

Artykuł opublikowany on-line przez Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.12540. Jest to artykuł ogólnodostępny na warunkach licencji Creative Commons Attribution-NonCommercial License zezwalającej na jego użycie, dystrybucję oraz kopiowanie na dowolnym nośniku pod warunkiem, że oryginał będzie właściwie cytowany i nie będzie wykorzystywany w celach komercyjnych.

## Pessary położnicze stosowane w celu zapobiegania samoistnym porodom przedwczesnym: historia, terażniejszość i przyszłość

B. ARABIN\*† i Z. ALFIREVIĆ‡

\*Centre for Mother and Child of the Philipps University Marburg, Marburg, Niemcy; †Clara Angela Foundation, Witten, Niemcy;

‡Centre for Women's Health Research, University of Liverpool, Liverpool Women's Hospital, Liverpool, Wielka Brytania

**SŁOWA KLUCZOWE:** pessary położnicze; ambulatorium wielospecjalistyczne; samoistny poród przedwczesny; ultrasonografia przezpochwowa w położnictwie

### STRESZCZENIE

Ten artykuł przeglądowy przedstawia powody stosowania pessarów położniczych w celu zapobiegania samoistnym porodom przedwczesnym, zawiera również opis ich stopniowego wprowadzania w praktyce klinicznej, omówienie aspektów technicznych częściej stosowanych modeli i wskazówki dotyczące ich zastosowania oraz oceny w przyszłości. Do potencjalnych zalet pessarów położniczych można zaliczyć łatwość użycia, jednorazową aplikację, korzystny profil działań niepożądanych, dobrą tolerancję przez pacjentki i stosunkowo niskie koszty w porównaniu z dostępnymi obecnie rozwiązaniami alternatywnymi. Ultrasonograficzne badania przezpochwowe wykonywane w celu oceny długości szyjki macicy w drugim trymestrze ciąży umożliwiają lepszy dobór dla pacjentek, które mogą odnieść korzyść ze stosowania pessarów położniczych. Konieczne jest jednak przeprowadzenie w przyszłości dodatkowych badań klinicznych, aby wyraźnie określić rolę pessarów w strategii zapobiegania przedwczesnym porodom na świecie. © 2013 Autorzy.

*Czasopismo Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* wydawane przez John Wiley & Sons

*Ltd w imieniu Międzynarodowego Towarzystwa Ultrasonografii w Położnictwie i Ginekologii (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology).*

### WSTĘP

Samoistny poród przedwczesny (*ang. spontaneous preterm birth, SPTB*) jest to zjawisko o wielu przyczynach<sup>1,2</sup>. Dwadzieścia lat temu Romero i wsp.<sup>3</sup> zaproponowali podział patofizjologii SPTB na czynniki związane z macicą, aktywacją i przedwczesnym dojrzewaniem szyjki macicy. Jednak pomimo wielu badań dotyczących etiologii zaburzenia, co roku wzrasta odsetek przypadków SPTB, a zjawisko to uważa się za poważne obciążenie dla systemów ochrony zdrowia na całym świecie<sup>4-6</sup>.

Od wieków pessary (krążki) pochwowe stosowane są w leczeniu wypadania macicy lub sklepienia pochwy. Chociaż większość ginekologów nie ukończyła żadnego szkolenia dotyczącego doboru pessarów i posługiwania się nimi, 86% spośród nich mimo wszystko przepisuje pessary z tych wskazań w Stanach Zjednoczonych<sup>7</sup>, a w wielu pracach traktujących o leczeniu tego rodzaju zaburzeń wciąż kładzie się nacisk na ich stosowanie<sup>8</sup>.

*Korespondencja:* Prof. B. Arabin, Centre for Mother and Child of the Philipps University Marburg, Baldingerstr. 1, 35033 Marburg, Germany (e-mail: bine.clara.angela@gmail.com)

*Data akceptacji:* 7 czerwca 2013r.

