

**Format                    Uitgangsvraag/                    module                    voor                    richtlijndatabase**  
**'Interventies bij meerlingzwangerschappen ter preventie van vroeggeboorte: pessarium, progesteron en cerclage'**

*Delen van de tekst in deze richtlijn zijn overgenomen uit de 'Module Pessarium bij meerlingzwangerschappen ter preventie van vroeggeboorte', d.d. 12-11-2015, horende bij de NVOG Richtlijn 'Meerlingzwangerschap' (Derks, 2015)*

*Otterlo werkgroep, auteur dr. J.B. Derks, gynaecoloog UMC Utrecht*

**Leeswijzer:**

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase ([www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)). Verwijzingen naar 'tabbladen' zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de 'bijlagen' aan het einde van de hoofdtekst. In verband met de modulaire opbouw van richtlijnen in de database wordt verwezen naar modules (i.p.v. hoofdstukken) en aanverwante producten (bijlagen).

**Uitgangsvragen**

**A. Pessarium**

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?

**B. Progesteron**

Dient het toedienen van progesteron, vaginaal of intramusculair, bij een meerlingzwangerschap te worden aanbevolen om de kans op vroeggeboorte te verkleinen?

Subvraag: Is het toedienen van progesteron bij een korte cervix bij een meerlingzwangerschap zinvol ter preventie van vroeggeboorte?

**C. Cervixcerclage**

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

Subvraag: Is het plaatsen van een cervixcerclage bij een korte cervix bij een meerlingzwangerschap zinvol ter preventie van vroeggeboorte?

### **Aanbevelingen**

- A. Plaats geen pessarium bij vrouwen zwanger van een meerling, ook niet indien er sprake is van een korte cervix.
- B. Dien niet routinematig progesteron toe bij vrouwen zwanger van een tweeling, ook niet indien er sprake is van een korte cervix.
- C. Plaats geen cervixcerclage bij vrouwen zwanger van een meerling, ook niet indien er sprake is van een korte cervix.

### **Inleiding**

De incidentie van meerlingen in Nederland bedroeg bij het begin van deze eeuw 18,1 tweelingen per 1000 geboortes ([www.statline.nl](http://www.statline.nl)). Hiervan waren 3,6 per 1000 geboortes monochoriaal en 14,5 per 1000 geboortes dichoriaal. Sinds 2004 is er een lichte daling in de incidentie van voornamelijk dichoriale tweelingen door een restrictiever beleid bij fertiliteitsbehandelingen. Het aantal kinderen dat werd geboren uit een tweelingzwangerschap in 2015 bedroeg 3,1% (= 16 zwangerschappen per 1000 geboortes) ([www.statline.nl](http://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 werd corticosteroiden gegeven ter bevordering van de foetale longrijping. Uiteindelijk werd 19% van de kinderen op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU) opgenomen (Hack, 2008).

Geopperde interventies ter preventie van vroeggeboorte en mogelijke verbetering van de perinatale uitkomsten zijn pessariumplaatsing, progesterontoediening en cervixcerclage. In deze richtlijn zullen door middel van een systematische literatuurzoekactie deze interventies worden onderzocht voor meerlingzwangerschappen.

### **Zoeken en selecteren**

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er voor elk van de drie mogelijk relevante interventies een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende wetenschappelijke vraagstellingen:

### **A. Pessarium**

Wat is het effect van een pessarium op het voorkomen van vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst 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 en 1) met cervixlengteverkorting of 2) zonder cervixlengteverkorting
I (welke interventie)	pessarium
C (welke comparison)	expectatief beleid
O (welke uitkomstmaten)	vroeggeboorte, slechte perinatale uitkomst

### **B. Progesteron**

Wat is het effect van toediening van progesteron op het voorkomen van vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst 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 en 1) met cervixlengteverkorting of 2) zonder cervixlengteverkorting
I (welke interventie)	progesteron toediening (vaginaal of intramusculair)
C (welke comparison)	placebo toediening of expectatief beleid
O (welke uitkomstmaten)	vroeggeboorte, slechte perinatale uitkomst

### **C. Cervixcerclage**

Wat is het effect van profylactische cervixcerclage op het voorkomen van vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst 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 en 1) met cervixlengteverkorting of 2) zonder cervixlengteverkorting
I (welke interventie)	profylactische cervixcerclage
C (welke comparison)	expectatief beleid
O (welke uitkomstmaten)	vroeggeboorte, slechte perinatale uitkomst

### *Relevante uitkomstmaten*

De werkgroep achtte vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten voor elk van de interventies.

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.

**Slechte perinatale uitkomst:** 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.

### *Methode*

In de databases Medline (OVID), Embase en de Cochrane Library is voor alle zes de PICO's met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) en observationele studies, alle originele onderzoeken tot 1 mei 2017. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad 'Verantwoording'.

#### **A. Pessarrium**

De literatuurzoekactie leverde 222 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: indien in de studie het risico op vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst werd vergeleken tussen een groep zwangere vrouwen die wel een pessarium kregen en een groep die dat niet kreeg. De patiëntenpopulatie bestond hierbij uit vrouwen die zwanger waren van een meerling of een deel van de patiëntenpopulatie 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 21 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 19 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel 1), en 2 studies definitief geselecteerd.

#### **B. Progesteron**

De literatuurzoekactie leverde 166 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: indien in de studie het risico op vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst werd vergeleken tussen een groep zwangere vrouwen die wel progesteron toegediend kregen en een groep die dat niet kreeg. De patiëntenpopulatie bestond hierbij uit vrouwen die zwanger waren van een meerling of een deel van de patiëntenpopulatie 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 43 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 39 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel 2), en 4 studies definitief geselecteerd voor literatuuranalyse.

#### **C. Cervixcerclage**

De literatuurzoekactie leverde 178 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de

volgende selectiecriteria: indien in de studie het risico op vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomst werd vergeleken tussen een groep zwangere vrouwen bij wie wel een cervixcerclage geplaatst was en een groep zwangere vrouwen bij wie dat niet gedaan was. De patiëntenpopulatie bestond hierbij uit vrouwen die zwanger waren van een meerling of een deel van de patiëntenpopulatie 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 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 21 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel 3), en 3 studies definitief geselecteerd voor literatuuranalyse.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De evidencetabellen en beoordeling van individuele studiekwaliteit en het bijbehorende risk of bias zijn opgenomen onder het tabblad 'Onderbouwing'.

### **Samenvatting literatuur pessarium, progesteron en cerclage**

**Jarde (2017)** is een zeer recente meta-analyse waarin alle studies tot en met 25-01-2016 zijn opgenomen in welke de participanten waren gerandomiseerd tussen enerzijds de interventie pessarium, progesteron (vaginaal of intramusculair) of cervixcerclage en anderzijds een controlegroep waarin ze een placebomiddel of expectatief beleid kregen. Het betrof alleen tweelingzwangerschappen, geen hogere meerlingzwangerschappen. De primaire uitkomstmaten waren vroeggeboorte voor 34 en 37 weken zwangerschapsduur en neonatale mortaliteit. Voor analyse zijn resultaten voor dezelfde uitkomstmaten van de verschillende studies gepooled. De uitkomstmaten zijn beschreven als risk ratio (RR) met een 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI). Er waren van tevoren subgroep analyses gepland voor alle uitkomsten, mits het datavolume dit toe zou laten. Tevens zijn de resultaten gepooled van alle studies die als low risk of bias waren geclassificeerd.

Onderstaande studiebeschrijvingen zijn per interventie, waarbij de meta-analyse van Jarde (2017) nog verder per interventie wordt besproken. RCT's die zijn opgenomen in deze meta-analyse zullen niet apart worden beschreven.

#### **A. Pessarium**

In totaal zijn 2 studies opgenomen in de literatuuranalyse: 1 meta-analyse (Jarde, 2017) en 1 retrospectieve observationele studie (Arabin, 2003).

##### *Beschrijving studies*

**Jarde (2017)** is een meta-analyse die door analyse van 3 RCT's, Liem (2013), Goya (2015) en Nicolaidis (2016), het effect van pessariumgebruik bestudeert op vroeggeboorte en neonatale mortaliteit in vrouwen met een meerlingzwangerschap. Deze 3 RCT's waren niet in een eerdere

meta-analyse al bestudeerd. De gemiddelde zwangerschapsduur ten tijde van randomisatie en plaatsing van het pessarium was circa 23 weken. Bij 1050 vrouwen is een pessarium geplaatst. De 1056 vrouwen in de controlegroep kregen geen interventie.

**Arabin (2003)** is een retrospectieve observationele studie naar het effect van pessariumgebruik op vroeggeboorte bij vrouwen met een verkorte cervixlengte. Bij deze studie werden retrospectief de gegevens van vrouwen geanalyseerd die een transvaginale cervixlengtemeting 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<sup>de</sup> laagste percentiel. De gegevens van deze vrouwen werden gematcht (op aantal kinderen en cervixlengte) aan evenveel vrouwen die geen pessarium hadden gekregen, de controle groep. Vroeggeboorte werd gedefinieerd als geboorte vóór 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*

**Jarde (2017)** rapporteert op basis van gepoolde resultaten geen significant effect van het pessarium op vroeggeboorte en op slechte perinatale uitkomst: o.a. RR 0,71 (95% BI: 0,29-1,71) op vroeggeboorte <34 weken; RR 0,96 (95% BI: 0,86-1,07) op vroeggeboorte <37 weken; en RR 0,89 (95% BI: 0,57-1,38) op neonatale mortaliteit. Er bleek wel een associatie te zijn tussen pessariumgebruik en een sectio caesarea (RR 1,16; 95% BI: 1,01-1,34, in 2 studies betreffende 929 vrouwen) en prematuren retinopathie (RR 4,00; 95% BI: 1,13-14,12, 1 studie betreffende 2293 vrouwen). De sensitiviteitsanalyse liet geen verschil in resultaten zien.

