



Barbara De Brauwer

PPROM na cervixconisatie: een casus en een overzicht van de literatuur

Barbara De Brauwer, Luc De Baene

Dienst Gynaecologie-verloskunde, AZ St-Jan, Brugge

KEYWORDS: PPROM – CONIZATION – SHORT CERVIX – PREVENTION

Inleiding

De correlatie tussen cervixconisatie en premature partus is een gekend fenomeen. We vroegen ons af of dit 'alleen het gevolg is van een toegenomen cervixinsufficiëntie' (door 'een vermindering van mechanische ondersteuning ten gevolge van een verkorte cervix), of dat er ook andere fenomenen toe bijdragen zoals PPROM (*preterm premature rupture of membranes* < 37w) (1). En zo ja, of de PPROM alleen het gevolg was van de toegenomen cervixincompetentie dan wel mogelijks van een verminderde weerstand tegen infectueuze factoren. Een verstoring van lokale immuniteitsmechanismen door destructie van glandulair epitheel kan immers misschien een gemakkelijkere invasie van cervicovaginale flora veroorzaken bij een patiëntengroep die sowieso op zijn minst HPV-positief is en eventueel ook een hoger risico loopt op andere kiemen.

Casuïstiek

Een dertigjarige G3P2A0M1 meldt zich in 2007 aan bij een amenorroeduur van 28 weken met PPROM. Uit haar voorgeschiedenis weerhouden we een eerste spontane zwangerschap in 2002. Deze verloopt ongecompliceerd (geen infecties, geen premature contracties of ontsluiting) en de patiënte bevalt bij een amenorroeduur van 40 weken spontaan na een ongecompliceerde arbeid van 8 uur. Nadien ondergaat zij tweemaal een laserconisatie omwille van een ernstige cervixdysplasie. In augustus 2004 wordt een conus verwijderd van 22mm diepte omwille van matige dysplasie (HSIL); APO van de verwijderde conus toont CIN II&III zonder argumenten voor micro-invasie, met een exocervicaal snedevlak dat positief is voor CIN II. Het eerste controle-uitstrijkje na vier maanden vertoont geen afwijkingen; zes maanden later toont het uitstrijkje ernstige dysplasie (suggestief voor CIN III). Om deze reden wordt in september 2005 opnieuw een conus verwijderd van 20mm (*carcinoma in situ* met foutnegatieve HPV-kleuring op cervixuitstrijkje; anatomopathologisch onderzoek van de conus brengt CIN II-III aan het licht). Zes maanden na de tweede conisatie wordt zij spontaan zwanger. Tijdens een vakantie in Hongarije treedt bij een amenorroeduur van 23 weken PPROM op, bij een lange en stugge cervix (dixit patiënte). Zij wordt geïnduceerd en

bevalt tweeëneenhalve dag later van een kind dat 3 weken later overlijdt na therapiestop wegens uitgebreide hersenbloedingen. Een viertal maanden later wordt zij opnieuw spontaan zwanger. Een vaginale wisser afgenomen bij een amenorroeduur van 20 weken vertoont de aanwezigheid van *Streptococcus agalactiae*; deze blijft onbehandeld. Het meten van de cervixlengte door middel van transvaginale echografie gebeurt niet bij deze patiënte. Bij een amenorroeduur van 28 weken treedt wederom PPROM op. Steriel speculumonderzoek toont op dat ogenblik een gesloten cervix. Vaginale kweek toont opnieuw de aanwezigheid van *Streptococcus agalactiae*. Vanaf de dag van opname wordt claritromycine 2x500mg iv toegediend gedurende 48u, gevolgd door claritromycine 2x500mg po. Eveneens wordt longrijping toegediend onder de vorm van betamethason 2x12mg im met 12 uur interval. Omwille van foetale nood wordt 3 dagen na opname, bij een amenorroeduur van 28 weken 3 dagen een urgente sectio verricht. Infectueuze parameters zijn tot de ochtend van de bevaling negatief: er is geen koorts, CRP < 0,5mg/dl en WBC maximaal 13.000/mm³ (na betamethason). Er wordt een kind geboren dat ernstige sepsis vertoont en 3 dagen later overlijdt. CRP onmiddellijk postpartum is 13,5. Anatomopathologisch onderzoek toont een immature placenta met tekenen van acute chorioamnionitis. Placentakweek toont massieve aanwezigheid van *Escherichia coli*.