Różne modele pessarów używanych pierwotnie w leczeniu wypadania narządów płciowych stosowano również sporadycznie w profilaktyce SPTB, ale takie zastosowanie nie było czynnie popierane przez wiodących opiniotwórców w środowisku naukowym ani do niedawna oficjalnie oceniane w badaniach naukowych.

## ROZWÓJ KONCEPCJI DOTYCZĄCYCH STOSOWANIA PESSARÓW W PROFILAKTYCE SPTB

### Jaki cel ma konstruowanie pessarów przeznaczonych do stosowania w profilaktyce SPTB?

Wczesne doniesienia o stosowaniu pessarów w profilaktyce SPTB dotyczyły modeli przeznaczonych pierwotnie do leczenia wypadania narządów płciowych (Rysunek 1a). Według analizy przeprowadzonej przez zespół Dharan i Ludmir<sup>10</sup>, w 1959 roku Cross opisał swoje doświadczenia związane ze stosowaniem pessarów u 13 pacjentek z pęknięciem szyjki macicy w wywiadzie, niewydolnością szyjki macicy lub macicą podwójną<sup>9</sup>. Vitsky opisał

stosowanie pessarów Hodge'a u siedmiu pacjentek oraz u dodatkowych 14 pacjentek swoich kolegów i stwierdził, że zmniejszenie ucisku na ujście wewnętrzne zapobiega wpukleniu błon płodowych<sup>11,12</sup>. Zasugerował także, że pessar może zmienić kąt pochylenia kanału szyjki macicy i ścisnąć szyjkę, ale nigdy tego nie sprawdzono i biorąc pod uwagę dużą średnicę otworu pessara Hodge'a i pessarów pierścieniowych, nie wydaje się to prawdopodobne. Oster i Javert również stosowali pessary Hodge'a u 29 pacjentek z niewydolnością szyjki macicy zdefiniowaną w oparciu o różne kryteria<sup>13</sup>, utrzymując że pessar może mieć przewagę nad szwem okrężnym szyjki macicy ze względu na zmniejszenie ryzyka krwawienia lub posocznicy u ciężarnej<sup>13</sup>. W profilaktyce SPTB stosowano nawet pessary typu „donut” (R. Romero, inf. ustna). Możliwe jest jednak skuteczne stosowanie pessarów typu „donut” jedynie w leczeniu wypadania narządów płciowych, ale nie niewydolności szyjki macicy, ponieważ jego otwór wewnętrzny jest zbyt mały, aby objąć lub zgiąć szyjkę macicy (Rysunek 1a).



**Rysunek 1** Różne modele pessarów stosowanych w profilaktyce samoistnego porodu przedwczesnego. (a) Pessary pierścieniowe (górną po lewej), pessary Hodge'a (górną po prawej) i pessary typu „donut” (dół po lewej), wszystkie pierwotnie przeznaczone do stosowania w celu zapobiegania wypadaniu narządów płciowych lub tyłozgięciu macicy; oraz pessary motylkowe podpierające szyjkę macicy według Jorde i Hamanna (dół po prawej). (b) Pessary szyjki macicy Arabina, którego konstrukcja umożliwia objęcie, zgięcie i przypuszczalnie również rotację szyjki macicy w możliwie największym zakresie.

Pessary przeznaczone specjalnie dla kobiet w ciąży pochodziły głównie z krajów Europy Wschodniej. Jiratko *i wsp.* opisali „pessary pierścieniowe Mayera” wykonane ze szkła organicznego<sup>14</sup>. W 1978 roku Jorde i Hamann z Niemiec Wschodnich opracowali pessary w kształcie motyla, które miały otaczać pozostałość szyjki macicy, przy czym większa część skierowana miała być w stronę kości krzyżowej, a mniejsza w stronę spojenia łonowego (Rysunek 1a)<sup>15</sup>. Początkowo pessary były wykonane z tworzywa sztucznego, ale ostatecznie wykonano je z silikonu. W dwóch badaniach z randomizacją i grupą kontrolną porównano skuteczność pessarów ze szwem okrężnym lub postawą wyczekującą (brak interwencji)<sup>16,17</sup>. Jednak ze względu na niejasne kryteria doboru pacjentek lub nieodpowiednią metodę randomizacji badań tych nie zakwalifikowano do włączenia do analizy Cochrane’a zatytułowanej „Pessary położnicze w profilaktyce przedwczesnego porodu”<sup>18</sup>. Ponadto, aż do chwili obecnej pacjentki, które otrzymały pessary, skarżą się na sztywność i ból w czasie zakładania i leczenia (N. Sakvarelidze, inf. ustna), natomiast inne odmawiają stosowania tego modelu, znając inne możliwości (J. Jani, inf. ustna).

