

Module:

**Pessarrium bij meerlingzwangerschap ter preventie
van vroeggeboorte, versie 12-11-2015**

Format Uitgangsvraag / module voor richtlijndatabase

Leeswijzer:

Onderstaande tabellen en kopjes worden ingevuld per module. De tekst die vermeld wordt onder de zwarte kopjes kan automatisch worden geüpload in de richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Referenties, kennishiaten, indicatoren en/of andere bijlagen worden separaat geüpload.

Algemene gegevens

Korte titel	Pessarium bij meerlingzwangerschap
Volledige titel	Pessarium bij meerlingzwangerschap ter preventie van vroeggeboorte

Uitgangsvraag

Dient het gebruik van een pessarium bij een meerlingzwangerschap te worden aanbevolen om de kans op vroeggeboorte te verkleinen?

Subvraag: is het gebruik van een pessarium bij een korte cervix bij een meerlingzwangerschap zinvol ter preventie van vroeggeboorte?

Aanbeveling

Plaats geen pessarium bij vrouwen zwanger van een meerling, ook niet indien er sprake is van een korte cervix, tenzij dit in studieverband gebeurt (Quadruple-P).

Inleiding

De incidentie van meerlingen in Nederland bedroeg bij het begin van deze eeuw 18,1 tweelingen per 1000 geboortes. (www.statline.nl) Hiervan waren 3,6 per 1000 geboortes monochoriaal en 14,5 per duizend geboortes dichoriaal. Sinds 2004 is er een lichte daling in de incidentie van met name dichoriale tweelingen door een restrictiever beleid bij fertiliteitsbehandelingen. Het aantal kinderen dat werd geboren uit een tweelingzwangerschap in 2013 bedroeg 3,3% (= 17 zwangerschappen per 1000 geboortes). (www.statline.nl)

Vroeggeboorte is het meest voorkomende probleem bij tweelingzwangerschappen. De mediane zwangerschapsduur van doorgaande dichoriale tweelingzwangerschappen in een groot Nederlands cohort was voor nullipara 36 weken, en voor multipara 37⁺² weken. (Hack, 2008) Van de dichoriale zwangerschappen eindigde 53% voor 37 weken, 18% voor 32 weken en 7% voor 28 weken. In 22% van de gevallen werd tocolyse toegepast en in 24% van de zwangerschappen werden corticosteroïden gegeven ter bevordering van de foetale longrijping. Uiteindelijk werd 19% van de kinderen op de NICU opgenomen. (Hack, 2008)

Profylactische cervixcerclage, klinische opname en/of weeënremming zijn niet effectief gebleken. (ACOG practice bulletin; Saccone, 2015) Tevens leidt het toedienen van progesteron ter preventie van vroeggeboorte niet tot verlenging van de zwangerschapsduur of verbetering van de perinatale uitkomst. Dat gold zowel voor wekelijkse injecties met 250 mg proluton vanaf 16-20 weken, (Lim, 2011; Rouse, 2007) als voor dagelijks 90 mg progesteron gel vaginaal vanaf 24 weken. (Norman, 2009)

Tot voor kort was er onvoldoende duidelijkheid of het gebruik van pessaria bij meerlingzwangerschappen leidde tot een verbetering van perinatale uitkomst of verlenging van zwangerschapsduur. In 2013 zijn de resultaten van de ProTWIN-trial, een grote gerandomiseerde studie, gepubliceerd. In deze studie is de effectiviteit van het plaatsen van een Arabin-pessarium versus geen pessarium bestudeerd bij vrouwen met een meerlingzwangerschap wat betreft het risico op slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte. Tevens werd in deze studie een subgroepanalyse verricht bij vrouwen met een verkorte cervix. (Liem, 2013)

In 2013 werden de leden van de NVOG middels een nieuwsbrief geadviseerd om een pessarium te plaatsen bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een cervix onder de 38 mm. Dit zou mogelijk leiden tot een aanzienlijke reductie in perinatale morbiditeit en mortaliteit. Tevens werd geadviseerd om deel te nemen aan de PIMPP-studie. Naar aanleiding van de publicatie van

de ProTWIN-trial in de lancet in 2013 wil de werkgroep het advies over gebruik van pessaria bij meerlingzwangerschappen onderbouwen middels een systematische literature search. Tevens wordt een aanbeveling geformuleerd en onderbouwd aan de hand van literatuur en expert opinion. Een recente publicatie van Nicolaides in 2015 heeft deze aanbeveling verder aangescherpt.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstelling:

Wat is het effect van een pessarium op het voorkomen van vroeggeboorte en poor perinatal outcome in vrouwen met een meerlingzwangerschap?

Subvraag: is er verschil in dit effect bij vrouwen die cervixlengteverkorting hebben versus vrouwen zonder cervixlengteverkorting?

P (welke patiëntcategorie)	vrouwen met een meerlingzwangerschap
I (welke interventie)	pessarium
C (welke comparison)	expectatief beleid
O (welke uitkomstmaten)	vroeggeboorte, poor perinatal outcome

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte vroeggeboorte en poor perinatal outcome voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Indien van toepassing: de werkgroep definieerde de uitkomstmaten als volgt:

Vroeggeboorte: geboorte bij een zwangerschapsduur <37 weken. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in de ernst van vroeggeboorte, met vroeggeboorte <28, <32 en <37 weken.