### *Pessariumgebruik bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervix*

**Jarde (2017)** beschrijft in de subgroep analyse bij de vrouwen met een cervixlengte <25 mm geen associatie met de primaire uitkomstmaten (1 studie, 134 vrouwen): voor vroeggeboorte <34 weken RR 0,74 (95% BI: 0,27-2,00); voor vroeggeboorte <37 weken RR 0,95 (95% BI: 0,77-1,18); en voor neonatale sterfte RR 0,19 (95% BI: 0,01-3,95). Onder de secundaire uitkomstmaten werd een significant toegenomen zwangerschapsduur gevonden van gemiddeld gewogen 2,2 weken (95% BI: 1,03-3,37).

**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 controle groep ( $p>0.05$ ), vroeggeboorte <32 weken 0 keer voorkwam in de pessariumgroep en 7 keer (30%) in de controle groep ( $p<0.001$ ) en vroeggeboorte <36 weken 8 keer (35%) voorkwam in de pessariumgroep versus 12 keer (52%) in de controle 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 controle groep ( $p=0.001$ ). De mediane zwangerschapsduur bij bevalling was 35+6 weken (range 33 – 37+4) in de pessariumgroep en 33 + 2 weken (24 + 4 – 37 + 2) in de controle 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 meta-analyse op basis van 3 RCT's met een lage risk of bias en relatief grote studiepopulaties. Hoewel het niet mogelijk was om de patiënten te blinderen voor behandeling, zijn de uitkomstmaten van zodanige aard, dat zij niet door gebrek aan blinding 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 matig, omdat de resultaten hiervan in een subgroep analyse van een meta-analyse en in een observationele studie zijn aangetoond. Vervolgens is de bewijskracht met één niveau verlaagd van matig naar laag omdat 1) de subgroep analyse was gebaseerd op 2 RCT's, waarvan één uiteindelijk een andere afkapwaarde dan gepland had toegepast (Liem, 2013) en één de subgroep analyse post-hoc had uitgevoerd (Nicolaidis, 2016); en 2) de observationele studie retrospectief van aard was met een zeer kleine studiepopulatie.

#### **B. Progesteron**

In totaal zijn 4 studies opgenomen in de literatuuranalyse: 1 meta-analyse (Jarde, 2017), 2 individual participant data meta-analyses (IPDMA) (Romero, 2001; Schuit, 2014) en 1 retrospectieve cohortstudie (Brubaker, 2015).

#### *Beschrijving studies*

In de meta-analyse van **Jarde (2017)** zijn voor de interventie progesteron 16 RCT's geïnccludeerd die 4432 vrouwen bevatten: Hartikainen-Sorri (1980), Fonseca (2007), Rouse (2007), Briery (2009), Norman (2009), Cetingoz (2011), Combs (2011), Lim (2011), Rode (2011), Aboulghar (2012), Wood (2012), Senat (2013), Serra (2013), Awwad (2014), Brizot (2016) en El-Refai (2016). 2362 vrouwen waren gerandomiseerd naar de progesterongroep, waarin ze, afhankelijk van de RCT, ofwel intramusculair wekelijkse progesteroninjecties kregen, of dagelijkse vaginale progesteron. De 2070 vrouwen in de controlegroep kregen een placebomiddel of geen interventie. De zwangerschapsduur waarop vrouwen gerandomiseerd werden en zijn gestart

met de interventie of placebo varieert in deze studies van  $16,7 \pm 1,5$  weken tot  $29,2 \pm 1,9$  weken. Bij 3 RCT's, Fonseca (2007); Senat (2013) en El-Refaie (2016), was een verkorte cervixlengte een inclusiecriteria.

**Schuit (2014)** is een IPDMA waarin de data van 3768 vrouwen en hun 7536 baby's is opgenomen, uit 13 kwalitatief goede RCT's, welke ook allen in Jarde's meta-analyse (2017) zijn opgenomen. Elk van de RCT's heeft de effectiviteit onderzocht van 17-hydroxyprogesteron caproaat (17Pc) injecties (totaal 1089 participanten) of vaginaal toegediend natuurlijk progesteron (totaal 917 participanten) in vergelijking met een placebo of een expectatief beleid (totaal 1762 participanten) in tweelingzwangerschappen in het voorkomen van slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte. In 5 RCT's begon de behandeling tussen 20 en 24 weken zwangerschapsduur, in 1 RCT tussen 18 en 21 weken. De primaire uitkomstmaat was de samenstelling van slechte perinatale uitkomsten. RCT's waarin 17Pc werd onderzocht en de RCT's waarin vaginaal progesteron werd onderzocht zijn apart geanalyseerd. In verband met verschillen in gerapporteerde uitkomstmaten tussen deze twee groepen is voor beide een aparte definitie van de samengestelde uitkomstmaat, slechte perinatale uitkomst, gemaakt. Voor de 17Pc groep bestond slechte perinatale uitkomst uit: perinatale sterfte of ernstige neonatale morbiditeit, waar sprake van was als een of meer van de volgende klinische beelden aanwezig bleek: respiratory distress syndrome (RDS), zuurstofbehoefstig voor 24 uur of langer, bronchopulmonaire dysplasie, intraventriculaire bloeding (IVH) graad 3 of 4, necrotiserende enterocolitis (NEC) graad 2 of hoger en/of sepsis bewezen met een kweek. Voor de vaginale progesterongroep bestond slechte perinatale uitkomst uit: perinatale sterfte, RDS, IVH en NEC. De uitkomstmaten zijn geanalyseerd in de totaalgroep en in vier post-hoc subgroep analyses op basis van: 1) chorioniciteit (onderscheid tussen mono- en dichoriaal), 2) cervixlengte ten tijde van randomisatie van  $\leq 25$ mm (ja of nee; 4 studies: Briery, 2009; Combs, 2011; Lim, 2011; Senat, 2013), 3) cervixlengte  $< 24$  weken zwangerschapsduur, 4) spontane vroeggeboorte, gedefinieerd als geboorte  $< 37$  weken zwangerschapsduur, in de voorgeschiedenis (ja of nee). In de analyse is rekening gehouden met het effect van een gedeelde moeder op perinatale uitkomsten bij een tweeling (ongecorrigeerd: afhankelijkheid tussen tweelingen in dezelfde zwangerschap, gecorrigeerd: onafhankelijkheid tussen tweelingen in dezelfde zwangerschap). Tevens is de heterogeniteit ( $I^2$ ) tussen de verschillende RCT's bepaald. Tot slot is een tweetal post-hoc sensitiviteitsanalyses verricht waarin exclusie plaatsvond van studies zonder blindering en studies met minder dan 100 participanten. Uitkomstmaten zijn gegeven in risk ratio's (RR) en number-needed-to-treat (NNT).

**Brubaker (2015)** is een retrospectieve observationele cohortstudie uitgevoerd in een tertiair centrum. In dit centrum vindt bij tweelingzwangerschappen routinematig echografische meting van de cervixlengte plaats bij een zwangerschapsduur tussen de 16 en 32 weken. Vrouwen met een cervixlengte  $< 25$  mm waren geschikt voor inclusie. In totaal zijn 167 vrouwen geïncludeerd. Er is gekeken in elektronische patiëntendossiers naar 61 vrouwen die vanaf moment van een eerste cervixlengtemeting  $< 25$ mm tot aan het einde van de zwangerschap een blootstelling aan vaginale progesteron hebben gehad ten opzichte van 106 vrouwen die dit niet hebben gehad. De primaire uitkomstmaat was vroeggeboorte bij een zwangerschapsduur onder de 35 weken. In de



statistische analyse is gecorrigeerd voor confounders en tevens een model gemaakt op basis van een 'propensity score'-analyse, om te corrigeren voor interventiebias en confounders. De resultaten werden gerapporteerd als odds ratio's (OR).

**Romero (2017)** is een IPDMA waarin de data van 303 vrouwen en hun 606 baby's is opgenomen. In 4 RCT's betrof het vrouwen met een ongeselecteerde meerlingzwangerschap, waarvan de auteurs de specifieke data hebben aangeleverd voor de groep met een korte cervix (Cetingoz, 2011; Rode, 2011; Serra, 2013; Brizot, 2015). De andere 2 RCT's hadden een primaire studie-opzet voor enkel vrouwen met een echografisch bepaalde korte cervix (Fonseca, 2007; El-Refaie, 2016). In totaal zijn 159 vrouwen gerandomiseerd voor vaginale progesteron en 144 vrouwen voor een placebomiddel (5 RCT's) of geen behandeling (1 RCT: El-Refaie, 2016). El-Refaie (2016) beslaat tevens 74% van de totale IPDMA-data. Er is in deze IPDMA niet gekeken naar de effecten van intramusculaire progesteron. De primaire uitkomstmaat van de analyse was vroeggeboorte <33 weken. De secundaire uitkomstmaten waren vroeggeboorte <28/30/32/34/35/36/37 weken en slechte perinatale uitkomsten: RDS, NEC, IVH, neonatale sepsis, ROP, foetale/neonatale/perinatale sterfte, samengestelde uitkomstmaat van neonatale morbiditeit en mortaliteit, laag geboortegewicht (<2500 gram), zeer laag geboortegewicht (<1500 gram), NICU opname en mechanische ventilatie. De resultaten zijn weergegeven als gepoolde relatieve risico's (RR). De heterogeniteit ( $I^2$ ) van de studies is bepaald en, zo mogelijk, de NNT.