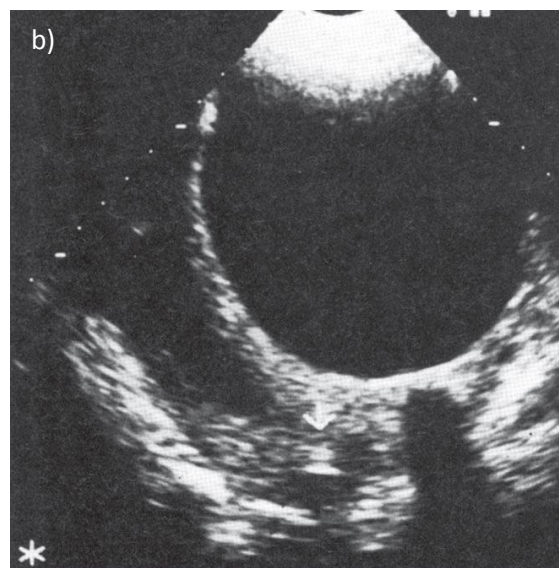
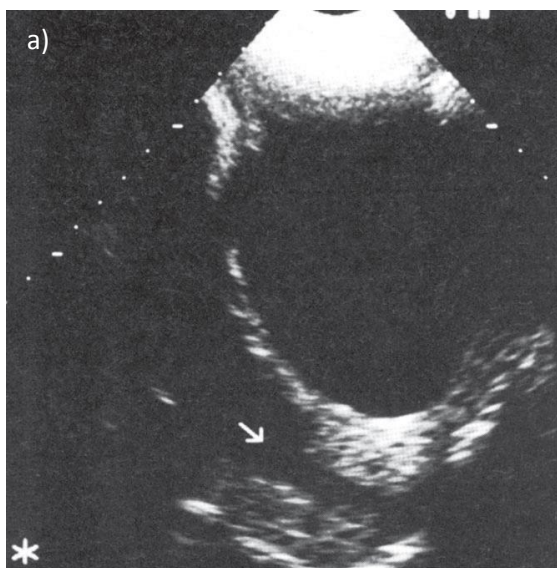
Pod koniec lat 70. ubiegłego wieku Hans Arabin z Niemiec Zachodnich zaprojektował okrągłe, stożkowate pessary wykonane z elastycznego silikonu. Jego kopolimery kształt przypominał sklepienie pochwy i obejmował szyjkę macicy możliwie najbliżej jej ujścia wewnętrznego (Rysunek 1b)<sup>19</sup>. Mniejszy, zlokalizowany proksymalnie wewnętrzny otwór w spłaszczonej powierzchni powinien być skierowany w stronę szyjki, natomiast szerszy, dystalny pierścień pozostawał w obrębie pochwy. Pessary Arabin skonstruowano nie tylko z myślą o podparciu i ściśnięciu szyjki, ale także w celu jej zgięcia i obrócenia bardziej w kierunku kości krzyżowej. Początkowo na opisane działania wskazywały wyniki badania ginekologicznego i badań ultrasonograficznych przez powłoki brzuszne (Rysunek 2). Dopiero później wykonano USG przezpochwowe, aby uwidocznić zmniejszenie lub przynajmniej zahamowanie wpuklania się dolnego bieguna

łton płodowych do ujścia wewnętrznego szyjki macicy (efekt lejka) po założeniu pessara u wybranych pacjentek (Rysunek 3)<sup>19-21</sup>. Model tego pessara opublikowano po raz pierwszy w rozdziale książki autorstwa Kubli i Arabina wraz z następującym krótkim komentarzem: „Pessary mają tę zaletę, że łatwo się je zakłada i wyjmuje. Pozwalają też uniknąć znieczulenia, ale dotychczas nie przeprowadzono żadnych badań z grupą kontrolną dowodzących ich skuteczności”<sup>22</sup>.