Poor perinatal outcome: doodgeboorte, periventriculaire leucomalacie van \geq graad 2, severe respiratory distress syndrome \geq graad 2, bronchopulmonaire dysplasie, intraventriculaire bloeding, necrotiserende enterocolitis, bewezen sepsis, neonatale sterfte binnen 6 weken na de á terme datum.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) en observationele studies, al het origineel onderzoek tot 11 december 2014. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'. De literatuurzoekactie leverde 219 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: indien in de studie het risico op vroeggeboorte en poor perinatal outcome werd vergeleken tussen een groep zwangere vrouwen die wel een pessarium kregen en een groep die dat niet kreeg. De patiëntpopulatie bestond hierbij uit vrouwen die zwanger waren van een meerling. Of een deel van de patiëntpopulatie was zwanger van een meerling en het risico op vroeggeboorte werd apart voor deze subgroep beschreven. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 17 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 15 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en 2 studies definitief geselecteerd.

Omdat er tijdens de commentaarfase van deze module een RCT verscheen die relevant was voor de conclusies en aanbevelingen die worden getrokken, is er een update van de search verricht, met dezelfde searchtermen, tot 1 oktober 2015.

Deze aanvullende search leverde nog eens 21 treffers op. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 5 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 4 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel), en 1 studie definitief geselecteerd.

In totaal zijn drie onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De evidencetabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit zijn opgenomen onder het tabblad 'Onderbouwing'.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

In totaal zijn 3 studies opgenomen in de literatuuranalyse: twee randomised controlled trials (RCT) (Liem, 2013; Nicolaides, 2015), en één retrospectieve observationele studie. (Arabin, 2003) **Liem, 2013** is een RCT die het effect van pessariumgebruik bestudeert op slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte in vrouwen met een meerlingzwangerschap. Vrouwen kregen bij ca. 16-20 weken zwangerschapsduur een echografische meting van de cervixlengte. Bij 401 vrouwen (811 kinderen) werd een pessarium geplaatst bij ca. 19 weken zwangerschapsduur en 407 vrouwen (823 kinderen) fungeerden als controlegroep (geen pessarium). Het pessarium werd in principe bij 36 weken zwangerschapsduur verwijderd, tenzij er tekenen waren van weeën, gebroken vliezen of de zwangere hinderlijke klachten had van het pessarium. De primaire uitkomstmaat van deze RCT was slechte perinatale uitkomst. Deze werd gedefinieerd als: doodgeboorte, periventriculaire leucomalacie van \geq graad 2, severe respiratory distress syndrome \geq graad 2, bronchopulmonaire dysplasie, intraventriculaire bloeding, necrotiserende enterocolitis, bewezen sepsis, neonatale sterfte binnen 6 weken na de á terme datum. De secundaire uitkomstmaten waren vroeggeboorte (gedefinieerd als geboorte voor 37 weken zwangerschapsduur), tijd tot bevalling, duur opname op neonatale intensive care, duur opname moeder wegens vroeggeboorte en maternale morbiditeit. Hierbij werd er onderscheid gemaakt in geboorte <28 weken, <32 weken en <37 weken. Tevens is in deze studie een subgroep-analyse gepland voor vrouwen met een verkort (<25mm) cervixlengte. Omdat er na inclusie bleek dat slechts 9 vrouwen (3 in interventiegroep) aan deze voorwaarde voldeden is er besloten om de subanalyse uit te voeren bij de vrouwen in de onderste 25^{ste} percentiel van cervixlengte, ofwel bij een cervixlengte van <38mm. Deze groep bestond uit 78 vrouwen (157 kinderen) in de interventiegroep en 55 vrouwen (111 kinderen) in de controlegroep.

Nicolaides, 2015 is een RCT die het effect van pessarium gebruik bestudeert op vroeggeboorte en daarmee perinatale uitkomst bij vrouwen zwanger van een tweeling. Vrouwen kregen bij 20 – 24 weken een echografische meting van de cervixlengte. Bij 590 vrouwen werd vervolgens een pessarium geplaatst, en bij 590 werd er standaard verloskundige zorg geleverd. Het pessarium werd eventueel vroegtijdig verwijderd op verzoek van patiënte (bij hinderlijke klachten) of indien er tekenen waren dat de bevalling begon (spontaan danwel ingeleid). In alle andere gevallen werd het pessarium in de 37^{ste} zwangerschapsweek verwijderd. De primaire uitkomstmaat was spontante bevalling <34 weken zwangerschapsduur. Secundaire uitkomstmaten waren geboortegewicht, perinatale sterfte, slechte perinatale uitkomst (intraventriculaire bloeding, respiratory distress syndrome, retinopathie van prematuriteit, necrotiserende enterocolitis), neonatale therapie (beademing, fotherapie, bloedtransfusie, behandeling van bewezen sepsis) en ernstige maternale complicatie. Tevens werd er *post hoc* een subgroepenanalyse uitgevoerd van vrouwen met cervixlengte <25mm, 106 in de pessariumgroep en 108 in de controlegroep.

