandig konden lopen en bilateraal een pincetgreep hadden werden vrij bevonden van CP) In totaal tot 2jr vervolgd. Bij diagnose CP werd de ernst bepaald met de GMFCS.	Composite outcome niet signif verschillend in MgSO ₄ en placebo groep (resp. 11.3% en 11.7%; RR 0.97 (0.77 to 1.23)). Echter in een geplande secundaire analyse kwam matige of ernstige CP signif minder vaak voor in de MgSO ₄ groep (1.9% vs. 3.5%; RR 0.55 (0.32 to 0.95)). Het risico op sterfte was niet verschillend in de beide groepen (9.5% vs. 8.5%; RR 1.12; 0.85 tot 1.47). Geen van de vrouwen had een levensbedreigende complicatie.	-Behandelaar geblindeerd + -Patiënt geblindeerd+ - Effectbeoordelaar geblindeerd + -Interventie- en controlegroep vergelijkbaar +? -Follow-up voldoende (≥80%) + (95.6%) TOCOLYSE: “The use of tocolytic drugs after randomization was proscribed.” Niet toegestaan na randomisatie “Off-protocol use of magnesium sulfate for tocolysis was infrequent (1.4%)”	A2
Mittendorf 2002 VS	RCT (VS, 1 centrum) N=149 vrouwen (165 kinderen)	<u>Inclusie:</u> vrouwen met een dreigende vroeggeboorte tussen 24-34 wekenAD, met of zonder		Oplaaddosis: 4 gram als bolus Geen onderhoudsdosering	NaCl oplossing	Neonaten ondergingen in de eerste weken na de geboorte minimaal 3 keer een echo	Kinderen met ongunstige uitkomsten hadden een hogere concentratie	-Randomisatie+ -Toewijzing verborgen+ -Behandelaar geblindeerd +	A2

	Doel studie: Of antenatale behandeling met magnesiumsulfaat ongunstige zwangerschaps uitkomsten voorkomt (IVH, PVL, sterfte en cerebrale parese)	gebroken vliezen. Geruststellende foetale conditie. <u>Exclusie:</u> drieling of nog hogere meerling. Aanwijzingen voor infectie of voor PE. Voor randomisatie werden alle vrouwen verdeeld in 2 groepen: 1) ≤4cm ontsluiting, kregen tocolyse derhalve de “ tocolyse groep ” 2) >4cm ontsluiting: kregen geen tocolyse, onderzocht op cerebrale schade - >“ preventiegroep ”		Herhaalde giften niet toegestaan		scan. Follow up bij 4, 8, 12 en 18 maanden gecorrigeerde leeftijd. Uitkomstmaten IVH, PVL, cerebrale parese,	magnesium in de navelstreng bij de partus. In regressieve modellen die corrigeerden voor confounders (waaronder zeer lag geboortegewicht) bleef magnesium een significante risico factor (gecorrigeerde OR 3,7; 95%-BI 1,1-11,9; P =0,03). Geen significant verschil met bijv cerebrale parese.	-Patiënt geblindeerd+ - Effectbeoordelaar geblindeerd + -Interventie- en controlegroep vergelijkbaar +? -Follow-up voldoende (≥80%) ? Niet gerapporteerd Gestratificeerd voor ethniciteit (zwart vs andere) en AD <28 wk of >28 wk	
Crowther 2003 (Australie en Nieuw Zeeland)	RCT N=1255 Doel studie: Om het effect te bepalen van MgSO4 gegeven voor neuroprotectie aan vrouwen met een verhoogd risico op vroeggeboorte voor 30 weken AD, om mortaliteit van het kind en cerebrale parese te voorkomen.	<u>Incl:</u> Vrouwen met eenling of meerling zwangerschap en een hoog risico op vroeggeboorte voor 30 wk AD door geplande of verwachte vroeggeboorte binnen 24 uur. <u>Excl:</u> vrouwen in het 2 ^e stadium van de partus, als zij deze zwangerschap al MgSO4 hebben gehad, of contra-indicaties hebben voor MgSO4. NB meeste vrouwen werden geïncludeerd wegens preterm labor (62.6%), PROM 8-10%, PE14-16%, etc	Setting: 16 tertiare centra <u>Interventie</u> (n=535): Leeftijd: 28.4±5.8 AD inclusie: 27/3 (25/5 tot 28/5) Nullipara: 279(52.1%) Vroeggeboorte <32 wk in vg: 71 (27.7%) Meerling: 88(16.4%) MgSO4 voor deelname: NR <u>Controle</u> (n=527): Leeftijd: 28.7±5.8 AD inclusie:	N= 535 Oplaaddosis 4 gram in 20min. Onderhoudsdosering 1 g/uur 24 uur (tenzij al eerder bevallen) Herhaalde giften niet toegestaan	N=527 NaCl oplossing	Primair: - totale mortaliteit kind tot leeftijd van 2jr (incl doodgeboren, neonatale sterfte en mortaliteit na ontslag uit ziekenhuis), - cerebrale parese op leeftijd van 2 jr, -gecombineerde uitkomst van sterfte of CP bij 2jr Secundair (kind): -IVH graad III of IV -cystic periventriculaire leukomalacie -neurosensorische handicaps (definitie zie artikel) Secundair	Onderstaande uitkomsten wel trend maar niet sign verschillend voor resp. MgSO4 vs Placebo groep: Mortaliteit kind (13.8% vs 17.1%; RR 0.83 (0.64-1.09)), Cerebrale parese in overlevers (6.8% vs 8.2%; RR 0.83 (0.54-1.27)) Gecombineerde uitkomst sterfte en CP (19.8% vs 24.0%; RR 0.83 (0.66-1.03)) WEL sign verschil: Substantiële grove motorische dysfunctie (3.4% vs 6.6%; RR 0.51 (0.29-0.91)	-Randomisatie+ (gestratificeerd per centrum en meerling zwangerschap) -Toewijzing verborgen+ -Behandelaar geblindeerd + -Patiënt geblindeerd+ - Effectbeoordelaar geblindeerd + -Interventie- en controlegroep vergelijkbaar +? -Follow-up voldoende (≥80%) + (98.9%) (tot 2 jr) TOCOLYSE: MgSO4 werd gegeven alleen	A2