Literatuurstudie

In de literatuur vinden we frequent artikelen die een correlatie leggen tussen cervixconisatie en prematuriteit op basis van cervixinsufficiëntie maar eerder zelden over een direct verband tussen conisatie en PPROM.

We deden op PubMed een *search* met de trefwoorden *PPROM*, *conization*, *short cervix* en *prevention*.

Zowel bij de studie van Sadler et al. (1) uit 2004 als bij Samson et al. (5) uit 2005 was het primaire doel te achterhalen of conisatie door middel van laser of elektroresectie het risico op preterm partus en zijn verschillende subtypes (spontane arbeid en PPROM) verhoogt.

Het risico op PPRM was significant verhoogd bij de vrouwen die een laserconisatie (aRR 2,7) of LLETZ (aRR 1,9) ondergingen, maar niet na laserablatie (aRR 1,1), en dit in vergelijking met de vrouwen die enkel een colposcopie ondergingen wegens een afwijkend cervixuitstrijkje zonder verdere behandeling. Vooral de conushoogte bleek de bepalende factor in het risico op PPRM: vanaf een conuslengte van 1,7cm verdrievoudigde het risico op PPRM in vergelijking met onbehandelde vrouwen (aRR 3,6).

Sadler publiceerde eveneens een review in 2007 (17) over cervicale heekunde en preterme partus. De specifieke topic over PPRM werd enkel besproken in het deel over LLETZ, alwaar zij tot dezelfde conclusies kwam als in beide bovenvermelde studies, namelijk dat de incidentie van PPRM in de groep behandelde vrouwen significant hoger was. Zij refereerde daar naar de twee bovenvermelde studies.

Ook met hun casecontrolstudie uit 2006 (2) gingen Sjoborg et al. de impact na van laserconisatie of LLETZ op latere zwangerschappen. De factoren die hier geëvalueerd werden, waren perinatale mortaliteit, zwangerschapsduur, geboortegewicht en het optreden van PPRM. Ook een aantal sociodemografische factoren werden mee geëvalueerd: roken tijdens de zwangerschap, burgerlijke staat en opleidingsniveau. Hieruit bleek geen significant verschil in perinatale mortaliteit tussen de twee groepen voor de behandeling, maar wel na de behandeling, en dit in opeenvolgende zwangerschappen, en vooral bij de vrouwen die rookten, alleenstaand waren en een lager opleidingsniveau hadden. Ook hier bleek een lineaire correlatie tussen conuslengte en premature partus in het algemeen en PPRM in het bijzonder, met name een verhoging van het risico met 7% per gereceerde millimeter cervixlengte.

Himes et al. onderzochten in hun recente studie (3) dan weer of het tijdsinterval tussen cervixconisatie en daaropvolgende zwangerschap gassocieerd is met een verhoogd risico op premature partus. Betrokken variabelen waren ras, leeftijd, burgerlijke staat, beroep, opleidingsniveau, roken, voorgeschiedenis van premature partus en conuslengte. Hieruit bleek dat vrouwen met een kort interval tussen conisatie en partus (met name minder dan 3 maanden; $p = 0,015$) een hoger risico vertonen op premature partus, indien ze voor de andere variabelen ook in een hoogrisicogroep vallen.

Enkel in de uitgebreide Australische studie van Bruinsma et al. (18) (5.548 patiënten) werd geen rechtstreeks verband gezien tussen het optreden van PPRM en de voorafgaande behandeling voor cervixdysplasie: zowel in de groep behandelde vrouwen als in de controlegroep was het percentage PPRM even hoog (3,4 vs. 3,0%)

In de literatuur vinden we uiteraard nog een groot aantal andere studies (Tabel 1) terug die het verband nagaan tussen een behandeling van cervixdysplasie en de mogelijke invloed hiervan op

daaropvolgende zwangerschappen, onder andere Crane et al. (19), Jakobsson et al. (20), Tan et al. (21) en Nohr et al. (22), maar geen van deze studies richt zich expliciet op PPRM, maar ze kijken enkel naar de globale incidentie van preterme partus.