W 1990 roku Quaas *i wsp.*<sup>23</sup> opublikowali wyniki badania obserwacyjnego prowadzonego z udziałem 107 pacjentek, u których zastosowano perforowane pessary Arabina zamiast szwu okrężnego szyjki macicy w celach profilaktycznych lub leczniczych, a nawet w ramach interwencji w nagłych przypadkach. U 92% kobiet udało się utrzymać ciążę do 36. tygodnia i nie stwierdzono żadnych powikłań. Pełny opis pessarów zaprojektowanego przez H. Arabina podano w rozdziale podręcznika zawierającym przegląd różnych rodzajów pessarów, który opublikowano w 1991 roku, niestety już po śmierci autora<sup>19</sup>. W tym czasie ultrasonografia przezpochwowa (TVS) nie była jeszcze rutynowo stosowana w praktyce klinicznej, dlatego pessary oceniano metodą ultrasonografii przezbrzuszej (TAS) przy wypełnionym pęcherzu moczowym. Wskazywano na to, że po założeniu pessara dystalny odcinek szyjki macicy wydaje się być nieco lepiej umocowany i że efekt lejka jest mniejszy (Rysunek 2). Później opisano kilka stosunkowo niewielkich analiz serii przypadków dotyczących działania pessarów Arabina<sup>23-27</sup>. Acharya *i wsp.* przedstawili nawet badania obrazowe wykonane w przypadkach wymagających pilnej interwencji u pacjentek z rozszerzonym ujściem zewnętrznym, u których pessary spowodowały zamknięcie ujścia szyjki macicy<sup>24</sup>. W dwóch badaniach przeglądowych<sup>10,28</sup> i analizie Cochrane’a<sup>18</sup> podsumowano dane z wczesnych badań dotyczących działania pessarów szyjki macicy w czasie ciąży, przeprowadzonych przed ukończeniem badań z randomizacją i grupą kontrolną.

### Jakie są potencjalne mechanizmy działania w profilaktyce SPTB?

Istnieje kilka hipotez dotyczących możliwości zastosowania pessarów Arabina w profilaktyce SPTB oraz ewentualnie, w profilaktyce przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (*ang. preterm premature rupture of membranes, PPROM*), co zostało zaproponowane w pierwszym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną, w którym użyto to pessarów<sup>29</sup>. Wyniki badań klinicznych i ultrasonograficznych wskazywały na to, że pessar obejmuje szyjkę macicy i zmienia kąt nachylenia kanału szyjki względem macicy<sup>20,21</sup>. Takie działanie wykazano w sposób bardziej obiektywny i metodyczny w badaniu obserwacyjnym z zastosowaniem rezonansu magnetycznego (MR), w którym stwierdzono, że po założeniu pessara kąt między szyjką a trzonem macicy zaostża się i utrzymuje w takim położeniu, dopóki pessar nie zostanie usunięty<sup>30</sup>. Dzięki tej zmianie można uniknąć bezpośredniego ucisku błon płodowych na poziomie ujścia wewnętrznego szyjki macicy i ucisku samej szyjki. Możliwe jest zatem przekierowanie ciężaru macicy tak, by spoczywał raczej na przednio-dolnej części trzonu.