Arabin, 2003 is een retrospectieve observationele studie die naar de effectiviteit van pessariumgebruik op het voorkomen van vroeggeboorte bij vrouwen met een verkort cervixlengte. Bij deze studie werden retrospectief de gegevens van vrouwen geanalyseerd die een transvaginale cervixlengte meting ondergingen wegens een verhoogd risico op vroeggeboorte, en hier vervolgens met een pessarium voor werden behandeld. Er werden in totaal 12 vrouwen, zwanger van een eenling, en 23 vrouwen, zwanger van een tweeling, geïdentificeerd die een cervixlengte hadden binnen de 10^{de} laagste percentiel. De gegevens van deze vrouwen werden gematcht (op aantal kinderen en cervixlengte) aan evenveel vrouwen die geen pessarium hadden gekregen. Vroeggeboorte werd gedefinieerd als geboorte voor 36 weken zwangerschapsduur. Gezien deze uitgangsvraag enkel meerlingzwangerschappen betreft, zullen bij de resultaten enkel de resultaten van de vrouwen die zwanger waren van een tweeling worden besproken.

Resultaten

Pessariumgebruik bij vrouwen met een meerlingzwangerschap

Liem, 2013 rapporteert dat er geen significant verschil was in risico op slechte perinatale uitkomst tussen de groep die een pessarium had gekregen versus de groep zonder pessarium: 53 (13%) in de pessariumgroep en 55 (14%) in de controlegroep; relatief risico (RR) 0.98 (95% CI: 0.69 – 1.39) op maternaal niveau. Ook wanneer er naar alle afzonderlijke diagnoses, die onder het noemer van slechte perinatale uitkomsten vielen, werd gekeken, was er geen significant verschil tussen de interventie en de controlegroep. De gemiddelde zwangerschapsduur lag in de pessariumgroep op 36.7 weken versus 36.4 weken in de controlegroep (Hazard Ratio (HR): 0.91, 95% CI: 0.76 – 1.09). Er was geen significant verschil in risico op vroeggeboorte tussen de interventiegroep (222, 55%) en de controlegroep (233, 57%): RR: 0.94 (95% CI: 0.87 – 1.07). Ook wanneer het verschil in risico op geboorte <28 weken en <32 weken werd bestudeerd, was het verschil niet statistisch significant.

Nicolaides, 2015 rapporteert ook dat er geen significant verschil was in risico op slechte perinatale uitkomst tussen de pessariumgroep 88 (15%) en controlegroep 69 (12%): RR: 1.28 (0.95 – 1.71). Ook wanneer er naar alle afzonderlijke diagnoses, die onder het noemer van slechte perinatale uitkomsten vielen, werd gekeken, was er geen significant verschil tussen de interventie en de controlegroep. De gemiddelde zwangerschapsduur lag in de pessariumgroep op 36.6 weken versus 36.7 weken in de controlegroep. Er was geen significant verschil in risico op vroeggeboorte tussen de interventiegroep (80, 14%) en de controlegroep (76, 13%): RR: 1.05 (95% CI: 0.78 – 1.41).

Pessariumgebruik bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervix

Liem, 2013 beschrijft in een subgroep-analyse van de vrouwen in het onderste 25^{ste} percentiel van de cervixlengte (<38mm), dat het risico op slechte perinatale uitkomst lager was in de pessarium- groep (9, 12%) versus de controlegroep (15, 29%): RR: 0.40 (95% CI: 0.19 – 0.83) op maternaal niveau. Het onderdeel van de samengestelde uitkomstmaat slechte perinatale uitkomst, dat de grootste bijdrage aan dit verschil leverde was het onderdeel: sterfte voor ontslag uit het ziekenhuis. Op maternaal niveau was dit 2 (3%) in de pessariumgroep versus 10 (18%) in de controlegroep: RR: 0.14 (95% CI: 0.03 – 0.65). Op kindniveau was dit 3 (2%) in de pessariumgroep en 17 (15%) in de controlegroep: RR: 0.13 (95% CI: 0.03 – 0.60). Daarnaast was de zwangerschapsduur gemiddeld 36.4 weken in de pessariumgroep versus 35.0 weken in de controlegroep, HR: 0.49 (0.32 – 0.77). Het risico op vroeggeboorte was niet significant verschillend tussen de pessariumgroep (50, 64%) en de controlegroep (43, 78%): RR: 0.82 (0.54 – 1.24). Wanneer er werd gekeken naar risico op vroeggeboorte <32 weken (RR: 0.49, 95% CI: 0.24 – 0.97) en <28 weken (RR: 0.23, 95% CI: 0.06 – 0.87) was dit risico wel significant lager in de interventie- groep versus de controlegroep.

Nicolaides, 2015 beschrijft in een *post hoc* subgroep-analyse van vrouwen met een cervixlengte <25mm dat het risico op slechte perinatale uitkomst niet lager was in de pessariumgroep (23, 23%) dan in de controlegroep (20, 20%): RR: 1.19 (95% CI: 0.70 – 2.02). Tevens was het risico op perinatale sterfte niet lager in de pessariumgroep (13, 13%) dan in de controlegroep (6, 6%), RR: 2.21, 95% CI: 0.87 – 5.59). Het risico op vroeggeboorte was tevens niet lager in de pessariumgroep (33, 31%) vergeleken met de controlegroep (28, 26%), RR: 1.20, 95% CI: 0.78 – 1.84).