## *Resultaten*

### *Progesterontoediening bij vrouwen met een meerlingzwangerschap*

**Jarde (2017)** rapporteert geen statistisch significant effect van progesteron ten opzichte van vrouwen die geen progesteronblootstelling hebben gehad op de kans op vroeggeboorte: RR 0,91 (95% BI: 0,70-1,18) voor vroeggeboorte <34 weken; RR 1,01 (95% BI: 0,95-1,08) voor vroeggeboorte <37 weken, en slechte perinatale uitkomst.

**Schuit (2014)** rapporteert geen effect van progesteronbehandeling ten opzichte van controle patiënten op slechte perinatale uitkomsten: RR 1,2 (95% BI: 0,87-1,5) in de 17Pc-groep en RR 0,96 (95% BI: 0,83-1,1) in de vaginale progesteron-groep. Eveneens was er geen significant effect op het risico op vroeggeboorte in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep: voor vroeggeboorte <37 weken RR 1,1 (95% BI: 0,94-1,2) in de 17Pc-groep en RR 0,97 (0,85-1,1) in de vaginale progesteron-groep.

### *Progesterontoediening bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervix*

**Jarde (2017)** heeft een subgroep analyse uitgevoerd met de vrouwen met een cervixlengte <25 mm. Hieruit bleek geen effect van progesteron, noch vaginaal, noch intramusculair, op het risico op vroeggeboorte <34 weken (RR 0,94, 95% BI: 0,61-1,15) of <37 weken (RR 1,01, 95% BI: 0,90-1,15) en neonatale sterfte (RR 1,16, 95% BI: 0,76-1,79). Vaginale progesterontoediening liet wel een significant effect ten opzichte van de placebo-/controle groep zien op het risico op zeer laag

geboortegewicht (RR 0,45, 95% BI: 0,32-0,63, 2 studies, 500 vrouwen, I<sup>2</sup> 0%), mechanische ventilatie (RR 0,47, 95% BI: 0,32-0,69, 1 studie, 439 vrouwen) en vroege neonatale sterfte (<7 dagen postpartum) (RR 0,49, 95% BI: 0,33-0,73, 1 studie, 439 vrouwen). De groep met vrouwen die vaginale progesteron hadden gehad had tevens een langere gemiddelde zwangerschapsduur ten opzichte van de placebo-/controle groep: gemiddelde langere duur van 1,00 weken (95% BI: 1,03-3,37 weken, 2 studies, 259 vrouwen, I<sup>2</sup> 0%).

**Romero (2017)** toont een significant effect van vaginale progesteron op de uitkomstmaat vroeggeboorte <33 weken: RR (95% BI) 0,69 (0,51-0,93). Tevens was het effect significant voor de andere afkapwaarden van vroeggeboorte met uitzondering van vroeggeboorte <28 weken (RR 0,51, 95% BI: 0,24-1,08). Een aantal slechte perinatale uitkomsten werden significant minder vaak gezien in de vaginale progesterongroep ten opzichte van de controle groep (RRs gecorrigeerd naar onafhankelijkheid tussen twee foetussen/neonaten van dezelfde tweelingzwangerschap): voor RDS RR 0,70 (95% BI: 0,56-0,89, 6 studies, I<sup>2</sup> 0%) en NNT 6, voor neonatale sterfte RR 0,53 (95% BI: 0,35-0,81, 6 studies, I<sup>2</sup> 25%) en NNT 8, voor perinatale sterfte RR 0,58 (95% BI: 0,39-0,84, 6 studies, I<sup>2</sup> 24%) en NNT 7, voor de samengestelde uitkomst neonatale morbiditeit en mortaliteit RR 0,61 (95% BI: 0,34-0,98, 5 studies, I<sup>2</sup> 0%), voor zeer laag geboortegewicht RR 0,53 (95% BI: 0,35-0,80, 6 studies, I<sup>2</sup> 17%) en NNT 7, en voor mechanische ventilatie RR 0,54 (95% BI: 0,36-0,81, 6 studies, I<sup>2</sup> 0%) en NNT 7.

**Schuit (2014)** toont op basis van 4 RCT's een significant effect van vaginaal progesteron in deze subgroep, wanneer cervixlengte <25 mm was gemeten bij randomisatie, op slechte perinatale uitkomsten: RR 0,57 (95% BI: 0,47-0,70, NNT 10).

**Brubaker (2015)** rapporteert, na correctie voor interventiebias en confounders, in het geval van vaginale progesterontoediening een associatie met een hoger risico op vroeggeboorte in die groep ten opzichte van de controlegroep: OR 1,4 (95% BI: 1,1-1,9) voor vroeggeboorte <37 weken; OR 1,5 (95% BI: 1,1-2,3) voor vroeggeboorte <35 weken; en OR 2,4 (95% BI: 1,5-3,7) voor vroeggeboorte <33 weken.

### *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 gegradueerd als hoog, omdat de resultaten hiervan in 3 meta-analyses, waaronder 2 IPDMA's, zijn aangetoond. In de meta-analyse van **Jarde (2017)** werden 14 van de 16 RCT's geclassificeerd als hebbende een lage risk of bias.

Wat betreft de bewijskracht voor de uitkomstmaten slechte perinatale uitkomst en vroeggeboorte bij vrouwen met een meerlingzwangerschap met een korte cervix, is de betrouwbaarheid van deze uitkomstmaten gegradueerd als laag omdat de resultaten komen uit meta-analyses die zich hiervoor hebben gebaseerd op overwegend RCT's die vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte niet als primaire studiepopulatie hadden en uit een retrospectief observationele studie.

Sensitiviteitsanalyses waarin de RCT's met een high risk of bias werden geëxcludeerd gaven in elk van de 3 meta-analyses (Jarde, 2017; Schuit, 2014; Romero, 2017) geen relevante verandering van de resultaten.

### C. Cervixcerclage

In totaal zijn 3 meta-analyses opgenomen in de literatuuranalyse (Jarde, 2017; Rafael, 2014; Saccone, 2015).

#### *Beschrijving studies*

**Jarde (2017)** heeft in diens meta-analyse 4 RCT's geïncludeerd, Dor (1982), MacNaughton (1993, MCR/RCOG Working Group), Rust (2001) en Berghella (2004), die in totaal 88 vrouwen omvatten. 44 vrouwen zijn gerandomiseerd voor cervixcerclage (het type MacDonald of Shirodkar) en 44 voor de controlegroep, waarin geen interventie of standaardbeleid werd gehandhaafd. De zwangerschapsduur ten tijde van randomisatie en interventie varieert van 13 weken in Dor (1982), tot bijna 22 weken in Rust (2001).

**Rafael (2014)** heeft in een meta-analyse de 4 RCT's uit de meta-analyse van Jarde (2017) geïncludeerd en tevens een 5e RCT: Althuisius (2001). In totaal hadden deze 5 RCT's slechts 128 vrouwen met een multiple zwangerschap gerandomiseerd, 122 tweelingzwangerschappen en 6 drielingzwangerschappen. De precieze aantallen participanten gerandomiseerd voor de interventie- of de controlegroep worden niet duidelijk uit het artikel. De meta-analyse beschrijft de heterogeniteit ( $I^2$ ) van de RCT's onderling op basis van indicatie voor cerclage: tweelingzwangerschappen op zich in Do (1982); tweelingzwangerschap in combinatie met een belaste obstetrische voorgeschiedenis in MacNaughton (1993); en een verhoogd risico op vroeggeboorte op basis van een met transvaginale echografie vastgestelde verkorte cervixlengte in Althuisius (2001), Rust (2001) en Berghella (2004). Met uitzondering van Dor (1982), bevatte elke studie naast tweelingzwangerschappen ook eenlingzwangerschappen. Er is geen subgroep analyse uitgevoerd voor de groep vrouwen met een verkorte cervixlengte. Primaire uitkomstmaten waren perinatale mortaliteit, ernstige neonatale morbiditeit, en de samengestelde uitkomstmaat van perinatale mortaliteit en ernstige neonatale morbiditeit. Secundaire uitkomstmaten waren voor de neonaat: intra-uteriene vruchtdood (na 20 weken zwangerschapsduur), neonatale sterfte (gedurende de eerste 28 dagen of voor ontslag uit het ziekenhuis), vroeggeboorte (met onderscheid tussen voor 28, 32, 34, 35 of 37 weken), zwangerschapsduur ten tijde van bevalling, laag geboortegewicht (<2500 en <1500 gram), RDS, IVH, NEC, sepsis, NICU opname en lange termijn uitkomsten (neurologisch en met betrekking tot ontwikkeling). De maternale secundaire uitkomstmaten waren sectio caesarea (zowel electief als spoed), maternale infectie met noodzaak tot interventie (in de vorm van antibiotica of het nastreven van de partus, i.e. chorioamnionitis en endometritis) en maternale bijwerkingen van de cerclage (zoals vaginale afscheiding, bloeding en pus).

**Saccone (2015)** heeft een meta-analyse uitgevoerd waarin 49 vrouwen met een tweelingzwangerschap zijn geïnccludeerd uit 3 van de eerder genoemde RCT's: Althuisius (2001), Berghella (2004), en Rust (2001). In deze meta-analyse is echter alleen gekeken naar het effect van cervixcerclage in asymptomatische tweelingzwangerschappen bij vrouwen die volgens transvaginale echografie een cervixlengte <25mm hadden. In totaal zijn 24 vrouwen gerandomiseerd naar de cerclagegroep en 25 vrouwen naar de controlegroep. De primaire uitkomstmaat was vroeggeboorte voor een zwangerschapsduur van 34 weken. De secundaire uitkomstmaten waren vroeggeboorte <37, <35, <32, <28 en <24 weken, perinatale sterfte, laag (<2500 gram) of zeer laag (<1500 gram) geboortegewicht, RDS, IVH, NEC, sepsis en NICU-opname. Er werd gecorrigeerd voor de confounders vroeggeboorte in de obstetrische voorgeschiedenis en de zwangerschapsduur ten tijde van randomisatie. Alle data is gepooled. De resultaten zijn weergegeven als adjusted odds ratios (aOR).