**Rysunek 2** Badanie ultrasonograficzne wykonane przez powłoki brzuszne u pacjentki z wypełnionym pęcherzem moczowym opublikowane w artykule H. Arabina<sup>19</sup> z 1988 roku dotyczącym terapeutycznego zastosowania pessarów. Na zdjęciach pokazano szyjkę macicy z efektem lejka (strzałka) przed (a) i po (b) założeniu pessara. Pessar widoczny jest jako zacienienie wokół szyjki macicy. Po założeniu pessara wyraźnie widać zmniejszenie efektu lejka i lepsze przymocowanie pozostałej części szyjki. Badania obrazowe przedrukowano z artykułu Arabina<sup>19</sup> dzięki uprzejmości G. Thieme (©1991 Georg Thieme Verlag KG).



**Rysunek 3** Przepochwowe badanie ultrasonograficzne szyjki macicy z efektem lejka w kształcie U i obecnością osadu w płynie owodniowym (*ang. amniotic sludge*) u nieródki w 24. tygodniu ciąży przed (a) i po (b) założeniu pessara (średnica wewnętrzna w części proksymalnej 35 mm, wysokość 21 mm, średnica zewnętrzna w części dystalnej 65 mm). Widoczne dokładniejsze umocowanie oznaczające prawidłową strefę nabłonka gruczołowego (*ang. cervical gland area, CGA*) w szyjce macicy po założeniu pessara. Pacjentka urodziła w 37. tygodniu ciąży po usunięciu pessara.

Ponadto, pessar może zapobiegać szerszemu otwarciu ujścia wewnętrznego, które często wiąże się z oddzieleniem owodni i kosmówki, zwłaszcza gdy kobieta ciężarna stoi w pozycji wyprostowanej<sup>31</sup>. Wiadomo jest, że błony płodowe są wrażliwe na obciążenia mechaniczne oraz powiązane zmiany będące następstwem zakażenia i reakcji zapalnej, przy czym stopień wrażliwości zależy częściowo od predyspozycji genetycznych<sup>32,33</sup>. W związku z tym, wpływ urządzeń czysto mechanicznych może różnić się w poszczególnych populacjach lub u poszczególnych pacjentek z objawami klinicznymi przedwczesnego dojrzewania szyjki macicy.

Według innej hipotezy, pessar zabezpiecza śluzowy czop zamykający szyjkę macicy, prawdopodobnie dzięki podtrzymaniu umocowania pozostałych tkanek szyjki. Dowody kliniczne i wyniki nowszych badań proteomicznych wskazują na to, że czop zamykający szyjkę macicy ma istotne znaczenie dla utrzymania ciąży, ponieważ chroni jamę macicy przed zakażeniem wstępującym i zapobiega indukcji akcji porodowej zapoczątkowanej jego wydalaniem<sup>34,35</sup>.

Badania ginekologiczne wskazują na to, że im dłużej pessar pozostaje na swoim miejscu w czasie ciąży, tym większe jest prawdopodobieństwo zwiększenia grubości lub obrzęku szyjki macicy – przynajmniej u niektórych pacjentek. Obecnie potwierdzono to w sposób bardziej obiektywny w badaniach MR<sup>30</sup>.

Utrzymuje się również, że pessar może zmniejszyć odruch Fergusona (A. Baschat, inf. ustna), stanowiący pętlę dodatniego sprzężenia zwrotnego, w której ucisk na szyjkę lub ściany pochwy wywołuje impuls przekazywany do podwzgórza i przysadki, powodując uwolnienie oksytocyny i dalsze skurcze macicy<sup>36</sup>.

## ASPEKTY TECHNICZNE

### Jakiej wielkości pessaria powinny być używane?

Dostępne są pessary o różnych rozmiarach, umożliwiające lepsze dostosowanie do indywidualnych cech pacjentki, a o wyborze konkretnego pessara decydują kryteria pragmatyczne. Perforacje silikonu pozwalają na odprowadzenie wydzieliny pochwowej, która może gromadzić się między pessarem a górnym sklepieniem pochwy. Średnica otworu wewnętrznego w proksymalnej części stosowanych obecnie pessarów Arabina waha się w zakresie od 32 do 35 mm, a średnica otworu zewnętrznego w części dystalnej wynosi od 65 do 70 mm. Zróżnicowana jest również wysokość

pessarów (17, 21, 25, 30 mm), dzięki czemu można dopasować pessar uwzględniając wielkość macicy, a nawet stopień obniżenia narządów rodnych.