Arabin, 2003 beschrijft (alle resultaten gelden voor alleen de tweelingzwangerschappen) dat vroeggeboorte <28 weken 0 keer voorkwam in de pessariumgroep en 1 keer (4%) in de “geen pessarium-” groep ($p > 0.05$), vroeggeboorte <32 weken 0 keer voorkwam in de pessariumgroep

en 7 keer (30%) in de “geen pessarium-” groep ($p < 0.001$) en vroeggeboorte < 36 weken 8 keer (35%) voorkwam in de pessariumgroep versus 12 keer (52%) in de “geen pessarium-” groep ($p > 0.05$).

De tijdsduur tussen transvaginale echo (plus pessariumplaatsing) en bevalling was 85 dagen (range: 43 – 129) in de pessariumgroep en 67 dagen (range 21 – 100) in de “geen pessarium-” groep ($p = 0.001$). De zwangerschapsduur bij bevalling was 35 + 6 weken (range 33 – 37+4) in de pessariumgroep en 33 + 2 weken (24 + 4 – 37 + 2) in de “geen pessarium-” groep ($p = 0.02$).

Bewijskracht van de literatuur

Wat betreft de bewijskracht voor de uitkomstmaten slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap (ongeacht cervixlengte), is de betrouwbaarheid van deze uitkomstmaten geclassificeerd als hoog, omdat de resultaten zijn aangetoond middels een kwalitatief goed uitgevoerde RCT. Alhoewel het niet mogelijk was om de patiënten te blinderen voor behandeling, zijn de uitkomstmaten van zodanige aard, dat zij niet door gebrek aan blindering zouden kunnen worden beïnvloed. Om deze reden is er niet gedowngrade voor “allocation bias”.

Wat betreft de bewijskracht voor de uitkomstmaten slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap met een verkorte cervixlengte, is de betrouwbaarheid van deze uitkomstmaten geclassificeerd als laag, omdat de resultaten hiervan in een subgroep-analyse van een RCT en observationele studies zijn aangetoond. Vervolgens is de bewijskracht met één niveau verlaagd naar zeer laag, doordat de observationele studie retrospectief van aard was; één subgroep-analyse uiteindelijk met een andere afkapwaarde dan gepland was uitgevoerd (Liem, 2013) en één subgroepanalyse post hoc was uitgevoerd (Nicolaidis, 2015).

Conclusies

Hoog GRADE	Er is bewijs van hoge betrouwbaarheid dat het gebruik van pessaria bij vrouwen met een meerlingzwangerschap de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet verlaagt. <i>Liem, 2013; Nicolaidis, 2015</i>
Zeer laag GRADE	Het is onduidelijk of het gebruik van pessaria bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst verkleint. <i>Arabin, 2003; Liem, 2013; Nicolaidis, 2015</i>

Overwegingen

Het plaatsen van een pessarium bij vrouwen die zwanger zijn van een meerling leidt niet tot een verlenging van de zwangerschapsduur of een verbetering van de perinatale uitkomst. (Liem, 2013; Nicolaidis, 2015) Het is daarom niet zinvol om deze behandeling standaard aan te bevelen bij vrouwen die zwanger zijn van een meerling.

Het is onduidelijk of bij vrouwen met een verkorte cervix het plaatsen van een pessarium leidt tot een verbetering van de zwangerschapsuitkomst. Liem, 2013 toonde in een subgroep-analyse aan dat bij vrouwen met een cervixlengte <38mm het risico op slechte perinatale uitkomst verlaagd was bij gebruik van pessarium. Nicolaidis, 2015 toonde in een subgroepenanalyse geen verschil aan in risico op slechte perinatale uitkomst in vrouwen met of zonder pessarium bij een cervixlengte <25mm. De level of evidence die de effectiviteit van pessaria onderbouwt, is echter in beide studies zeer laag, aangezien het subgroepenanalyses betreft. Bij de studie van Liem, 2013 zijn de afkapwaarden voor cervixlengte achteraf bijgesteld. Bij de studie van Nicolaidis, 2015 in de subgroepenanalyse voor cervixlengte *post hoc* uitgevoerd.

Het plaatsen van een pessarium is een relatief eenvoudige handeling, die niet leidt tot schade bij de vrouw. Wel kan het pessarium hinderlijke klachten geven zoals fluor, pijn en ongemak. 25% van de vrouwen had last van fluor in de studie van Liem (2013).

Het plaatsen van een pessarium in vrouwen met een meerlingzwangerschap is niet kosteneffectief gebleken. Echter, in een kosten-batenanalyse dat gebaseerd is op de RCT van Liem 2013 is aangetoond dat indien het pessarium geplaatst wordt bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een korte cervix (<38 mm) dit zeer waarschijnlijk wel kosteneffectief is (Liem, 2014). Er is geen kosteneffectiviteitsanalyse gemaakt op basis van de RCT van Nicolaidis, 2015.

Wat betreft patiënttevredenheid: in een studie van Arabin, 2003 werd gerapporteerd dat 17 (95%) van de 18 vrouwen die een pessarium hadden gebruikt, het opnieuw zouden gebruiken of zelfs zouden aanbevelen aan anderen.

Al deze zaken in acht nemende is de werkgroep van mening dat het plaatsen van een pessarium bij een verkorte cervixlengte plaats moet vinden binnen studieverband (de Quadruple –P studie). In ziekenhuizen waarbij men niet aan deze studie kan deelnemen, kan men de voor- en nadelen van de behandeling met de patiënt bespreken en samen tot een voor die patiënt juiste keuze komen of verwijzen naar een kliniek waar men wel aan de studie deelneemt.

