

APOSTEL 8 STUDIE

ATOSIBAN VERSUS PLACEBO IN THE TREATMENT OF
THREATENED PRETERM BIRTH

A P O
S T E
L # 8

DISCLOSURE BELANGEN SPREKER

Potentiële belangensverstrengeling	Geen / zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk....	• Nvt • Nvt • Nvt • Nvt



Voorkomen vroeggeboorte

Vroeggeboorte < 37 weken per jaar:

In 2019 zijn 6.7% 11.000 kinderen / 163.000
geboren vanaf 24 weken.

Tussen 30-34 weken: 2100 kinderen per jaar

Schatting 5000-6000 vrouwen tocolyse per jaar bij
vrouwen tussen 30-34 weken AD.





Gevolgen vroeggeboorte

Korte termijn

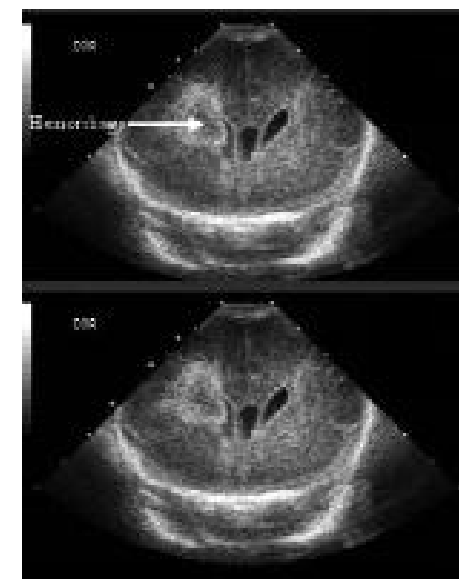
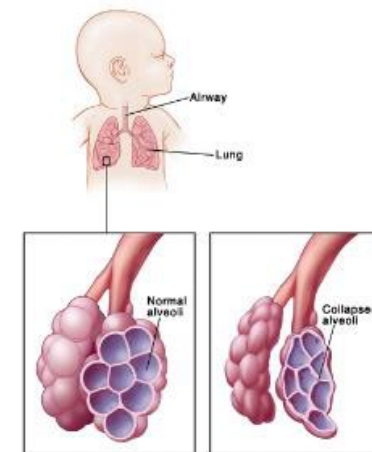
- Perinatale sterfte

Morbiditeit

- Bronchopulmonale dysplasia (BPD)
- Intraventriculaire bloedingen (IVH)
- Periventriculaire leukomalacie (PVL)
- Sepsis
- Necrotiserende enterocolitis (NEC)
- Retinopathie (ROP)

Lange termijn

- Gedragsproblemen
- Cognitieve achterstand
- Neurologische problemen (cerebral palsy)
- BPD





FMS/NVOG richtlijn dreigende vroeggeboorte

- Corticosteroïden 48 uur indien AD < 34 weken
- Magnesiumsulfaat indien < 30 weken
- Weeën remmers 48 uur indien < 34 weken



[← Terug naar zoekresultaten](#)

Dreigende vroeggeboorte

[+ VOLGEN](#)

Overwegingen

- Studies over tocolyse en vroeggeboorte zijn lastig te analyseren aangezien er maar weinig placebogecontroleerde studies zijn en vergelijkende studies vaak niet goed zijn opgezet of te weinig power hebben. Veel van de studies hebben daarom een hoge kans op vertekening door selectie-, performance-, attrition- (selectieve uitval van patiënten) en detectiebias(Peltoniemi 2007).
- Voor geen van de onderzochte tocolytica werd een significante verbetering in neonatale uitkomst vastgesteld. Derhalve blijft er twijfel bestaan over het nut van tocolyse.