Bespreking

Uit de bovenstaande studies komt een correlatie tussen PPRM en een voorafgaande conisatie duidelijk naar voor: hoe dieper en langer de conus, hoe groter het risico op premature partus en PPRM. Het is echter niet duidelijk of deze PPRM's wel het gevolg zijn van een toename in de cervixinsufficiëntie, dan wel of het vergrote prematuriteitsrisico zuiver het gevolg is van een toename in PPRM op infectieuze basis. In de door ons geraadpleegde studies werd immers niet vermeld of de arbeidsduur na conisatie verkort is zoals verwacht bij cervixinsufficiëntie.

Een groot aantal concomittante demografische factoren worden immers naar voor gebracht als risicofactoren voor PPRM. Deze bemoeilijken het zoeken naar een causaal verband. Sommige zijn infectueus getint (bacteriële vaginose, Afro-Amerikaans ras, jonge leeftijd bij eerste sexueel contact, groot aantal seksuele partners binnen een lage socio-economische status), andere dan weer niet (een cervixlengte van minder dan 2,5cm, een positief foetaal fibronectine, obesitas, roken, DES) (1, 7).

Counseling van jonge vrouwen met cervixdysplasie en kinderwens is in ieder geval zeer belangrijk omdat een minimale behandeling het risico op recidief vergroot en brede conisatie anderzijds het risico op premature partus verhoogt. De conisatie moet zeker colposcopisch gestuurd zijn zodat geen onderbehandeling plaatsvindt maar ook om nutteloos brede conussen te vermijden. Het risico op evolutie naar een invasieve kanker voor een resterende CIN I, CIN II en CIN III is respectievelijk 1, 5 en > 12% (2).

Echografische metingen van de cervixlengte en repetitieve cervixculturen hebben zeker een diagnostische waarde, maar of hieraan ook therapeutisch waardevolle consequenties kunnen gekoppeld worden, is maar de vraag.

Er bestaan geen gerandomiseerde studies rond ons studieonderwerp.

Retrospectieve studies tonen wel een verband aan tussen de lengte van de conus en de verhoging van het prematuriteitsrisico.

Uit de literatuur komt geen specifieke aanpak tot preventie van PPRM naar voor, maar er bestaat wel een duidelijke correlatie tussen de hoeveelheid weefsel die men wegneemt bij conisatie en het optreden van PPRM.

Data of het verhoogd risico op PPRM verband zou kunnen houden met concomittante vaginale infecties die mogelijks bij HPV-positieve patiënten ook verhoogd zijn, konden niet worden teruggevonden.

Tabel 1: Studies die het verband nagaan tussen een behandeling van cervixdysplasie en de mogelijke invloed hiervan op daaropvolgende zwangerschappen.

Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery

- Sadler et al. JAMA 2004 May 5;291(17):2100-6.
- retrospectieve cohortstudie
- colposcopie kliniek in Auckland, Nieuw-Zeeland
- 652 cases vs. 426 controls
- behandelingstypes: laserconisatie, laservaporisatie en LLETZ
- conclusie: duidelijke correlatie tussen behandelingstype en PPRM (aRR 2,7)

The effect of Loop Electrosurgical Excision Procedure on future pregnancy outcome

- Samson et al. Obstet Gynecol 2005;105(2):325-32.
- retrospectieve cohort
- 571 vrouwen die LEEP ondergingen in Halifax County tussen 1992 en 1999
- conclusie: duidelijke correlatie tussen behandelingstype en PPRM (aRR 3,6)

Cervical surgery and preterm birth

- Sadler et al. J Perinat Med 2007;35:5-9.
- review
- conclusie: enkel correlatie tussen LLETZ en PPRM specifiek besproken

Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case control study

- Sjoborg et al. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(4):423-8.
- multicentrische, retrospectieve casecontrol
- 742 cases die na behandeling (LLETZ of cold loop) een tweedetrimestermiskraam doormaakten
- conclusie: duidelijke correlatie tussen laserconisatie/LLETZ en PPRM

Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth

- Himes et al. Obstet Gynecol 2007;2(1):314-9.
- retrospectieve cohort
- 1.079 behandelde vrouwen
- evaluatie in opeenvolgende zwangerschappen
- conclusie: hoe korter het interval, hoe groter het risico op premature partus

Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth

- Bruinsma et al. BJOG 2007 Jan;114(1):70-80.
- retrospectieve cohort
- 5.548 behandelde vrouwen en hun daaropvolgende zwangerschap
- conclusie: geen rechtstreekse correlatie tussen behandelingstype en PPRM

Er wordt dan ook aangeraden om vrouwen duidelijk te counsellen over dit dilemma ter gelegenheid van het *informed consent* over deze ingreep: het risico op evolutie naar invasieve cervixkanker bij geen of onvoldoende behandeling versus het risico op cervixinsufficiëntie en daaruitvolgend vroeggeboorte bij doorgedreven behandeling.

Referenties

1. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. JAMA 2004 May 5;291(17):2100-6.
2. Sjoborg KD, Vistad I, Myhr SS, Svenningsen R, Herzog C, Kloster-Jensen A et al. Pregnancy outcome after cervical cone excision: a case control study. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(4):423-8.
3. Himes KP, Simhan HN. Time from cervical conization to pregnancy and preterm birth. Obstet Gynecol 2007;2(1):314-9.
4. Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, Moawad AH, Shellhaas C, Das A et al. The Preterm Prediction Study: Prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. Am J Obstet Gynecol 2000 Sep;183(3):738-45.
5. Samson SLA, Bentley JR, Fahey TJ, McKay DJ, Gil GH. The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005;105(2):325-32.
6. Odibo AO, Talucci M, Berghella V. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;20:245-51.
7. Mingione JM, Pressman EK, Woods JR. Prevention of PPRM: current and future strategies. J Matern Fetal Neonatal Med 2006;19(12):783-9.
8. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics and preterm delivery. Semin perinatol 2001;25:295-309.
9. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P. Prophylactic antibiotic administration in pregnancy to prevent infectious morbidity and mortality. Cochrane Database Syst Rev 2002;(4).
10. Nelson DB, Macones G. Bacterial vaginosis and pregnancy: Current findings and future directions. Epidemiol Rev 2002;24:102-8.
11. Mc Donald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1).
12. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. N Engl J Med 2003;348:2379-85.
13. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in woman at increased risk: A randomised placebo-controlled double-blind study. Am J Obstet Gynecol 2003;188:419-24.
14. Rust OA, Atlas RO, Reed J, van Gaalen J, Balducci J. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: Why cerclage therapy may not help. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1098-1105.
15. To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR et al. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: Randomised controlled trial. Lancet 2004;363:1849-53.
16. Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, Bekeadom DJ, van Geijn HP. Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomised Cerclage Trial (CIPRACT): Therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. Am J Obstet Gynecol 2001;185:1106-12.
17. Sadler L, Saftlas A. Cervical surgery and preterm birth. J Perinat Med 2007;35:5-9.
18. Bruinsma F, Lumley J, Tan J, Quinn M. Precancerous changes in the cervix and risk of subsequent preterm birth. BJOG. 2007 Jan;114(1):70-80.
19. Crane JM, Delaney T, Hutchens D. Transvaginal ultrasonography in the prediction of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2006 Jan;107(1):37-44.
20. Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2007 Feb;109(2 Pt 1):309-13.
21. Tan L, Pepra E, Haloob RK. The outcome of pregnancy after large loop excision of the transformation zone of the cervix. J Obstet Gynaecol 2004 Jan;24(1):25-7.
22. Nøhr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and the subsequent risk of preterm delivery. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(5):596-603.