Binnenkort zullen er meerdere nieuwe trials worden gepubliceerd naar het gebruik van pessaria bij tweelingen (o.a. de PECEP-studie voor tweelingen en de PIMPP-studie). Daarom is de werkgroep van mening dat deze module al over 2 jaar dient te worden herzien.

Autorisatiedatum en geldigheid

Autorisatiedatum: 12 november 2015

De werkgroep streeft ernaar na 2 jaar (najaar 2017) de aanbevelingen te updaten.

De NVOG is als houder van deze module de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze module. De andere aan deze module deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de module delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Referenties

ACOG Practice Bulletin; Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists; #56. *Obstet Gynecol* 2004;104:869-83.

Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hubener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med* 2003;31(2):122-33.

Hack KE, Derks JB, Elias SG, Franx A, Roos EJ, Voerman SK, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies: clinical implications of a large Dutch cohort study. *BJOG* 2008;115(1):58-67.

Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvekot JJ, Erwich JJ, van Eyck J, Groenwold RH, Hasaart TH, Hummel P, Kars MM, Kwee A, van Oirschot CM, van Pampus MG, Papatsonis D, Porath MM, Spaanderman ME, Willekes C, Wilpshaar J, Mol BW, Bruinse HW. 17 α -hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011 Sep;118(3):513-20. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822ad6aa.

Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013 Oct 19;382(9901):1341-9.

Liem, S. M. S., et al. "Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial)." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 44.3 (2014): 338-345.

Nicolaides, Kypros H., et al. "Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial." *American journal of obstetrics and gynecology* (2015).

Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, et al. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373:2034-40.

Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM, Sciscione A, Thom EA, Spong CY, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*. 2007;357(5):454-61.

Saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for short cervix in twin pregnancies: systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient-level data.

Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Apr;94(4):352-8. doi:
 10.1111/aogs.12600. Epub 2015 Mar 1.
 PMID:25644964

[http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37422ned&D1=0,4-5,7,9,11,13,17,26,35,40-41&D2=0,10,20,30,40,\(I-4\)-I&HD=090218-0953&HDR=G1&STB=T](http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37422ned&D1=0,4-5,7,9,11,13,17,26,35,40-41&D2=0,10,20,30,40,(I-4)-I&HD=090218-0953&HDR=G1&STB=T)

Evidencetabellen

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Abdel-Aleem, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Acharya, 2006	Voldeed niet aan selectiecriteria (geen controlegroep, resultaten niet apart vermeld voor meerlingzwangerschappen)
Carreras, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria (geen vergelijking tussen groep met en zonder pessarium)
Denormandie, 2015	Artikel in het Frans
Denormandie, 2015	Systematische review die enkel Liem, 2013 (reeds opgenomen in literatuursamenvatting) beschrijft
Ehsanipoor, 2012	Voldeed niet aan selectiecriteria
Frusca, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria (review, niet systematisch)
Hegeman, 2009	Voldeed niet aan selectiecriteria
Mikmber-Trojnaz, 2010	Voldeed niet aan selectiecriteria
Liem, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria (gaat niet over alleen meerlingzwangerschappen)
Liem, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria (uitkomstmaat niet gedefinieerd in PICO)
Makrydimas, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Mol, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Mol, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Newcomer, 2000	Voldeed niet aan selectiecriteria
Oyese, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria (review, niet systematisch)
Papiernik, 1998	Voldeed niet aan selectiecriteria
Sullivan, 2004	Voldeed niet aan selectiecriteria
Wetta, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria

Overige evidencetabellen afhankelijk van type uitgangsvraag.

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized *observational* studies [cohort studies, case-control studies, case series])¹

This table is also suitable for diagnostic studies (screening studies) that compare the effectiveness of two or more tests. This only applies if the test is included as part of a test-and-treat strategy – otherwise the evidence table for studies of diagnostic test accuracy should be used.

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Arabin, 2003	Type of study: retrospective observational Setting: outpatients Country: the Netherlands / Germany Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> 1) all women with twin pregnancies and singleton pregnancies with increased risk for premature birth 2) cervical length <10 th percentile <u>Exclusion criteria:</u> - NB: All results in this column are reported for twin pregnancies only! <u>N total at baseline:</u> Intervention: 23 Control: 23 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age (range):</i> <i>I: 32 (27-40)</i> <i>C: 32 (24-40)</i> <i>Gestational age at echo (weeks + range):</i>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Arabin pessary Inserted at 18-28 weeks gestational age	Describe control (treatment/procedure/test): No pessary	<u>Length of follow-up:</u> Until delivery <u>Loss-to-follow-up:</u> Not applicable, retrospective study <u>Incomplete outcome data:</u> Not applicable, retrospective study	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): NB: All results in this column are reported for twin pregnancies only! <u>Preterm birth:</u> <28 weeks I: 0 (0%) C: 1 (4%) p>0.05 <32 weeks I: 0 (0%) C: 7 (30%) P<0.001 <36 weeks I: 8 (35%) C: 12 (52%) p>0/05 <u>Interval between echography and delivery (days + range)</u> I: 85 (43 – 129)	Author's conclusion: Insertion of a vaginal pessary may be a cost-effective preventive treatment in patients at risk for spontaneous preterm birth.