NVOG kwaliteitscirkel en kennisagenda

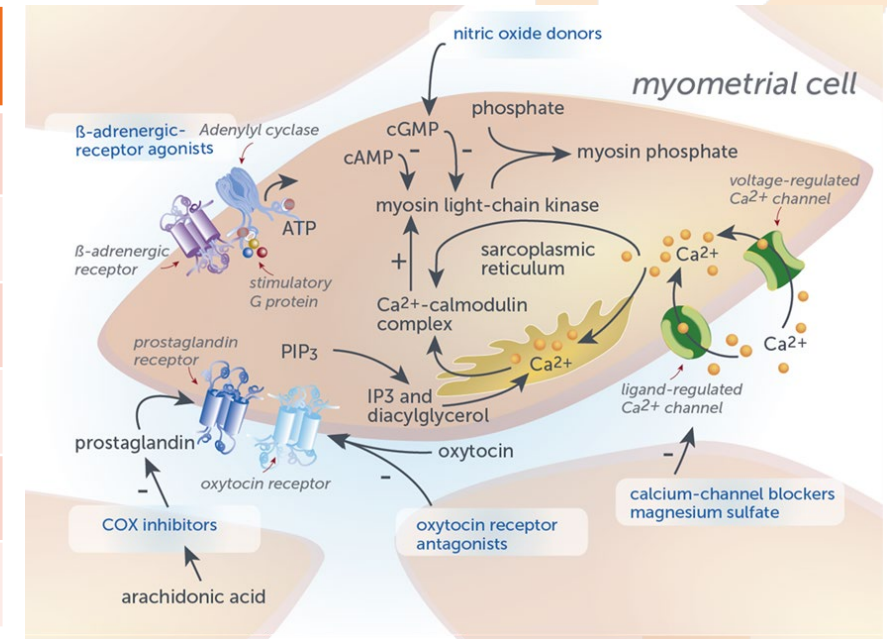
- Elke 3 jaar ophalen kennislacunes
 - Richtlijnen
 - Leden NVOG
 - Patient verenigingen/ andere WV's
- Elk jaar selectie voorstellen in wetenschapscommissie indiening subsidie
- Uitvoeren studies/zorgevaluaties
- Opname resultaten in richtlijnen
- Implementatie in het land
- Evaluatie implementatie





Placebo gecontroleerde studies

Tocolyticum	Placebo RCT	Totaal aantal inclusies
Atosiban	4	854
Nifedipine	2	173
NSAID	3	102
Beta-sympaticomimetica	12	1.367
Nitroglycerine	3	334
totaal	24	2.857



Wel uitstel van
de partus

Geen aantoonbaar positief effect
op adverse neonatal outcome!



Oxytocine receptor antagonist - Atosiban

- Enige weeënremmer geregistreerd voor indicatie dreigende vroeggeboorte
- Apostel III: even effectief als nifedipine, mogelijk veiliger

• 4 placebo RCTs	N=854
• Bevalling < 48 uur	RR 1.05 (0.15-7.43)
• Perinatale sterfte	RR 2.25 (0.79-6.38)
• Vroeggeboorte < 37 weken	RR 1.13 (0.97-1.32)



WHO

“Effectiveness of tocolytics is not proven, and placebo controlled studies are urgently needed”



**Tocolytics for
inhibiting preterm
labour**

2.0. Tocolytic treatments (acute and maintenance treatments) *are not* recommended for women at risk of imminent preterm birth for the purpose of improving newborn outcomes.

**Conditional
recommendation** based on
very low-quality evidence



Vraagstelling APOSTEL 8

Is bij vrouwen met een late dreigende vroeggeboorte (30 tot 34 weken) tocolyse met atosiban (kosten-)effectief in vergelijking met placebo in het verbeteren van de neonatale morbiditeit en mortaliteit?