### *Resultaten*

#### *Cervixcerclage bij vrouwen met een meerlingzwangerschap*

**Jarde (2017)** laat geen significante effecten zien van de cervixcerclage op de uitkomstmaten vroeggeboorte (<34 weken RR 1,21, 95% BI: 0,34-4,31; <37 weken RR 1,11, 95% BI: 0,75-1,65) en slechte perinatale uitkomst, waaronder neonatale sterfte (RR 5,57, 95% BI: 0,44-70,55).

**Rafael (2014)** vond eveneens geen statistisch significant effect van de cervixcerclage op diens uitkomstmaten perinatale sterfte (RR 1,75, 95% BI: 0,93-3,29), ernstige neonatale morbiditeit (RR 1,26, 95% BI: 0,53-2,97) en de samengestelde uitkomstmaat van die twee (RR 1,70, 95% BI: 0,95-3,05). Ook op vroeggeboorte werd voor geen enkele zwangerschapsduur een significant effect van cervixcerclage gevonden (voor <34 weken RR 1,16, 95% BI: 0,44-3,06; voor <37 weken RR 1,13, 95% BI: 0,89-1,43).

#### *Cervixcerclage bij vrouwen met een meerlingzwangerschap met een verkorte cervix*

**Jarde (2017)** beschrijft geen significante effecten van cervixcerclage op alle uitkomstmaten in de subgroep van vrouwen met een meerlingzwangerschap en een cervixlengte <25mm. In deze subgroep zaten slechts 9 vrouwen die een cervixcerclage hadden gehad en 5 vrouwen uit de controlegroep.

**Saccone (2015)** laat zien dat, na correctie voor de confounders, er geen effect is van cervixcerclage op de primaire uitkomstmaat vroeggeboorte <34 weken in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep: aOR 1,17 (95% BI: 0,23-3,79). Enkele secundaire uitkomstmaten kwamen significant vaker voor in de cerclagegroep, namelijk zeer laag geboortegewicht met aOR 2,22 (95% BI: 1,07-5,73), en RDS met aOR 3,88 (95% BI: 1,09-21,03). De overige secundaire uitkomstmaten waren niet significant verschillend.

### *Bewijskracht van de literatuur*

De bewijskracht voor cervixcerclage ter preventie van vroeggeboorte en voorkomen van slechte perinatale uitkomst bij vrouwen met een meerlingzwangerschap wordt gegradeerd als gemiddeld met Jarde's meta-analyse (2017) waarin 3 van de 4 RCT's als lage risk of bias zijn geclassificeerd en Rafael's meta-analyse (2014) waarin 2 van de 5 RCT's als lage risk of bias zijn geclassificeerd. De RCT van MacNaughton (1993, MCR/RCOG Working Group) wordt door Rafael (2014) beoordeeld als unclear risk of bias, waar Jarde (2017) een low risk of bias afgeeft.

De bewijskracht voor cervixcerclage ter preventie van vroeggeboorte en voorkomen van slechte perinatale uitkomst bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte wordt gegradeerd als gemiddeld. De geïnccludeerde RCT's zijn voornamelijk geclassificeerd als lage risk of bias: 3 van de 4 in Jarde (2017) en 3 van de 3 in Saccone (2015). Dit betreft dezelfde 3 RCT's.

Het kleine aantal RCT's en de bijbehorende kleine studiepogulaties in zowel de analyse voor de totale groep meerlingzwangerschappen als de groep met verkorte cervixlengte downgrade de GRADE-classificatie van hoog, door kwalitatief goed uitgevoerde studies, naar matig, omdat op basis van deze resultaten met een gemiddelde zekerheid gezegd kan worden wat het effect van cervixcerclage voor de daadwerkelijke doelpogulatie is.

## **Conclusies**

### **A. Pessarium**

<b>Hoog GRADE</b>	Het gebruik van pessaria bij vrouwen met een meerlingzwangerschap in een ongeselecteerde pogulatie verlaagt de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet.  <i>Jarde (2017)</i>
-----------------------	--

<b>Laag GRADE</b>	Het gebruik van pessaria bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte verlaagt de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet.  <i>Jarde (2017); Arabin (2003)</i>
-----------------------	---

### **B. Progesteron**

<b>Hoog GRADE</b>	Het toedienen van progesteron bij vrouwen met een meerlingzwangerschap verlaagt de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet.  <i>Jarde (2017); Schuit (2014)</i>
-----------------------	---

<b>Laag GRADE</b>	Het toedienen van <i>vaginale progesteron</i> bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte verlaagt mogelijk de kans op
-----------------------	--

	<p>vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst De werkgroep adviseert om de uitkomsten van de Quadruple-P af te wachten voor introductie van deze behandeling.</p> <p><i>Schuit (2014); Brubaker (2015); Jarde (2017); Romero (2017)</i></p> <p><i>Intramusculaire progesterontoediening</i> bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte verlaagt de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet.</p> <p><i>Schuit (2014); Jarde (2017)</i></p>
--	--

### C. Cervixcerclage

<p><b>Matig GRADE</b></p>	<p>Het toepassen van cervixcerclage bij vrouwen met een meerlingzwangerschap verlaagt de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet.</p> <p><i>Jarde (2017); Rafael (2014)</i></p>
-------------------------------	---

<p><b>Matig GRADE</b></p>	<p>Het toepassen van een cervixcerclage bij vrouwen met een meerlingzwangerschap en een verkorte cervixlengte verlaagt de kans op vroeggeboorte of slechte perinatale uitkomst niet.</p> <p><i>Saccone (2015); Jarde (2017)</i></p>
-------------------------------	---

### Overwegingen

Alle RCT's tot 1 mei 2017 die in de literatuur databases te vinden zijn, waarin deze interventies worden onderzocht in vrouwen met een meerlingzwangerschap met of zonder korte cervix, zijn geïnccludeerd in tenminste één van de meta-analyses die in deze review zijn meegenomen.

Het toepassen van de interventies pessarium, progesteron en cervixcerclage ter preventie van vroeggeboorte bij ongeselecteerde vrouwen die zwanger zijn van een meerling leidt niet tot een verlenging van de zwangerschapsduur of een verbetering van de perinatale uitkomst. (Jarde, 2017; Arabin, 2003; Schuit, 2014; Romero, 2017; Rafael, 2015; Saccone, 2015). De bewijskracht voor deze conclusie is hoog voor de interventies pessariumplaatsing en progesterontoediening, waar deze gebaseerd is op kwalitatief goed uitgevoerde meta-analyses met relatief grote studiepopulaties (Jarde, 2017; Schuit, 2014; Romero, 2017).

Een uitzondering is de interventie “dagelijkse vaginale progesterontoediening bij vrouwen met een verkorte cervix <25mm die zwanger zijn van een meerling. Dit zou mogelijk het risico op vroeggeboorte en slechte perinatale uitkomsten verlagen (Schuit, 2014; Jarde, 2017; Romero, 2017). De bewijskracht van de literatuur die het effect van vaginale progesteron onderbouwt is echter, ondanks de kwalitatief goed uitgevoerde meta-analyses met relatief grote studiepopulaties, laag omdat deze gebaseerd is op subgroep analyses uit de drie meta-analyses, die overwegend trials hebben geanalyseerd waarin de primaire studiepopulatie niet per definitie uit vrouwen met een verkorte cervixlengte bestond. Een tegengestelde conclusie wordt getrokken uit de studie van Brubaker et al. (2015), daarin wordt geen effect gezien van vaginale progesteron op slechte perinatale uitkomsten maar wel, na statistisch relevantie correcties, juist een toename van het aantal vroeggeboortes in de groep vrouwen die tijdens de zwangerschap vaginale progesteron hebben gehad. Het retrospectieve karakter van deze observationele studie maakt dat de onderbouwing van een zeer lage bewijskracht is.

Cervixcerclage kan niet worden aanbevolen gebaseerd op literatuur met een matige bewijskracht (Jarde, 2017; Rafael, 2015; Saccone, 2015). De meta-analyses op zich zijn van goede kwaliteit, maar gebaseerd op een klein aantal RCT's met relatief kleine studiepopulaties. Alleen in de subgroep analyse voor vrouwen met een korte cervix bleek cervixcerclage een statistisch significant effect te hebben op een hoger risico op de slechte perinatale uitkomsten “een zeer laag geboortegewicht (<1500 gram) van het kind en RDS (Saccone, 2015)” maar de aantallen geïncludeerde vrouwen was dusdanig laag, dat hier nauwelijks iets zinnigs over te zeggen is. Voor alle uitkomstmaten gelden brede betrouwbaarheidsintervallen die suggereren dat er noch voordeel, noch nadeel van het toepassen van cervixcerclage voor de perinatale uitkomsten is. Hoewel een retrospectieve cohortstudie uit 2016 (Roman 2016) een verlenging van de zwangerschapsduur liet zien bij meerlingen indien sprake was van asymptomatische ontsluiting, is de level of evidence van deze cohortstudie te laag om cerclage als behandeling te adviseren.