		<p>I: 23 (20-27) C: 24 (21-27)</p> <p><i>Cervical length supine position (mm + range):</i> I: 25 (4-33) C: 27 (7-33)</p> <p><i>Cervical length upright position (mm + range):</i> I: 17 (0-25) C: 24 (7-33)</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p>C: 67 (21 – 100) P=0.001</p> <p>Gestational age at delivery (weeks + range) I: 35 + 6 (33 – 37 + 4) C: 33 + 2 (24 + 4 – 37 + 2) P=0.02</p>	
Liem, 2013	<p>Type of study: randomised controlled trial</p> <p>Setting: outpatients</p> <p>Country: the Netherlands</p> <p>Source of funding: non-commercial</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> 1) women with multiple pregnancy between 12-20 weeks gestational age</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> 1) serious congenital defects 2) fetal death 3) twin-to-twin transfusion syndrome 4) known placenta praevia</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 401 Control: 407</p> <p><u>Important prognostic factors</u>²: <i>For example age ± SD:</i> I: 33.1 ± 4.6 C: 32.7 ± 4.5</p> <p><i>Triplets:</i> I: 9 (2%) C: 9 (2%)</p> <p><i>Cervical length (mm):</i> I: 44 ± 8</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Arabin pessary Inserted at 16-20 weeks gestation Removed at 36th week of gestation Pessary was removed prematurely if there were signs of preterm labour or severe patient discomfort</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Obstetrical care as usual, no pessary</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> Up to 6 weeks after due date</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not described</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Intervention: 2 (0.5%) Reasons: lost to follow up Control: 3 (0.7%) Reasons: lost to follow up</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Composite poor perinatal outcome:</u></p> <p>Maternal level: CL 53 (13%) C: 55 (14%) Relative Risk (RR): 0.98 (95% CI: 0.69 – 1.39)</p> <p>Child level: I: 81 (10%) C: 87 (11%) RR: 0.95 (95% CI: 0.65 – 1.38)</p> <p><u>Gestational age at delivery (weeks):</u> I: 36.7 (95% CI: 34.7 – 37.4) C: 36.4 (95% CI: 43.3 – 37.6) Hazard Ratio: 0.91 (0.76 – 1.09)</p> <p><u>Risk of preterm delivery (<37 weeks):</u> I: 222 (55%)</p>	<p>Author's conclusion: In unselected women with a multiple pregnancy, prophylactic use of a cervical pessary does not reduce poor perinatal outcome.</p> <p>Subgroup analysis for short cervix: Initially planned for patients with cervical length <25mm, but since group was too small was carried out in patients in the lowest 25th percentile of cervical length (<38mm).</p>

		C: 44 ± 9 Groups comparable at baseline? Yes				C: 233 (57%) RR: 0.94 (-.87 – 1.07)	
Nicolaides, 2015	Type of study: randomised controlled trial Setting: outpatients Country: England Also participating: Spain, Germany, Austria, Slovenia, Portugal, Italy, Belgium, Albania, Hong Kong, Brazil and Chile Source of funding: non-commercial	<u>Inclusion criteria:</u> 1) women with twin pregnancies undergoing routine ultrasound examination at 20 ⁺⁰ – 24 ⁺⁶ weeks gestation for assessment of fetal anatomy and measurement of cervical length <u>Exclusion criteria:</u> 1) major fetal defect 2) fetal death 3) twin-to-twin transfusion syndrome or selective growth restriction 4) maternal age <16 years 5) cervical cerclage in situ 6) painful regular uterine contractions 7) history of ruptured membranes diagnosed before randomization <u>N total at baseline:</u> Intervention: 590 Control: 590 <u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> <i>age (median (IQR)):</i> <i>I: 33.1 (29.5 – 36.7)</i> <i>C: 33.2 (29.1 – 36.6)</i> <i>Cervical length, IQR (mm):</i> <i>I: 32 (27 – 36)</i> <i>C: 32 (27 – 37)</i> Groups comparable at baseline? Yes	Describe intervention (treatment/procedure/test): Arabin pessary Inserted at 20-24 weeks gestation Removed at 37 weeks of gestation Pessary was removed prematurely if 1) medically indicated induction of labor or elective cesarian section 2) preterm labor not responding to tocolytic therapy 3) preterm prelabor rupture of the membranes 4) active vaginal bleeding 5) at the request of patient because of discomfort	Describe control (treatment/procedure/test): Obstetrical care as usual, no pessary	<u>Length of follow-up:</u> After childbirth <u>Loss-to-follow-up:</u> 2/590 (0.3%) in intervention group 1/590 (0.2%) in control group Reasons not described <u>Incomplete outcome data:</u> As above	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Spontaneous birth at <34 weeks:</u> I: 80 (14%) C: 76 (13%) RR: 1.05 (95% CI: 0.79 – 1.41) <u>Gestational age at delivery (weeks) median and IQR:</u> I: 36.6 (34.9 – 37.9) C: 36.7 (35.0 – 37.9) <u>Perinatal death:</u> I: 20 (3.4%) C: 22 (3.7%) RR: 0.91, 95% CI: 0.90 – 1.05 <u>Adverse neonatal event:</u> I: 88 (15%) C: 69 (12%) RR: 1.28 (0.95 – 1.71) <u>For women with cervical length <25mm</u> I: n=106 C: n=108 <u>Spontaneous birth at <34 weeks:</u> I: 33 (31%) C: 28 (26%) RR: 1.20 (95% CI: 0.78 – 1.84) <u>Perinatal death:</u> I: 13 (12%)	Author's conclusion: In women with twin pregnancy, routine treatment with cervical pessary does not reduce the rate of spontaneous early preterm birth.