Studie design

Multicenter dubbelblinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde trial

- Dreigende vroeggeboorte 30-34 weken
- Inclusie:
 - Frequente contracties **EN**
 - Cx < 15 mm **OF**
 - Cx 15-30 mm en pos fFN test **OF**
 - gebroken vliezen

Interventie: atosiban vs. placebo

1.514 vrouwen voor reductie van 40% (van 10% → 6%)





Uitkomstmaten

Primair: samengestelde slechte neonatale uitkomst

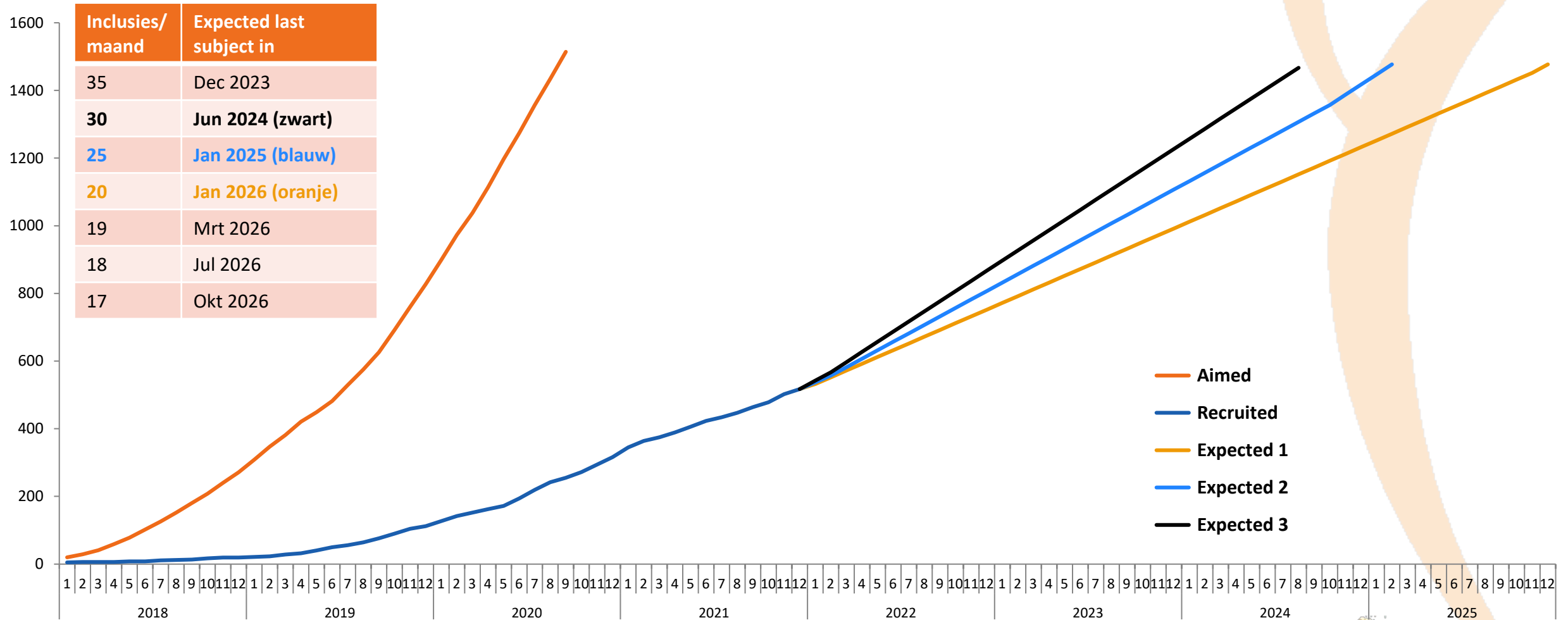
- **Perinatale sterfte**
- **PVL** (> graad 1)
- **NEC** (> graad 1)
- **Culture proven sepsis**
- **BPD**
- **IVH** (> graad 2)
- **ROP** (> graad 2)

Secundair:

- Neonataal:
Geboorte binnen 48 uur, tijd tot de bevalling, AD bij de partus, geboortegewicht, PPRM, opname duur NICU, convulsies, asphyxie, meningitis, pneumothorax
- Maternaal:
Infectie, maternale bijwerkingen
- Kosten