Zasadniczo, pessar z otworem wewnętrznym w części proksymalnej o średnicy 32 mm wystarczy do objęcia szyjki macicy bez ryzyka jej uszkodzenia. Pessary o średnicy 32 mm są stosowane w pierwszym trymestrze ciąży (np. po chirurgicznej konizacji szyjki macicy) oraz w drugim lub trzecim trymestrze ciąży u pacjentek bez istotnego efektu lejka. U pacjentek z szeroką szyjką z obrzękiem lub objawem lejka w kształcie U albo szerszego V zaleca się raczej pessaria z otworem wewnętrznym w części proksymalnej o średnicy 35 mm pozwalające uniknąć ucisku na błony płodowe i ograniczyć uwalnianie prostaglandyn podczas ich zakładania (Rysunek 3).

W przypadku kobiet o drobniejszej budowie oraz nieródek, zewnętrzny otwór dystalny o średnicy 65 mm wystarczy, aby utrzymać pessar w pochwie. Pessar z zewnętrznym otworem dystalnym o średnicy 70 mm wybiera się u większych pacjentek lub kobiet, które już rodziły. Pessary o wysokości 17–21 mm wybiera się zazwyczaj, aby zmniejszyć ryzyko działań niepożądanych, gdy założenie pessara jest wskazane we wczesnej fazie ciąży pojedynczej, natomiast wyższe pessary o wysokości 25 mm wybierane są u pacjentek z rozciągniętą macicą (po wielu ciążach, z wielowodziem), a nawet 30 mm – u pacjentek z objawami wypadania macicy w czasie ciąży. Pessary o większej powierzchni mogą być przyczyną częstszych skarg na okresowe wydalanie wydzieliny, ze względu na możliwość gromadzenia się większej ilości płynu za pessarem. Propozycje dotyczące wyboru rozmiarów pessarów w zależności od indywidualnych cech pacjentek przedstawiono w skrócie w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Proponowane rozmiary pessarium Arabina w różnych sytuacjach klinicznych

Sytuacja kliniczna i wyniki badań TVS	Średnica otworu wewnętrznego w części proksymalnej		Średnica otworu zewnętrznego w części dystalnej		Wysokość			
	32 mm	35 mm	65 mm	70 mm	17 mm	21 mm	25 mm	30 mm
Krótka szyjka, II trymestr								
Cięża pojedyncza								
Brak efektu lejka lub lejek w kształcie V								
Nieródka	v		v			v		
Ródka	v			v		v		
Lejek w kształcie V lub U								
Nieródka		v	v			v		
Ródka		v		v		v		
Cięża bliźniacza								
Brak efektu lejka								
Nieródka	v		v				v	
Ródka	v			v			v	
Lejek w kształcie V lub U								
Nieródka		v	v				v	
Ródka		v		v			v	
Krótka szyjka (np. po konizacji), I trymestr								
Cięża pojedyncza								
Nieródka	v		v		v			
Ródka	v			v	v			
Cięża bliźniacza								
Nieródka	v		v			v		
Ródka	v			v		v		
Dodatkowe oznaki „wypadania” u dowolnej pacjentki								
Nieródka		v	v					v
Ródka		v		v				v

Definicja „krótkiej szyjki macicy” jest względna i dla określenia wartości odcięcia preferowane są wartości centylowe właściwe dla wieku ciążowego i różnych populacji. TVS (transvaginal sonography) = ultrasonografia przezpochwowa.

### W jaki sposób należy zakładać pessar?

Należy zbadać szyjkę macicy w ultrasonografii przezpochwowej i udokumentować wyniki pomiaru długości szyjki, oceny efektu lejka oraz wszelkich specjalnych testów wykonywanych w różnych warunkach, takich jak test oznaczania stężenia fibronektyny lub interleukin. Ze względów pragmatycznych przed założeniem pessara zaleca się pobranie wymazów z pochwy/szyjki macicy i w przypadku otrzymania dodatnich wyników posiewów zastosowanie odpowiedniego leczenia, zgodnie z miejscowymi protokołami dla pacjentek bez pessarów<sup>29</sup>. Zazwyczaj nie jest konieczne znieczulenie ani podanie środków przeciwbólowych. Nie trzeba też czekać na wyniki posiewów przed założeniem pessara.