In de ongeselecteerde populatie meerlingzwangerschappen lijkt er vooralsnog geen interventie gevonden te zijn die een gunstig effect heeft op de preventie van vroeggeboorte of op slechte perinatale uitkomst. De mogelijke trends, ondanks gebrek aan significantie, die de literatuur heeft laten zien zijn gunstig voor het pessarium en voor vaginale progesterontoediening. Toekomstig onderzoek zou zich dan ook kunnen richten op deze twee interventies. Gezien enkele gunstige resultaten van het pessarium in een groep vrouwen met een verkorte cervixlengte (Arabin, 2003) en van vaginale progesteron in subgroep analyses van vrouwen met een verkorte cervixlengte (Schuit, 2014; Jarde, 2017; Romero, 2017), zou het raadzaam zijn om nieuwe trials uit te voeren in een studiepopulatie van vrouwen met een meerlingzwangerschap en een korte cervix.

Er zijn drie lopende trials binnen een dergelijke studiepopulatie: één single-centre trial in Israël met inclusie tot januari 2018 (NCT02329535) waarin wordt gerandomiseerd voor vaginale progesteron of niet-placebo controle groep; de PROSPECT-trial (NCT02518594), een multi-centre

trial in de Verenigde Staten met inclusie tot juni 2019, waarin wordt gerandomiseerd voor vaginale progesteron, een vaginale placebo of het pessarium; en de Quadruple P-trial, een multi-centre trial in Nederland, waarin wordt gerandomiseerd voor vaginale progesteron of pessarium. De PROSPECT-trial en Quadruple P-trial zijn de eerste RCT's waarin wordt gerandomiseerd voor interventies onderling.

Al deze zaken in acht nemende is de werkgroep van mening dat het plaatsen van een pessarium of vaginale progesterontoediening 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.



## 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.

Brubaker SG, Pessel C, Zork N, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. Vaginal progesterone in women with twin gestations complicated by short cervix: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2015;122:712-718. doi:10.1111/1471-0528.13188.

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, 7: CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3.

Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynec.* 2014; 214(2):145-152.

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.

Jarde A, Lutsiv O, Park CK, Barrett J, Beyene J, Saito S, et al. Preterm birth prevention in twin pregnancies with progesterone, pessary, or cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* Feb 2017; doi: 10.1111/1471-0528.14513.

Lim AC, Schuit E, Bloemenkamp K, Bernardus RE, Duvet 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 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate for the prevention of adverse neonatal outcome in multiple pregnancies: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;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 randomized controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9901):1341-9.

Liem SMS, et al. Economic analysis of use of pessary to prevent preterm birth in women with multiple pregnancy (ProTWIN trial). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2014;44(3):338-345.

Nicolaides, Kypros H., et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynec.* 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 randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:2034-40.

Rafael TJ, Berghella V, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, 9: doi:10.1002/14651858.CD009166.pub2.

Roman A, Rochelson B, Martinelli P, et al. Cerclage in twin pregnancy with dilated cervix between 16 and 24 weeks of gestation; retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2016;215(1):98e1-98e11.

Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. Ultrasound Obstet Gynecol. March 2017; 49:303-314.

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;94(4):352-8. doi:10.1111/aogs.12600.

Schuit E, Stock S, Rode L, Rouse DJ, Lim AC, Norman JE, et al. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. BJOG. 2015; 122:27-37.

Sotiriadis A, Papatheodorou S, Makrydimas G. Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012; 40(3):257-66. doi: 10.1002/uog.11178.

[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)

Namen trials:

PROTWIN: Liem et al., 2013 – pessarium

PECEP-Twin trial: Goya et al., 2015 – pessarium

PROGESTWIN-trial: Awwad et al., 2014. – intramusculaire progesteron

PREDICT-trial: Rode et al., 2011. – vaginale progesteron

STOPPIT-trial: Norman et al., 2009. – vaginale progesteron

PROSPECT-trial: *lopend* – vaginale progesteron en pessarium

QUADRUPLE P-trial: *lopend* – vaginale progesteron en pessarium

## Exclusietabellen

Exclusietabel 1: Pessarrium – Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Eerste 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

Exclusietabel 2: Progesteron – Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Eerste auteur en jaartal	Redenen van exclusie
33rd Annual Meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine: The Pregnancy Meeting, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Alfirevic, 2012	Voldeed niet aan selectiecriteria
Awwad, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Bamigboye, 2003	Voldeed niet aan selectiecriteria
Bodnar, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Brizot, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Chen, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Combs, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Combs, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Daskalakis, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Dodd, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Fonseca, 2007	Voldeed niet aan selectiecriteria
Gliozheni, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Greaves, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Guimaraes, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria

Hagman, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Hermans FGB, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Hermans FJR, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Mackeen, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Makrides, 2006	Voldeed niet aan selectiecriteria
Makrydimas, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Meher, 2006	Voldeed niet aan selectiecriteria
Mulder, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Oron, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Rashidi, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Rode, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Romero, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Schmouder, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Senat, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Serra, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Sotiriadis, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Su, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Tong, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Usta, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Van 't Hooft, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Wahabi, 2011	Voldeed niet aan selectiecriteria
Wan, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Wetta, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Zork, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria

Exclusietabel 3: Cervixcerclage – Exclusie na het lezen van het volledige artikel

<b>Eerste auteur en jaartal</b>	<b>Redenen van exclusie</b>
Roman, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Berghella, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Levin, 2012	Voldeed niet aan selectiecriteria
Zork, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Roman, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria
Fuchs, 2016	Voldeed niet aan selectiecriteria
Liu, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Brubaker, 2012	Voldeed niet aan selectiecriteria
Zanardini, 2013	Voldeed niet aan selectiecriteria
Rode, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Doger, 2014	Voldeed niet aan selectiecriteria
Sumners, 2011	Voldeed niet aan selectiecriteria
Roman, 2016	Voldeed niet aan selectiecriteria
McIntosh, 2016	Voldeed niet aan selectiecriteria
Newman, 2002	Voldeed niet aan selectiecriteria
Bernasko, 2006	Voldeed niet aan selectiecriteria
Roman, 2005	Voldeed niet aan selectiecriteria
Eskandar, 2007	Voldeed niet aan selectiecriteria
Baker, 2015	Voldeed niet aan selectiecriteria

Jorgensen, 2007	Voldeed niet aan selectiecriteria
Kölbl, 1986	Artikel in het Duits

## Evidencetabellen en risk- of biastabellen

### A. Pessarium

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

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

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics <sup>2</sup>	Intervention (I)	Comparison / control (C) <sup>3</sup>	Follow-up	Outcome measures and effect size <sup>4</sup>	Comments
First author, year of publication  <b>Arabin, 2003</b>	Type of study: retrospective observational  Setting: outpatients  Country: the Netherlands / Germany  Source of funding: not reported  <i>NB: Data here only for twin pregnancies</i>	<u>Inclusion criteria:</u> 1) all women with twin pregnancies and singleton pregnancies with increased risk for premature birth 2) cervical length <10 <sup>th</sup> percentile  <u>Exclusion criteria:</u> -  <u>Important prognostic factors</u> <sup>2</sup> : Age (range): I: 32 (27-40) C: 32 (24-40) Gestational age at echo (weeks + range): I: 23 (20-27) C: 24 (21-27) Cervical length supine position (mm + range): I: 25 (4-33)	Describe intervention (treatment/procedure/test):  Arabin pessary N=23  Inserted at 18-28 weeks gestational age	Describe control (treatment/procedure/test):  No pessary N=23	<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):  <u>Preterm birth:</u> <u>&lt;28 weeks</u> I: 0 (0%) C: 1 (4%) P>0.05 <u>&lt;32 weeks</u> I: 0 (0%) C: 7 (30%) P<0.001 <u>&lt;36 weeks</u> I: 8 (35%) C: 12 (52%) P>0.05  <u>Interval between echography and delivery</u> (days + range) I: 85 (43 – 129)	<u>Author's conclusion:</u>  Insertion of a vaginal pessary may be a cost-effective preventive treatment in patients at risk for spontaneous preterm birth.

		C: 27 (7-33) Cervical length upright position (mm + range): I: 17 (0-25) C: 24 (7-33)  <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes				C: 67 (21 – 100) P=0.001  <u>Gestational age at delivery (weeks + range)</u> I: 35 + 6 (33 – 37 + 4) C: 33 + 2 (24 + 4 – 37 + 2) P=0.02	
--	--	--	--	--	--	---	--

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

#### Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference First author, year of publication	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<b>Jarde, 2017</b>	Systematic review and meta-analysis  <b>Subdivision for pessary</b>  3 RCT's, including 2106 women with a twin pregnancy  <i>Literature search up to 25 January 2016</i>	Inclusion criteria SR: women 1) with twin pregnancy; 2) randomized to pessary for the prevention of preterm birth or to a control group  Exclusion criteria SR: any other study design, not peer-reviewed, abstract only, domain being women with contractions  3 studies included	Describe intervention:  <b>A:</b> Arabin pessary <b>B:</b> Arabin pessary <b>C:</b> Arabin pessary	Describe control:  <b>A:</b> no intervention / treatment as usual <b>B:</b> no intervention / treatment as usual <b>C:</b> no intervention / treatment as usual	<u>End-point of follow-up:</u>  <b>A:</b> not reported <b>B:</b> not reported <b>C:</b> not reported  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) <b>A:</b> not reported <b>B:</b> not reported <b>C:</b> not reported	<i>All outcomes are on the basis of pooled data</i>  <u>Outcome measure-1</u> Preterm birth <34 weeks of gestation RR (95% CI ): 0.91 (0.70-1.18), 2 studies, 1311 women, I <sup>2</sup> 55%  <u>Outcome measure-2</u> Preterm birth <37 weeks of gestation RR (95% CI ): 1.01 (0.95-	In a subgroup analysis in women with a cervical length <25 mm, pessary improved gestational age at birth by 2.20 weeks (95% CI: 1.03-3.37 weeks, 1 study, 134 women).  <u>Authors' Conclusion:</u> the placement of an Arabin pessary does not prevent preterm birth, neonatal death or adverse perinatal