Planning

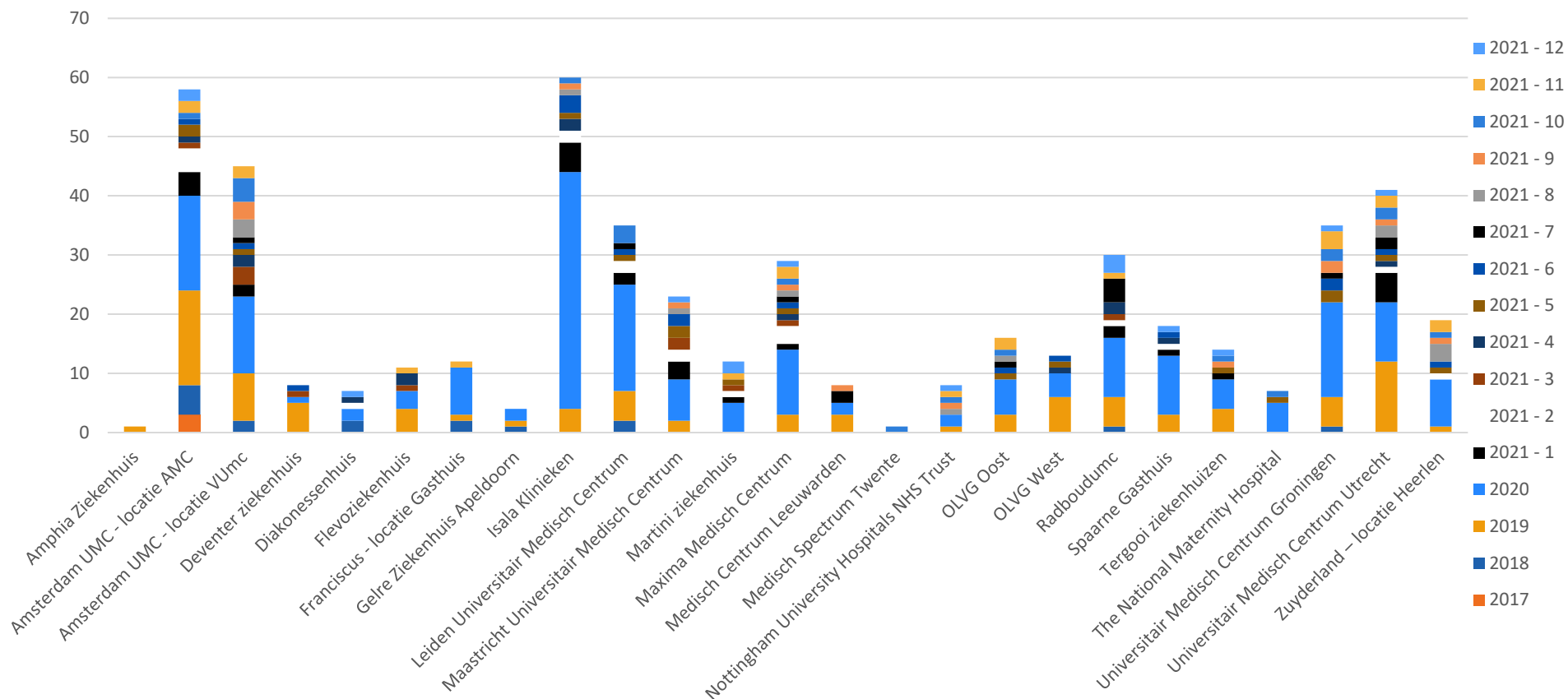


Inclusies/ maand	Expected last subject in
35	Dec 2023
30	Jun 2024 (zwart)
25	Jan 2025 (blauw)
20	Jan 2026 (oranje)
19	Mrt 2026
18	Jul 2026
17	Okt 2026



Inclusies per site & per maand

- 1 januari 2022: 515 inclusies (1514)