						C: 6 (6%) RR: 2.21, 95% CI: 0.87 – 5.59 <u>Adverse neonatal event:</u> I: 23 (23%) C: 20 (20%) RR: 1.19 (0.81 – 1.77)	
--	--	--	--	--	--	--	--

CI: confidence interval ; HR: hazard ratio; IQR: inter quartile range; RR: risk ratio

Notes:

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Risk of bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Research question:

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Arabin, 2003	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unclear

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question:

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Liem, 2013	Web-based application with a computer-generated list with random block sizes of 2 or 4, stratified by hospital	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Nicolaides, 2015	Web-based application with a computer-generated random-number list No restrictions such as block size or stratification by site	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules..
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the proces of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

1 Zoekverantwoording
2

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1994 dec. 2014 Aanv. Search okt. 2015	<p>1 exp Pessaries/ or Contraceptive Devices, Female/ (2401)</p> <p>2 (pessar* or diaphragm* or (cervical adj2 (barrier* or cap*)) or cerclage*).ti,ab. (40760)</p> <p>3 exp Cerclage, Cervical/ (548)</p> <p>4 1 or 2 or 3 (42223)</p> <p>5 exp Pregnancy, Multiple/ or exp Multiple Birth Offspring/ (30579)</p> <p>6 ((multiple or twin* or tripl* or quadr*) adj8 (pregnan* or birth or offspring or gestation* or labo?r or deliver*).ti,ab. (26461)</p> <p>7 (pecep* or protwin*).ti,ab. (15)</p> <p>8 5 or 6 or 7 (46935)</p> <p>9 4 and 8 (428)</p> <p>10 limit 9 to yr="1994 -Current" (328)</p> <p>11 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (233155)</p> <p>12 10 and 11 (32) – 26 uniek</p> <p>13 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or</p>	<p>219</p> <p>77 referenties aanvullende search in afzonderlijk document , waarvan 21 na 1 december 2014</p>

	<p>randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1469064)</p> <p>14 10 and 13 (58) – 41 uniek</p> <p>15 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2147526)</p> <p>16 10 and 15 (105)</p> <p>17 14 not 12 (42)</p> <p>18 16 not (14 or 12) (79)</p> <p>Aanvullende search dd 1-10-2015 : 44 extra titels</p>	
Embase (Elsevier)	<p>'vagina pessary'/de OR pessar*:ab,ti OR diaphragm*:ab,ti OR (cervical NEAR/2 (barrier* or cap*)):ab,ti OR 'cerclage'/exp OR cerclage*:ab,ti AND ('multiple pregnancy'/exp OR ((multiple OR twin* OR tripl* OR quadr*) NEAR/8 (pregnan* OR birth OR offspring OR gestation* OR labo?r OR deliver*)):ab,ti OR pecep*:ab,ti OR protwin*:ab,ti)</p> <p>AND [embase]/lim AND [1994-2015]/py</p> <p>AND ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic</p>	

	<p>review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp) – (29) – 20 uniek</p> <p>AND 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it – (64) – 26 uniek</p> <p>AND 'major clinical study'/exp NOT 'conference abstract':it (59) – 27 uniek</p> <p>Aanvullende search dd. 1-10-2015 – 9 extra titels</p>	
PubMed	<p>(((pessar* or diaphragm* or (cervical and (barrier* or cap*)) or cerclage*)) AND (((multiple or twin* or tripl* or quadr*) and (pregnan* or birth or offspring or gestation* or labo?r or deliver*))) AND publisher [SB]) – 24</p>	

3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

20 Voordat de module wordt geüpload in de Richtlijndatabase dienen onderstaande tabel en
 21 onderstaande kopjes ook ingevuld te worden. De kopjes Algemene gegevens – Implementatie
 22 kunnen per groep van modules (of gehele richtlijn) eenmalig worden ingevuld. Naar wens kan er per
 23 module afgeweken worden.

24
 25 **Algemene gegevens**

Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	MASTERPLAN
Referentie style	Vancouver
Taal (nederlands/engelse vertaling/engels geautoriseerd)	Nederlands
Methode (evidence/consensus)	Evidence
Status (geautoriseerd)	12-11-2015
Tags:	
Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)	Behandeling en preventie
Symptomen (volgens ICPC)	meerlingzwangerschap
Aandoening (volgens ICD10)	vroeggeboorte
Specialisme (relevant voor welke specialismen)	Gynaecologie
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal 2)	pessarium
Koppelingen andere aanbevelingen	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	
Gerelateerde richtlijnen	
Bijlagen	
HTML Bijlagen (welke bijlagen wilt u koppelen, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	
Hyperlinks (welke hyperlinks wilt u relateren, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan www.kims.orde.nl, link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijv. word of excel)	

26

Kennishiaten	→ formulering: Het is niet (onvoldoende) onderzocht of het gebruik van een pessarium bij een meerlingzwangerschap, waarbij er een verkorte (<38mm) cervixlengte is gemeten bij een graviditeitsduur van 16-22 weken tot minder poor perinatal outcome danwel vroeggeboorte leidt.
Indicatoren	n.v.t.