Pessar pokrywa się antybakteryjnym kremem lub żelem, który daje poślizg, ułatwiając jego założenie.

Następnie pessar ściska się między kciukiem a pozostałymi palcami i wprowadza do wejścia pochwy. W pochwie pessar rozwija się tak, by mniejszy pierścień wewnętrzny skierowany był do góry w stronę szyjki macicy. Część bliższą kopuły pessara należy ostrożnie popchnąć w kierunku górnego sklepienia, aż całkowicie obejmie szyjkę macicy, a następnie przednią część pessara lekko docisnąć w kierunku kości krzyżowej. Po założeniu pessara dobrze jest poprosić pacjentkę, aby wstała i przeszła kilka kroków oraz zapytać ją o odczucia – pacjentka nie powinna czuć założonego pessara. Niektóre kobiety zgłaszają od razu złagodzenie uczucia ucisku. Jeśli pacjentka skarży się na jakikolwiek dyskomfort, należy rozważyć ewentualną zmianę rozmiaru lub położenia pessara. Następnie należy ponownie zbadać pacjentkę wykonując badanie ginekologiczne i/lub ultrasonograficzne, aby upewnić się,

że cała szyjka wystaje przez proksymalny pierścień wewnętrzny. U nielicznych pacjentek dla potwierdzenia wskazane może być badanie z wziernikiem. U pacjentek z zaawansowanym objawem lejka w miarę możliwości należy unikać zbyt dokładnych badań ginekologicznych.

### **Kiedy i jak należy zmieniać lub usuwać pessar?**

Normalnie, pessar usuwa się około 37. tygodnia ciąży. Przedtem zaleca się jednak sprawdzenie, czy szyjka została z powrotem wepchnięta przez wewnętrzny pierścień kopuły pessara. W przypadku stwierdzenia obrzęku szyjki, należy poinformować kobietę, że usuwanie może spowodować ból.

Jest kilka wskazań do usunięcia i ponownego założenia pessara. Jeśli kobieta skarży się na dyskomfort lub niewielkie krwawienie, należy zbadać ją wziernikiem lub nawet pobrać wymaz z szyjki macicy, aby wykluczyć nadżerki i skaleczenia. Może być zalecane wyjęcie i oczyszczenie pessara pod bieżącą wodą, a następnie założenie go ponownie, jeśli nie ma podejrzanych zmian.

W przypadku oznak zbliżającego się porodu zawsze należy usunąć pessar. O jego wyjęciu należy również pamiętać u kobiet przyjętych do porodu lub zakwalifikowanych do cięcia cesarskiego. Zgłoszono przypadek, w którym pessar pozostający na miejscu aż do późnej fazy porodu spowodowało ubytek niewielkiego krążka tkanki szyjki macicy tuż po porodzie<sup>20</sup>. W razie silnych skurczów należy usunąć pessar, aby uniknąć nasilającego się ucisku szyjki macicy i związanego z tym ryzyka uszkodzeń lub zastoju żylnego.

W przypadku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PPROM) potwierdzonego na podstawie badań biochemicznych i ultrasonograficznych, pessar można pozostawić tylko wówczas, gdy da się z całą pewnością wykluczyć zapalenie błon płodowych i nie występują skurcze macicy, zwłaszcza we wczesnej fazie ciąży. W przeprowadzonym przez zespół Goya i wsp.<sup>29</sup> badaniu z randomizacją i grupą kontrolną pessar pozostawiono na miejscu u kobiet z PPRM bez skurczów i zapalenia błon płodowych. Otwór w pessarze umożliwia odprowadzenie płynów; jeśli jednak istnieją jakiegokolwiek dodatkowe czynniki ryzyka zakażenia, wskazane jest usunięcie pessara.