Maand	Aantal Inclusies
Oct '20	17
Nov '20	22
Dec '20	22
Jan '21	29
Feb '21	19
Mrt '21	11
Apr '21	14
Mei '21	17
Juni '21	17
Juli '21	11
Aug '21	13
Sept '21	17
Okt '21	14
Nov '21	24
Dec '21	15



Verbeterpunten - Tegenslagen

- Langdurige opstarttijd
- Tegenvallende inclusies door standaard tocolyse protocol
- Regelgeving monitoring centra aangepast
- COVID-19
- BREXIT

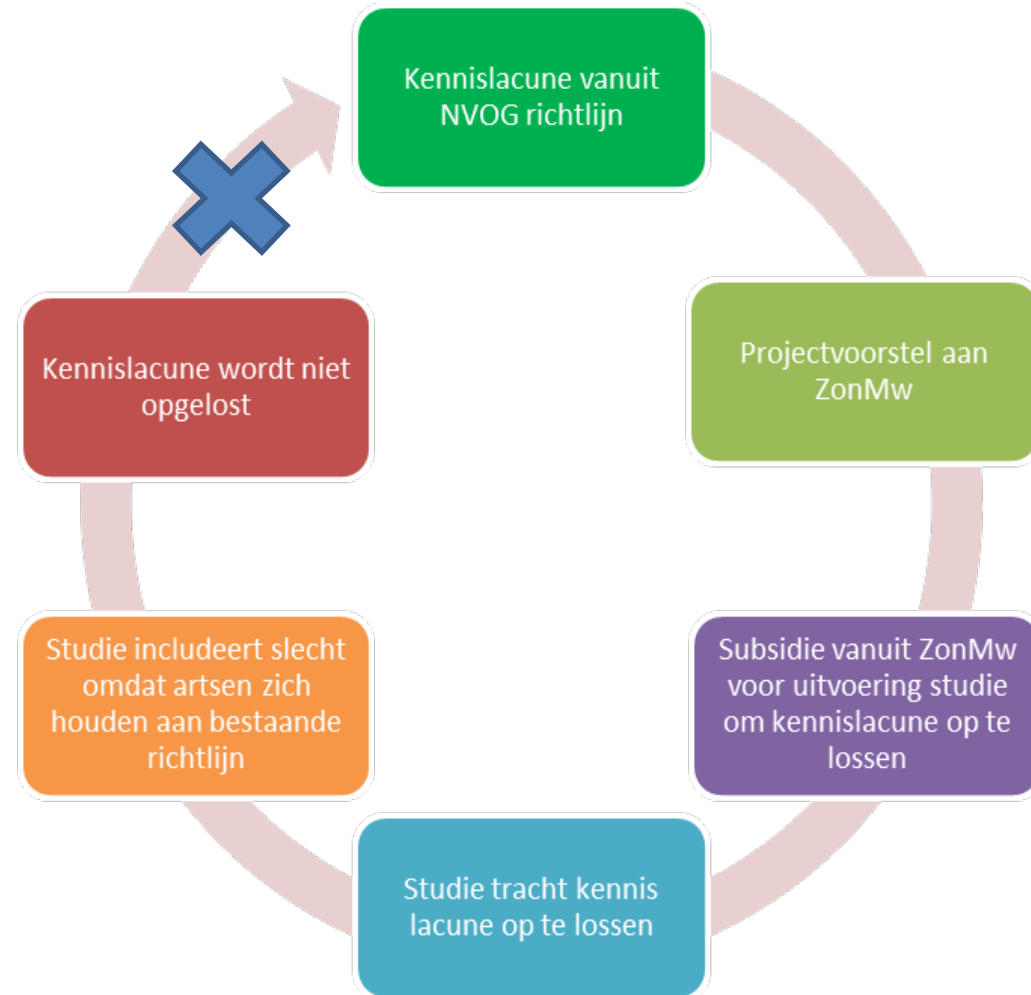


Verbeterpunten

- **Langdurige opstarttijd**
 - Lokale onderzoek verklaringen en MEC
 - Contracten met ziekenhuis apotheken
 - Studiemedicatie op VK – aparte studie medicatie koelkast
 - Pas na 1,5 jaar 12 inkluderende centra (van in totaal 24)
 - Het duurt gemiddeld 261 dagen voordat een zorgevaluatie in een deelnemend centrum kan starten (range 59-499 dagen) (bron: Nulmeting verloop opstart- en inclusiefase DoelmatigheidsOnderzoek, ZonMw)
- **Regelgeving monitoring centra aangepast**
 - Elk jaar, elk centrum
- **Tegenvallende inclusies door standaard tocolyse protocol**
 - NVOG richtlijn advies tocolyse te geven
 - Ziekenhuizen/artsen/patienten: voorkeur tocolyse
 - Vertraging van inclusies, bereiken expiratiedatum studiemedicatie, waardoor vernietiging van batches studiemedicatie



NVOG kwaliteitscirkel





[Terug naar zoekresultaten](#)

[Dreigende vroeggeboorte](#) > [Startpagina](#)

Dreigende vroeggeboorte

Algemeen

Verantwoording

DREIGENDE VROEGGEBOORTE

[Startpagina](#)

[Antibiotica en dreigende
vroeggeboorte](#)

[Corticosteroïden bij dreigende
vroeggeboorte](#)

[Tocolyse bij dreigende
vroeggeboorte](#)

Onderzoek

De waarde van weeënremming bij dreigende vroeggeboorte tussen de 30 en 34 weken is momenteel onderdeel van een lopende studie, APOSTEL 8. De NVOG adviseert centra om hierin te participeren. Zie ook www.zorgevaluatienederland.nl