27
 28
 29 **Algemene gegevens**

30 De module-ontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten
 31 (www.kims.orde.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

32
 33 **Doel en doelgroep**

34 Doel: formuleren van module (uitgangsvraag) voor de behandeling van vrouwen, zwanger van
 35 een meerling, met een pessarium ter preventie van vroeggeboorte danwel poor perinatal
 36 outcome.

37 Doelgroep: gynaecologen

38 **Samenstelling werkgroep**

39 Voor het ontwikkelen van deze module van het Masterplan Richtlijnen project is in 2015 een
40 subwerkgroep ingesteld vanuit de Otterlo werkgroep.

41 De subwerkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De
42 subwerkgroep werkte gedurende een halfjaar aan de totstandkoming van de module.

43 De subwerkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn. De subwerkgroep
44 bestaat uit de leden:

45 - Dr. J.B. Derks, gynaecoloog

46 - dr. S. Liem, AIOS gynaecologie/verloskunde

47 - dr. I. Mostovaya, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten

48

49 **Belangenverklaringen**

50 De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel
51 ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen
52 die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar
53 persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v.
54 reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door
55 kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van de
56 Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie, een overzicht vindt u hieronder:

57

Naam werkgroeplid	Belangen, ja / nee	Toelichting
Dr. J.B. Derks	nee	
Dr. S. Liem	nee	
Dr. I. Mostovaya	nee	

58

59 **Inbreng patiëntenperspectief**

60 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door het patientenperspectief en de
61 evidence hierover te benoemen in de overwegingen van de module.

62

63 **Werkwijze**

64 *AGREE*

65 Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen volgens het rapport Medisch Specialistische
66 Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit
67 (www.kwaliteitskoepel.nl). Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of
68 Guidelines for Research & Evaluation II) (www.agreecollaboration.org), dat een internationaal
69 breed geaccepteerd instrument is en op 'richtlijnen voor richtlijn' voor de beoordeling van de
70 kwaliteit van richtlijnen (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>).

71

72 *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

73 Er werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke
74 studies in (verschillende) elektronische databases (Pubmed en EMBASE). Tevens werd
75 aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde
76 artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De
77 werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf
78 opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te
79 beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekactie of gebruikte trefwoorden van de
80 zoekactie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de zoekverantwoording van de
81 desbetreffende uitgangsvraag.

82

83 *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

84 Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde
85 methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (bias) te
86 kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de methodologische checklijsten.

87

88 *Samenvatten van de literatuur*

89 De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk
90 weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden
91 beschreven in de samenvatting van de literatuur. Indien van toepassing: bij voldoende
92 overeenkomsten tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-
93 analyse) met behulp van Review Manager 5.

94

95 *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

96 A) Voor interventievragen

97 De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE
98 staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie
99 <http://www.gradeworkinggroup.org/>) (Atkins et al, 2004).

100

101 GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog,
102 matig, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van vertrouwen in de
103 literatuurconclusie (zie <http://www.guidelinedevelopment.org/handbook/>).

104

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none">- er is veel vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;- het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Matig	<ul style="list-style-type: none">- er is matig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;- het is mogelijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Laag	<ul style="list-style-type: none">- er is beperkt vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;- het is waarschijnlijk dat de conclusie verandert als er verder onderzoek wordt gedaan.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none">- er is weinig vertrouwen dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie;- de conclusie is zeer onzeker.

105

106 B) Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
107 Bij dit type vraagstelling kan GRADE (nog) niet gebruikt worden. De bewijskracht van de
108 conclusie is bepaald volgens de gebruikelijke EBRO-methode (van Everdingen et al, 2004).

109

110 *Formuleren van de conclusies*

111 Voor vragen over waarde diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose is
112 het wetenschappelijke bewijs samengevat in een of meerdere conclusie, waarbij het niveau van
113 het meest relevante bewijs is weergegeven.

114 Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt
115 getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de

116 werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de
117 gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

118

119 *Overwegingen*

120 Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk,
121 zoals de expertise van de werkgroepleden, patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid van
122 voorzieningen of organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van
123 de literatuursamenvatting, vermeld onder het kopje 'Overwegingen'.

124

125 *Formuleren van aanbevelingen*

126 De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het (beste)
127 beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen. De kracht van het
128 wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de
129 overwegingen bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek
130 sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke
131 aanbeveling niet uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De
132 sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten
133 tezamen.

134

135 *Kennislacunes*

136 Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de
137 resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Er is door de werkgroep nagegaan
138 of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor
139 nader/vervolg onderzoek staat in de Kennislacunes.

140

141 *Commentaar- en autorisatiefase*

142 De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor
143 commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar
144 aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld
145 door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke)
146 verenigingen voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd.

147

148 *Implementatie*

149 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de
150 implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is
151 uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen
152 of belemmeren.

153

154

155 **Colofon**

156 © 2015 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

157

158 NVOG-richtlijnen/modules beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog
159 in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan
160 geargumenteed afwijken van een richtlijn/module wanneer concrete omstandigheden dat
161 noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet
162 moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt.
163 Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een
164 richtlijn/module niet mogelijk is.

165 NVOG
166 Postbus 20075
167 3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>
168 E-mail: kwaliteit@nvog.nl

169

170 ***Disclaimer***

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