	<p><b>A:</b> Liem, 2013, RCT. Multi-centre, the Netherlands.</p> <p><b>B:</b> Goya, 2015, RCT. Multi-centre, Spain.</p> <p><b>C:</b> Nicolaides, 2016, RCT. Multinational: Albania, Austria, Belgium, Brazil, Chile, China, Germany, Italy, Portugal, Slovenia, Spain and UK.</p>	<p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p>Gestational age at randomization in mean weeks <math>\pm</math> standard deviation or median (interquartile range) of group receiving intervention:</p> <p><b>A:</b> 16.9 <math>\pm</math> 2.0</p> <p><b>B:</b> 22.1 <math>\pm</math> 0.8</p> <p><b>C:</b> 22.6 (21.4-23.9)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>				<p>1.08), 2 studies, 929 women, <math>I^2</math> 30%</p> <p><u>Outcome measure-3</u></p> <p>Neonatal death</p> <p>RR (95% CI ): 1.16 (0.76-1.79), 3 studies, 4210 babies, <math>I^2</math> 21%</p>	<p>outcomes.</p>
--	---	--	--	--	--	--	------------------

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

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



### Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study reference	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded articles? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year of publication	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Jarde, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I<sup>2</sup>)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

### B. Progesteron

**Research question:** Dient de toediening van progesteron bij een meerlingzwangerschap te worden aanbevolen om de kans op vroeggeboorte te verkleinen?

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

Reference	Study type	Patient characteristics	Intervention (I)	Controls (C)	Outcome measures and follow-up time	Results	Author's Conclusion(s)
Brubaker, 2014	Retrospective cohort study	<u>Inclusion criteria:</u> twin pregnancies with a cervix ≤25	<u>Describe intervention:</u>	<u>Describe control:</u>	<u>Primary outcomes:</u> Preterm birth <35	Results in ORs (95% CI)	<u>Authors' Conclusion(s):</u> More risk factors for preterm delivery > more likely

Single-centre, tertiary care facility, United States.  January 2010 – June 2013  167 women included	mm between 16 and 32 weeks  <u>Exclusion criteria:</u> medically indicated preterm delivery <35 weeks of gestation, presence or placement of a cerclage during the pregnancy, termination of pregnancy by induction of labour, or delivery at another institution.	200 mg vaginal progesterone daily (n=61)	No placebo control group (n=106)	weeks  <u>Secondary outcomes:</u> Preterm birth <28, <33, <37 weeks; caesarean delivery, PPRM, hospital admission for tocolysis, receipt of antenatal corticosteroids.	<u>Primary outcomes:</u> 1.5 (1.1-2.3)  <u>Secondary outcomes, only with p &lt;0.05:</u> <33wk: 2.4 (1.5-3.7) <37wk: 1.4 (1.1-1.9) Hospitalized for tocolysis: 2.4 (1.3-4.4)	to be treated with vaginal progesterone. Statistical correction for this with propensity score methods: vaginal progesterone therapy in twin pregnancies with CL ≤25mm associated with an increased risk of preterm delivery.  Caution with interpretation because of retrospective study design, no certainty on therapy compliance, no adequate data on severe neonatal morbidity (such as RDS, IVH, NEC), no possible correction for unmeasured confounders.
---	--	--	----------------------------------	---	--	---

CI: confidence interval; CL: cervical length; IVH: intraventricular haemorrhage; NEC: necrotizing colitis; OR: odds ratio; PPRM: premature preterm rupture of membranes; RDS: respiratory distress syndrome

### Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
First author, year of publication  <b>Jarde, 2017</b>	Systematic review and meta-analysis  <b>Subdivision for progesterone</b>  16 RCT's, including 4432 women with a twin pregnancy  <i>Literature search up to 25 January 2016</i>  <b>A:</b> Hartikainen-Sorri, 1980, RCT. Single-centre, Finland.	<u>Inclusion criteria SR:</u> women 1) with twin pregnancy; 2) randomized to progesterone (vaginal or intramuscular) for the prevention of preterm birth or to a control group  <u>Exclusion criteria SR:</u> any other study design, not peer-reviewed, abstract only, domain being women with	Describe intervention: Progesterone either 17-OHPC intramuscular (IM) or capsules per vagina (PV) <b>A:</b> IM <b>B:</b> PV <b>C:</b> IM <b>D:</b> IM <b>E:</b> PV <b>F:</b> PV <b>G:</b> IM <b>H:</b> IM <b>I:</b> PV	Describe control: <b>A:</b> placebo <b>B:</b> placebo <b>C:</b> placebo <b>D:</b> placebo <b>E:</b> placebo <b>F:</b> placebo <b>G:</b> placebo <b>H:</b> placebo <b>I:</b> placebo <b>J:</b> placebo <b>K:</b> placebo <b>L:</b> no intervention / treatment as usual	<u>End-point of follow-up:</u> Not described  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not described	<i>All outcomes are on the basis of pooled data</i>  <u>Outcome measure-1</u> PTB <34 weeks of gestation: RR 0.91 (95% CI: 0.70-1.18), 10 studies, 2180 women, I <sup>2</sup> 55%  <u>Outcome measure-2</u> PTB <37 weeks of gestation: RR 1.01 (0.95-1.08), 13 studies, 3686 women, I <sup>2</sup> 30%  <u>Outcome measure-3</u> Neonatal death: RR 1.16 (0.76-1.79), 12 studies, 8006	<u>Authors' Conclusion(s):</u> Vaginal progesterone improved some important secondary outcomes and therefore may be beneficial in twin pregnancies.

	<p><b>B:</b> Fonseca, 2007, RCT. Multinational: UK, Chile, Brazil and Greece.</p> <p><b>C:</b> Rouse, 2007, RCT. Multi-centre, United States.</p> <p><b>D:</b> Briery, 2009, RCT. Single-centre, United States.</p> <p><b>E:</b> Norman, 2009, RCT. Multi-centre, United Kingdom.</p> <p><b>F:</b> Cetingoz, 2011, RCT. Single-centre, Turkey.</p> <p><b>G:</b> Combs, 2011, RCT. Multi-centre, United States.</p> <p><b>H:</b> Lim, 2011, RCT. Multi-centre, the Netherlands.</p> <p><b>I:</b> Rode, 2011, RCT. Multinational: Denmark and Austria.</p> <p><b>J:</b> Aboulgbar, 2012, RCT. Single-centre, Egypt.</p> <p><b>K:</b> Wood, 2012, RCT. Multi-centre, Canada.</p> <p><b>L:</b> Senat, 2013, RCT. Multi-centre, France.</p> <p><b>M:</b> Serra, 2013, RCT. Multi-centre, Spain.</p> <p><b>N:</b> Awwad, 2014, RCT. Single-centre, Lebanon.</p> <p><b>O:</b> Brizot, 2016, RCT.</p>	<p>contractions</p> <p><i>16 studies included</i></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Partly</p> <p><u>Gestational age at randomization (mean weeks <math>\pm</math> SD):</u> Range from 16.7 <math>\pm</math>1.5 to 29.2 <math>\pm</math>1.9</p>	<p><b>J:</b> PV <b>K:</b> PV <b>L:</b> IM <b>M:</b> PV <b>N:</b> IM <b>O:</b> PV <b>P:</b> PV</p>	<p><b>M:</b> placebo <b>N:</b> placebo <b>O:</b> placebo <b>P:</b> no intervention / treatment as usual</p>		<p>babies, <math>I^2</math> 21%</p> <p><u>Subgroup analysis in women with CL &lt;25mm and vaginal progesterone:</u></p> <p>Very low birthweight: RR 0.45, 95% CI: 0.32-0.63, 2 studies, 500 women, <math>I^2</math> 0%</p> <p>Mechanical ventilation: RR 0.47, 95% CI: 0.32-0.69, 1 study, 439 women</p> <p>Early neonatal death: RR 0.49, 95% CI: 0.33-0.73, 1 study, 439 women</p> <p>Gestational age increased: MD 1.00 weeks, 95% CI: 0.36-1.64 weeks, 2 studies, 500 women, <math>I^2</math> 0%</p>	
--	---	--	---	---	--	--	--