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor zwangere vrouwen waarbij sprake is van dreigende vroeggeboorte. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Preventieve behandeling met antibiotica bij dreigende vroeggeboorte



Tegenslagen

- COVID-19
 - Tijdelijk stopzetten van studies in het bijzonder tijdens de 1e golf COVID
 - Volledig staken van non-COVID gerelateerd onderzoek en onvermogen tot opstart nieuwe studies in centra in de UK
 - Vertraging van inclusies, bereiken expiratedatum studiemedicatie, waardoor vernietiging van batches studiemedicatie
- BREXIT
 - Inschakelen derde partij om studiemedicatie door douane te krijgen
 - Extra kosten: 16.000 euro



Samenvatting en adviezen

- Opstarttijd onderzoek
 - Ruim inplannen bij studieduur
 - Proportionele toetsing
 - Bekorten procedure: landelijk via veldnorm (ZE&GG, HLA partijen vertegenwoordigd, oa NFU/STZ)
- Regelgeving bij zorgevaluatie onderzoek
 - Reduceren
 - Veldnorm zorgevaluaties
- Zorgevaluatie onderzoek bij zwangere vrouwen
 - Betrekken patiëntorganisaties
 - Voorafgaand survey bereidheid participatie
 - Hoe zorgen we voor groter deel participatie bij zwangeren?

**OPLOSSING
BUREAUCRATIE
WE VOEREN
EEN MAATREGEL
ALLEEN UIT**

**ALS IE OP EEN
BIERVILTJE PAST**

Loesje

Postbus 1046
6801 SA Arnhem www.loesje.nl



Samenvatting en adviezen

- Kennislacune vanuit richtlijnen
 - Aanpassing/advies in richtlijn om interventie niet toe te passen buiten studie om
- Participatie ziekenhuizen
 - Aantrekkelijker maken deelname studies
 - Ondersteuning bij deelname (indiening, opstart studie, Research medewerker)
 - Tijd inruimen op spreekuren voor participatie
 - Incentive om deel te nemen (RvB, Beroepsverenigingen, Zorgverzekeraars)
 - Inclusiemonitor Zorgevaluatie Nederland