

WAT IS DE PLAATS VAN ANTIBIOTICA BIJ DREIGENDE PRETERME GEBOORTE?

Recent verschenen twee studies over het gebruik van antibiotica bij dreigende preterme geboorte bij vrouwen met gebroken vliezen (ORACLE I) en bij vrouwen met intacte vliezen (ORACLE II). Enkel bij de vrouwen met gebroken vliezen, zwanger van een eenling, en behandeld met erythromycine, werd een gunstig effect gezien, met minder neonatale sterfte, hersenafwijkingen of longlijden bij de pasgeborene.

Volgens een review van de *Cochrane Collaboration* kunnen antibiotica bij vrouwen met dreigende preterme geboorte (al dan niet met gebroken vliezen) enig voordeel bieden. De onderzochte studies laten echter geen uitspraak toe over de neonatale prognose bij vrouwen met gebroken vliezen, en wijzen op een verhoogd risico van perinatale mortaliteit bij vrouwen met intacte vliezen. Twee recente studies in de *Lancet* zijn een welkome aanvulling op deze review.

Het gaat om twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studies naar het gebruik van antibiotica bij dreigende preterme geboorte bij vrouwen met gebroken vliezen (ORACLE I) en bij vrouwen met intacte vliezen (ORACLE II). In totaal werden ongeveer 11.000 vrouwen ingesloten. Zij hadden geen evidentie van klinische infectie, en werden behandeld met (1) erythromycine, (2) de associatie amoxicilline + clavulaanzuur, (3) een combinatie van deze middelen, of (4) placebo. De resultaten tonen het volgende.

ORACLE I-studie bij vrouwen met gebroken vliezen

Het aantal vrouwen dat beviel binnen de 24 uur na breken van de vliezen was lager in de groep die een antibioticum kreeg, dan in de placebogroep.

Het effect van de antibiotica op het primaire eindpunt (combinatie van neonatale sterfte, chronisch longlijden en abnormale bevindingen bij hersenechografie vóór ontslag uit het ziekenhuis) en op de meeste secundaire eindpunten (b.v. geboortegewicht, opname op een intensieve-zorgenafdeling), was statistisch niet significant.

De gegevens werden apart geanalyseerd voor de meerling- en de eenling-zwangerschappen.

- Voor de meerlingzwangerschappen vond men nagenoeg geen effect van de antibiotica.
- Voor de eenlingzwangerschappen werd met erythromycine een gunstig en statistisch significant effect gezien op het primaire eindpunt, en op volgende secundaire eindpunten: noodzaak voor zuurstof op de leeftijd van 28 dagen of meer, noodzaak van neonatale behandeling met surfactant, abnormale bevindingen bij hersenechografie vóór ontslag uit het ziekenhuis, en positieve

bloedkweek. Met de associatie amoxicilline + clavulaanzuur, al dan niet in combinatie met erythromycine, werd een gunstig effect gezien op het risico van opname op een intensieve-zorgenafdeling.

In de groepen behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur, al dan niet in combinatie met erythromycine, was de incidentie van necroserende enterocolitis hoger dan in de placebogroep.

ORACLE II-studie bij vrouwen met intacte vliezen

De resultaten tonen geen effect van de antibiotica op het primaire eindpunt (combinatie van neonatale sterfte, chronisch longlijden, en abnormale hersenechografie vóór ontslag uit het ziekenhuis) of de secundaire eindpunten (b.v. geboortegewicht, noodzaak voor surfactant of zuurstof).

Op deze studies verschenen commentaren in de *Lancet* en in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.

- De auteur van het commentaar in de *Lancet* stelt dat de gunstige resultaten met erythromycine bij vrouwen met gebroken vliezen met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd gezien de mogelijkheid van bias. Deze auteur besluit dat het, op basis van deze studies, niet aanbevolen is om systematisch erythromycine en/of amoxicilline+clavulaanzuur toe te dienen in geval van dreigende preterm geboorte (al dan niet met gebroken vliezen).
- Volgens de auteur van het commentaar in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* tonen de resultaten bij vrouwen met gebroken vliezen wel degelijk dat er voldoende evidentie bestaat voor het gebruik van erythromycine bij preterm gebroken vliezen bij een eenlingzwangerschap. Om één geval van overlijden, hersenafwijkingen of longlijden bij de pasgeborene te voorkomen, moet aan ongeveer 33 zwangere vrouwen erythromycine worden toegediend. Dat geen effect wordt gezien bij meerlingzwangerschappen, is volgens de auteur van het artikel logisch: meerlingzwangerschappen eindigen vaker dan eenlingzwangerschappen in preterm geboorte, en bepaalde gegevens suggereren dat bacteriële infecties een minder grote rol spelen bij preterm tweelinggeboorten dan bij preterm eenlinggeboorten.

Naar King J. en Flanady V.: Antibiotics for preterm labour with intact membranes. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1 (Oxford: Update Software, 2001)
 Kenyon S., Boulvain M.: Antibiotics for preterm rupture of membranes. (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 1 (Oxford: Update Software, 2001)
 S. Kenyon et al.: Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* **357**, 979-988 (2001)
 S. Kenyon et al.: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* **357**, 989-994 (2001)
 M. Hannah: Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour? (commentary) *Lancet* **357**, 973-974 (2001)
 S.E. Buitendijk: Erythromycine bij prematuur gebroken vliezen gunstig voor de gezondheid van het kind. (commentaar) *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* **145**, 1828-1831 (2001)