	Single-centre, Brazil. P: El-Refaie, 2016, RCT. Multi-centre, Egypt.						
<b>Schuit, 2014</b>	<p>An IPD of 13 trials including 3768 women.</p> <p><i>Literature search up to 1 March 2013</i></p> <p><b>A:</b> Fonseca, 2007, RCT. Multinational: UK, Chile, Brazil and Greece.</p> <p><b>B:</b> Rouse, 2007, RCT. Multi-centre, United States.</p> <p><b>C:</b> Briery, 2009, RCT. Single-centre, United States.</p> <p><b>D:</b> Norman, 2009, RCT. Multi-centre, United Kingdom.</p> <p><b>E:</b> Cetingoz, 2011, RCT. Single-centre, Turkey.</p> <p><b>F:</b> Combs, 2011, RCT. Multi-centre, United States.</p> <p><b>G:</b> Lim, 2011, RCT. Multi-centre, the Netherlands.</p> <p><b>H:</b> Rode, 2011, RCT. Multinational: Denmark and Austria.</p> <p><b>I:</b> Aboulghar, 2012, RCT. Single-centre,</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> 1) twin pregnancies, with or without a short cervix; 2) effectiveness of administration of vaginal or intramuscular progesterone versus placebo or non-intervention in reduction of preterm birth and/or adverse perinatal outcomes</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> not described</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	Weekly i.m. injections of 17-hydroxyprogesterone of 250 mg (Rouse, Lim, Nassar, Combs, Senat, Briery), or daily vaginal progesterone (Rode, Norman, Serra, Wood, Aboulghar, Cetingoz, Fonseca)	Placebo	<p><u>End-point of follow-up:</u> Not described</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not clearly described</p>	<p><i>All outcomes are on the basis of pooled data</i></p> <p><u>Outcome measure-1:</u> Adverse perinatal outcomes: 17-Pc: RR 1.2 (95% CI: 0.87-1.5) Vaginal: RR 0.96 (95% CI: 0.83-1.1)</p> <p><u>Outcome measure-2:</u> Preterm birth &lt;37 weeks: 17-Pc: RR 1.1 (95% CI: 0.94-1.2) Vaginal: RR 0.97 (95% CI: 0.85-1.1)</p> <p><u>Outcome measure-3:</u> Subgroup with CL &lt;25 mm at randomization, adverse perinatal outcomes: Vaginal: RR 0.57 (95% CI: 0.47-0.70, NNT 10).</p>	<p><u>Authors' Conclusion(s):</u> In unselected women with unselected twin pregnancies, treatment with progestogens does not improve perinatal outcome. Vaginal progesterone may be effective in the reduction of adverse perinatal outcomes in women with a cervical length of <math>\leq 25</math>mm.</p>

	Egypt. J: Wood, 2012, RCT. Multi-centre, Canada. K: Senat, 2013, RCT. Multi-centre, France. L: Serra, 2013, RCT. Multi-centre, Spain. M: Awwad, 2014, RCT. Single-centre, Lebanon.						
<b>Romero, 2017</b>	An IPD of 6 trials including 303 women.  <i>Literature search up to 31 December 2016</i>  A: Fonseca, 2007, RCT. Multinational: UK, Chile, Brazil and Greece. B: Cetingoz, 2011, RCT. Single-centre, Turkey. C: Rode, 2011, RCT. Multinational: Denmark and Austria. D: Serra, 2013, RCT. Multi-centre, Spain. E: Brizot, 2016, RCT. Single-centre, Brazil. F: El-Refaie, 2016, RCT. Multi-centre, Egypt.	<u>Inclusion criteria:</u> Twin pregnancies, with a short cervix.  <u>Exclusion criteria:</u>  <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes.	Daily vaginal progesterone capsule (200mg or 400mg), ovule (200mg), pessary (200mg or 400mg) or suppository (100mg or 400mg).	Placebo (5 RCT's) or no treatment (1 RCT)	<u>End-point of follow-up:</u> Not described  <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not clearly described	<i>All outcomes are on the basis of pooled data</i>  <u>Outcome Measure-1:</u> Preterm birth <33 weeks: RR 0.69 (95% CI: 0.51-0.93), 6 studies, I <sup>2</sup> 0%  <u>Outcome Measure-2:</u> Adverse perinatal outcomes, in RR (95% CI), only statistically significant results given: RDS 0.70 (0.56-0.89); neonatal death 0.53 (0.35-0.81); perinatal death 0.58 (0.39-0.84); composite neonatal morbidity/mortality 0.61 (0.34-0.98); birth weight <1500gr 0.53 (0.35-0.80); mechanical ventilation 0.54 (0.36-0.81)	<u>Authors' Conclusion(s):</u> Vaginal progesterone reduces the risk of preterm birth and neonatal morbidity and mortality in patients with a twin gestation and a sonographic short cervix, without any deleterious effects on childhood neurodevelopment.  Further research is required to the benefits of using vaginal progesterone in this group of women.

CI: confidence interval; CL: cervical length; HR: hazard ratio; I<sup>2</sup>: heterogeneity; IM: intramuscular; IPDMA: individual participant data meta-analysis; IQR: inter quartile range; MD: mean duration; NNT: number needed to treat; PTB: preterm birth; PV: per vagina; RCT: randomized controlled trial; RDS: respiratory distress syndrome; RR: risk ratio; SD: standard deviation; SR: systematic review

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:** is the use of vaginal progesterone in twin gestations with a cervical length of  $\leq 2.5$ cm associated with a reduced risk of preterm delivery?

Study reference First author, year of publication	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? <sup>3</sup> (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup> (unlikely/likely/unclear)	Overall
<b>Brubaker, 2014</b>  <i>Retrospective cohort study</i>  N=167	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely	<b>LOW RISK OF BIAS</b>

Notes:

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.

### Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study First author, year of publication	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup> Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup> Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup> Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup> Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup> Yes/no/unclear/ not applicable	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup> Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup> Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup> Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup> Yes/no/unclear
<b>Schuit, 2014</b>  <i>IPD meta-</i>	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

<i>analysis</i> 13 trials 3768 women										
<b>Jarde, 2017</b>  <i>Systematic review, meta-analysis</i>  23 trials 6626 women	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Romero, 2017</b>  <i>IPD meta-analysis</i>  6 trials 303 women	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Notes:

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I<sup>2</sup>)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

## Cervixcerclage

**Research question:** Dient een cervixcerclage bij een meerlingzwangerschap te worden aanbevolen om de kans op vroeggeboorte te verkleinen?

### Evidence table for systematic review of RCT's and observational studies (intervention studies)

Study reference First author, year of publication	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<b>Jarde, 2017</b>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p><b>Subdivision for cervical cerclage</b></p> <p>4 RCT's, including 88 women with a twin pregnancy</p> <p><i>Literature search up to 25 January 2016</i></p> <p><b>A:</b> Dor, 1982. RCT. Single centre, Israel.</p> <p><b>B:</b> MacNaughton, 1993. RCT. Multinational: Belgium, Canada, France, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, the Netherlands, Norway, South Africa, UK, Zimbabwe.</p> <p><b>C:</b> Rust, 2001. RCT. Single centre, United States.</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u> women 1) with twin pregnancy; 2) randomized to cervical cerclage for the prevention of preterm birth or to a control group</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> any other study design, not peer-reviewed, abstract only, domain being women with contractions</p> <p><i>4 studies included</i></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Partly, minimally described.</p> <p><u>Gestational age at randomization (mean weeks <math>\pm</math> SD):</u> Range from 13<sup>th</sup> week to 21.77 <math>\pm</math>1.88</p>	<p><u>Describe intervention:</u> Cervical cerclage</p>	<p><u>Describe control:</u></p> <p><b>A:</b> No intervention / treatment as usual</p> <p><b>B:</b> No intervention / treatment as usual</p> <p><b>C:</b> No intervention / treatment as usual</p> <p><b>D:</b> Bed rest alone</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u> Not described</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Not described</p>	<p><i>All outcomes are on the basis of pooled data</i></p> <p><u>Outcome measure-1</u> PTB &lt;34 weeks of gestation: RR 1.21 (95% CI: 0.34-4.31), 3 studies, 43 women, I<sup>2</sup> 39%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> PTB &lt;37 weeks of gestation: RR 1.11 (0.75-1.65), 3 studies, 78 women, I<sup>2</sup> 0%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> Neonatal death: RR 5.57 (0.44-70.55), 1 study, 8 babies</p> <p><u>All other outcomes, including subgroup analyses:</u> no significant effects.</p>	<p><u>Authors' Conclusion(s):</u> It cannot be recommended to place a cervical cerclage in women with a twin pregnancy in order to prevent preterm birth, neonatal death and other adverse perinatal outcomes.</p>



	D: Berghella, 2004. RCT. Multi-centre, United States.						
<b>Rafael, 2014</b>	<p>Systematic review and meta-analysis</p> <p>5 RCT's including 128 women with a multiple pregnancy</p> <p><i>Literature search up to May 2017</i></p> <p><b>A:</b> Althuisius, 2001, RCT. Multi-centre, the Netherlands.  <b>B:</b> Berghella, 2004, RCT. Multi-centre, United States.  <b>C:</b> Dor, 1982, RCT. Single-centre, Israel.  <b>D:</b> MRC/RCOG, 1993, RCT. Multi-centre, multi-country: UK, France, Hungary, Norway, Italy, Belgium, Zimbabwe, South Africa, Iceland, Ireland, the Netherlands and Canada  <b>E:</b> Rust, 2001, RCT. Single-centre, United States.</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u>  women 1) with multiple pregnancy; 2) randomized to cervical cerclage for the prevention of preterm birth or to a no-cerclage control group</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u> any other study design, not peer-reviewed, abstract only, domain being women with contractions</p> <p><i>5 studies included</i></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u>  <b>A:</b> Yes  <b>B:</b> Unclear  <b>C:</b> Unclear  <b>D:</b> Yes  <b>E:</b> Yes</p>	<p><u>Describe intervention:</u>  <b>A:</b> Therapeutic cervical cerclage and bed rest  <b>B:</b> Therapeutic cervical cerclage and bed rest  <b>C:</b> Elective cervical cerclage  <b>D:</b> Recommendation to insert a cervical cerclage  <b>E:</b> Therapeutic cervical cerclage and bed rest</p>	<p><u>Describe control:</u>  <b>A:</b> Bed rest alone  <b>B:</b> Bed rest alone  <b>C:</b> No cervical cerclage  <b>D:</b> Recommendation to avoid cervical cerclage  <b>E:</b> Bed rest alone</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u>  <b>A:</b> July 2000  <b>B:</b> June 2003  <b>C:</b> December 1979  <b>D:</b> December 1988  <b>E:</b> August 2000</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>  <b>A:</b> 3  <b>B:</b> 0  <b>C:</b> 0  <b>D:</b> Unclear  <b>E:</b> 0</p>	<p><i>All outcomes are on the basis of pooled data</i></p> <p><u>Outcome measure-1</u>  Perinatal deaths  RR (95% CI): 1.74 (0.92-3.28) favoring NO cerclage  I<sup>2</sup>: 60%</p> <p><u>Outcome measure-2</u>  Serious neonatal morbidity*  RR (95% CI): 0.96 (0.13-7.10) favoring cerclage  I<sup>2</sup>: 60%</p> <p><u>Outcome measure-3</u>  Composite of 1 and 2  RR (95% CI): 1.54 (0.58-4.11) favoring NO cerclage  I<sup>2</sup>: 44%</p> <p><u>Other outcome measures (secondary) [cerclage vs. no cerclage RR (95% CI) ]:</u> stillbirth 0.26 (0.01-5.26), neonatal death 1.60 (0.69-3.74), preterm birth &lt;28 weeks 1.54(0.63-3.81), PTB &lt;32 weeks 1.43 (0.72-2.83), PTB &lt;34 weeks 1.16 (0.44-3.06), PTB &lt;35 weeks 1.11 (0.58-2.14), PTB &lt;37 weeks 1.13 (0.89-1.43), mean gestational age at delivery (mean difference: -0.95, 95% CI -2.64-0.75), low birthweight (&lt;2500 grams) 1.10 (0.82-1.48), very</p>	<p><u>Authors' Conclusion(s):</u>  This review is based on limited data from five small studies of average to above average quality. For multiple gestations, there is no evidence that cerclage is an effective intervention for preventing preterm birth and reducing perinatal deaths or neonatal morbidity.</p>