			27/2 (25/5 tot 28/5) Nullipara: 239 (45.4%) Vroeggeboorte <32 wk in vg:75 (26%) Meerling: 89 (16.9%) MgSO4 voor deelname: NR			(moeder): -cardiovasculaire en respiratoire complicaties na infusie (ademfreq<16/min, afname DBD >15 mmHg, hartstilstand, ademstilstand) -fluxus postpartum (>600mL en ernstig >1000mL) -verder andere bijwerkingen etc.	EN gecombineerd subst. Grove mot. Dysfunctie met sterfte (RR 0.75 (0.59-0.96))	als neuroprotectivum en NIET als tocolyticum	
Magpie Follow up Study Collaborative Group 2007 (19 landen)	RCT N= verschillend gerapporteerd, niet heel duidelijk. In syst rev van Condello is n 805 en in de syst rev van Doyle is n 1554 vrouwen (van de oorspronkelijke >10.000) Doel studie: beoordelen van de ontwikkeling van kinderen van 18 maanden oud van wie de moeders deelnamen aan de Magpie trial waarin MgSO4 vergeleken werd met placebo bij vrouwen met pre-eclampsie	Incl: vrouwen met eenling of meerling zwangerschappen met pre-eclampsie, die nog niet bevallen waren of <24 uur postpartum en bij wie onzekerheid bestond over wel of niet geven van MgSO4 om eclampsie te voorkomen, onafhankelijk van of zij eerder MgSO4 of andere anticonvulsiva hadden gekregen. Excl: overgevoeligheid voor magnesium, hepatisch coma met het risico op nierfalen, of myasthenia gravis.	Setting: 19 landen in 5 continenten, 125 centra Niet duidelijk	N=1635 Oplaaddosering 4 gram in 10-15 min. Onderhoudsdosering 1 g/uur i.v. OF 5 g/4 uur i.m voor een duur van 24 uur Herhaalde giften niet toegestaan	N=1648 NaCl oplossing (medicatie pakketten van beide groepen zagen er hetzelfde uit)	Primair: sterfte of neurosensibele handicaps bij leeftijd van 18 mnd. (functioneel blind of doof (ernstig genoeg voor gehoorapparaat), ernstige CP (niet lopen, of onwaarschijnlijk zelfst. lopen bij 2jr), of een “developmental quotient” <-2SD” (zie artikel), andere handicaps, geïsoleerde vertraagde spraak. (zie artikel voor verdere uitkomstmaten)	Sterfte of neurosens handicaps : MgSO4 groep 245/1635 (15%), placebo 233/1648 (14.1%), RR 1.06; 0.90-1.25 En van alle overlevenden had een 19/1442 (1.9%) in de mgSO4 groep vs 27/1442 (1.9%) neurosensibele handicaps bij 18 mnd (RR 0.72, 0.40-1.29)	-Behandelaar geblindeerd + -Patiënt geblindeerd + - Effectbeoordelaar geblindeerd + -Interventie- en controlegroep vergelijkbaar +? -Follow-up voldoende (≥80%) – (47.4%) NB cave BIAS!! Van de 6922 kinderen waren 2271 sowieso niet in follow up meegenomen om logistieke redenen. Bovendien 1200 kinderen geen response.	A2
Marret 2007, 2008	RCT (Frankrijk, 13 centra) N=564 vrouwen (688 kinderen)	Inclusie: vrouwen met een eenling of meerling zwangerschap met een risico op vroeggeboorte voor 33 weken door	-	Oplaaddosis van 4 gram in 30 min. Geen onderhoudsdosering	NaCl oplossing	<i>Pediatric mortality, Gross motor dysfunction, cerebrale parese, cognitieve dysfunctie, gecombineerde</i>	De prevalentie van mortaliteit van het kind en neurologische uitkomsten alleen of in combinatie waren allen lager in de MgSO4 groep (OR	-Behandelaar geblindeerd + -Patiënt geblindeerd + - Effectbeoordelaar geblindeerd +	A2

		geplande of verwachte geboorte binnen 24 uur.		Herhaalde giften niet toegestaan		uitkomstmaten.	varierend van 0,62 tot 0,82) OR voor cerebrale parese was 0.63 (0.35–1.15)	-Interventie- en controlegroep vergelijkbaar +? -Follow-up voldoende ($\geq 80\%$) + (98.5%)	
--	--	---	--	-------------------------------------	--	----------------	--	--	--

Hoofdstuk 8 Counselen neonatale prognose

Gebaseerd op consensus, geen evidence tabellen

Bijlage 4 Belangenverklaring



Verklaring omtrent mogelijke belangenverstrengeling en embargo met betrekking tot de richtlijn 'hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte' op initiatief van 'NVOG'

Utrecht, 2010

Betreft: Richtlijn hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte

Geachte heer, mevrouw,

In verband met uw deelname aan de ontwikkeling van de richtlijn 'hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte' vragen wij u bijgevoegde verklaring in te vullen.

Mogelijke belangenverstrengeling:

Mogelijke belangenverstrengeling valt niet steeds te vermijden, maar de Orde van Medisch Specialisten en NVOG vinden het wel van belang dat hierover openheid bestaat. U wordt daarom gevraagd op bijgaand formulier te vermelden of u in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn 'hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte'.

Hetgeen u in uw verklaring vermeldt zal bij het secretariaat van de NVOG opvraagbaar zijn.

Embargo

Gedurende de richtlijnontwikkeling rust een embargo op de teksten van de conceptrichtlijn. Dit betekent dat het zonder schriftelijke toestemming van de opdrachtgever niet is toegestaan om passages uit de conceptrichtlijn, of de gehele conceptrichtlijn inclusief bijlagen zoals evidence-tabellen te verstrekken aan derden.

Ondergetekende verklaart zich door ondertekening akkoord met het bovenstaande.

_____ (naam)

_____ (handtekening)



Formulier belangenverklaring

Heeft u naar uw mening in de afgelopen vijf jaar en/of gedurende de looptijd van het project belangen die mogelijk kunnen interfereren met de besluitvorming in de werkgroep ten aanzien van de interpretatie van het wetenschappelijk bewijs en het opstellen van aanbevelingen?

Ja / Neen

Zo ja, wilt u aangeven uit welke activiteiten deze belangen voortvloeien en welke organisaties/bedrijven het betreft? Voorbeelden van activiteiten kunnen gevonden worden in consultatie/advisering, (na)scholing / cursus en ondersteuning van wetenschappelijk onderzoek.

1. _____
2. _____
3. _____

Bij meer dan deze drie vermeldingen graag een extra blad bijvoegen.

Ondergetekende verklaart bovenstaande informatie naar waarheid te hebben ingevuld en mutaties t.a.v. bovenstaande te vermelden aan de voorzitter en secretaris van de werkgroep:

Betreft: richtlijn 'hypertensieve ziekten in de zwangerschap en dreigende vroeggeboorte'

Naam: _____

Afgevaardigde namens: _____

_____ (handtekening)