						<p>low birthweight (&lt;1500 grams) 1.42 (0.52-3.85), RDS* 1.70 (0.15-18.77), IVH* 0.88 (0.25-3.12), NEC* <i>RR not estimable</i>, sepsis* 0.27 (0.03-2.31), NICU admission 0.35 (0.06-2.12), long-term infant neurodevelopmental outcomes <i>no trials reporting this outcome</i>, caesarean section 1.24 (0.65-2.35), maternal infection <i>RR not estimable</i>, maternal side-effects 3.92 (0.17-88.67)</p> <p>* = defined by trialists</p>	
<b>Saccone, 2015</b>	<p>Systematic review and individual participant data meta-analysis of RCT's</p> <p>3 RCT's including 49 women with a twin pregnancy</p> <p><i>Literature search up to May 2017</i></p> <p><b>A:</b> Althuisius, 2001, RCT. Multi-centre, the Netherlands.  <b>B:</b> Berghella, 2004, RCT. Multi-centre, United States.  <b>C:</b> Rust, 2001, RCT. Single-centre, United States.</p>	<p><u>Inclusion criteria SR:</u>  women 1) with asymptomatic twin pregnancy; 2) in second trimester of pregnancy sonographically screened CL &lt;25mm; 3) randomized to cervical cerclage for the prevention of preterm birth or to a no-cerclage control group</p> <p><u>Exclusion criteria SR:</u>  -</p> <p><i>3 studies included</i></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>	<p><u>Describe intervention:</u>  Cervical cerclage</p>	<p><u>Describe control:</u>  No intervention / treatment as usual</p>	<p><u>End-point of follow-up:</u>  Not described</p> <p><u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>  Not described</p>	<p><i>All outcomes are on the basis of pooled data</i></p> <p><u>Outcome measure-1:</u>  Preterm birth &lt;34 weeks:  aOR 1.17 (95% CI 0.23-3.79).</p> <p><u>Outcome measure-2:</u>  Adverse perinatal outcomes:</p> <p>Very low birthweight: aOR 2.22 (95% CI 1.07-5.73); RDS: aOR 3.88 (95% CI 1.09-21.03)</p> <p>Other secondary outcomes showed no significant effect of cervical cerclage, compared to a control group.</p>	<p><u>Authors' Conclusion(s):</u>  Based on these level 1 data, cervical cerclage cannot currently be recommended for clinical use in twin pregnancies where the mother has a short cervical length on transvaginal ultrasound in the second trimester.</p>

CI: confidence interval; CL: cervical length; I<sup>2</sup>: heterogeneity; IPDMA: individual participant data meta-analysis; NEC: necrotizing colitis; NICU: neonatal intensive care unit; PTB: preterm birth; RCT: randomized controlled trial; RDS: respiratory distress syndrome; RR: risk ratio; SR: systematic review

### Table of quality assessment for systematic reviews of RCT's and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al., 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study First author, year of publication	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>  Yes/no/unclear	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>  Yes/no/unclear	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>  Yes/no/unclear	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>  Yes/no/unclear	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>  Yes/no/unclear/ not applicable	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>  Yes/no/unclear	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>  Yes/no/unclear	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>  Yes/no/unclear	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>  Yes/no/unclear
<b>Jarde, 2017</b>  <i>Systematic review and meta- analysis</i>  4 trials 88 women	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Rafael, 2014</b>  <i>Systematic review and meta- analysis</i>  5 trials 128 women	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes
<b>Saccone, 2015</b>  <i>IPD meta- analysis</i>  3 trials 49 women	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

10. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined

11. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched

12. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons

13. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
14. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCT's)
15. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
16. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I<sup>2</sup>)?
17. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
18. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

## Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	<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>	
<i>Okt 2015</i>	<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 psychlit).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 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	('vagina pessary'/de OR pessar*:ab,ti OR diaphragm*:ab,ti OR	

<p>(Elsevier)</p>	<p>(cervical NEAR/2 (barrier* or cap*)):ab,ti OR 'cerclage'/exp OR cerclage*:ab,ti OR progesterone/de OR progest* OR '17-hydroxy progesterone*' OR proluton) 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</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 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 'randomized 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>	
<p>PubMed</p>	<p>((pessar* or diaphragm* or (cervical and (barrier* or cap*)) or cerclage*) or (progest* or 17-hydroxy progesterone* or proluton) 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>	

**Algemene gegevens – Implementatie kunnen per groep van modules (of gehele richtlijn) eenmalig worden ingevuld. Naar wens kan er per module afgeweken worden.**

Korte titel (max. 40 tekens)	Interventies bij meerlingzwangerschap
Volledige titel (max. 100 tekens)	Interventies bij meerlingzwangerschap ter preventie van vroeggeboorte: pessarium, progesteron en cerclage

Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	MASTERPLAN
Referentie stijl	Vancouver
Taal (Nederlands/Engelse vertaling/Engels geautoriseerd)	Nederlands
Methode (evidence/consensus)	Evidence
Status (geautoriseerd?)	Concept
<b>Tags:</b>	
Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)	Preventie en behandeling
Symptomen (volgens ICPC)	Meerlingenzwangerschap
Aandoening (volgens ICD10)	Vroeggeboorte
Specialisme (relevant voor welke specialismen)	Gynaecologie
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal 3)	Pessarium, progesteron, cerclage
<b>Koppelingen andere aanbevelingen</b>	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	
Gerelateerde richtlijnen	
<b>Bijlagen</b>	
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 <a href="http://www.kims orde.nl">www.kims.orde.nl</a>, link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijv. Word of Excel)	

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 slechte perinatale uitkomst danwel vroeggeboorte leidt.
Indicatoren	n.v.t.

## **Algemene gegevens**

De module-ontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten ([www.kims.orde.nl](http://www.kims.orde.nl)) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

## **Doel en doelgroep**

Doel: formuleren van module (uitgangsvraag) voor de behandeling van vrouwen, zwanger van een meerling, met een pessarium ter preventie van vroeggeboorte dan wel slechte perinatale uitkomst.

Doelgroep: gynaecologen.

## **Inbreng patiëntenperspectief**

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief doordat de Patiëntenfederatie Nederland een meelee rol vervulde tijdens de commentaarronde.

## **Inbreng andere partijen**

Aan de NVK en de KNOV is de conceptringlijn ter commentaar voorgelegd.

## **Werkwijze**

### *AGREE*

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

### *Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur*

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

### *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*

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



### *Samenvatten van de literatuur*

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

### *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*

#### A) Voor interventievragen

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

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

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

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

### *Formuleren van de conclusies*

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

Bij interventievragen verwijst de conclusie niet naar één of meer artikelen, maar wordt getrokken op basis van alle studies samen (body of evidence). Hierbij maakten de werkgroepleden de balans op van elke interventie. Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen.

### *Overwegingen*

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

### *Formuleren van aanbevelingen*

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

### *Kennislacunes*

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

### *Commentaar- en autorisatiefase*

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

### *Implementatie*

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden 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.

## Geldigheid en onderhoud

© 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

Uiterlijk 2022 bepaalt de Otterlo werkgroep of deze module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijnmodule te herzien. De geldigheid van de module komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De NVOG is als houder van deze module de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijnmodule deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijnmodule delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

## Samenstelling werkgroep

Deze module is ontwikkeld vanuit de Otterlo werkgroep, dr. J.B. Derks, gynaecoloog UMC Utrecht. Begeleid door dr. E.M.E. den Breejen, adviseur, Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Tabel belangenverklaringen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Dr. J.B. Derks	gynaecoloog	Voorzitter pijler FMG, lid Otterlo werkgroep, vz. WPMZ (alle onbetaald)	geen	geen

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

**Versie: augustus 2018**

## Disclaimer

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

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijn(modules), modelprotocollen, leidraden etc., alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).