### **ASPEKTY KLINICZNE**

Ze względu na ograniczoną ilość dowodów naukowych poniższe zalecenia ustalono przede wszystkim w oparciu o wspólne uzgodnienia i opinie specjalistów mających wieloletnie doświadczenie związane ze stosowaniem pessarów Arabin. Zamiarem autorów nie było stworzenie

wytycznych, zatem nie podali oficjalnej klasyfikacji zaleceń ani dowodów na ich poparcie. Należy dopiero podjąć się tego zadania, a ułatwi to nowy materiał dowodowy, w tym wyniki formalnych analiz systematycznych<sup>37</sup>.

### **Jakie są potencjalne wskazania do stosowania pessarów?**

Kwestia wykonywania przesiewowej ultrasonografii przezpochwowej we wszystkich przypadkach ciąży pojedynczej wciąż jest gorąco dyskutowana. Dyskusja ta osiągnęła szczytowy moment, kiedy w kilku badaniach z randomizacją i grupą kontrolną oraz w przeprowadzonej później metaanalizie wykazano, że progesteron podawany dopochwowo może skutecznie zmniejszyć częstość występowania SPTB z powodu krótkiej szyjki macicy<sup>38-40</sup>. Podczas gdy zdaniem wielu specjalistów „zaniechanie wszelkich działań już nie wchodzi w grę”<sup>41</sup>, opinie członków Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów (*ang. American College of Obstetricians and Gynecologists*) oraz wyniki przeglądów systematycznych Cochrane’a potwierdzają obawy dotyczące zarówno możliwości zapewnienia jakości, jak i ryzyka niepotrzebnej interwencji w przypadku pojedynczej ciąży u kobiet bez SPTB w wywiadzie<sup>42,43</sup>. Niektórzy położnicy twierdzą, że uniwersalna strategia „screen and treat” (badaj i lecz) pozwala ograniczyć koszty<sup>41</sup>, ale w większości systemów ochrony zdrowia wdrożenie programu wysokiej jakości badań przesiewowych z uwzględnieniem badań USG wykonywanych w środkowym trymestrze ciąży w celu wykrycia skrócenia szyjki macicy może być nazbyt kosztowne<sup>42,43</sup>. Zasadnicze znaczenie ma położenie nacisku na zapewnienie jakości tego rodzaju programów. Nicolaides domagał się przeszkolenia osób wykonujących badania przezierności łańdź karkowego (*ang. nuchal translucency, NT*) i zewnętrznej kontroli jakości uzyskanych przez nie wyników<sup>44</sup>. Zatem to samo powinno dotyczyć pomiarów długości szyjki macicy w badaniach TVS, a jeszcze bardziej w przypadku planowania takich interwencji, jak założenie pessara.

Goya i wsp.<sup>29</sup> opublikowali pierwsze wielośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną dotyczące stosowania pessarów w nieselekcjonowanej grupie kobiet, u których wykonano przesiewowe USG przezpochwowe. Autorzy wykazali, że u kobiet z krótką szyjką macicy (< 25 mm) będących w 18.-22. tygodniu ciąży, założenie pessara wiązało się ze zmniejszeniem wskaźnika niepowodzeń i wydłużeniem czasu trwania ciąży w porównaniu z grupą kontrolną. W

tym badaniu 385 kobiet randomizowano do grupy, w której zastosowano pessar ( $n=192$ ), lub do grupy, w której zastosowano postępowanie wyczekujące ( $n=193$ ). Z udziału w badaniu wykluczono kobiety, u których stwierdzono poważne nieprawidłowe zmiany płodu, bolesne regularne skurcze macicy, czynne krwawienie z pochwy, pęknięcie błon płodowych, łożysko przodujące lub założony szew okrężny szyjki macicy albo stan po wcześniejszej konizacji szyjki macicy. W grupie stosującej pessar odnotowano mniej przypadków porodu przed 34. tygodniem ciąży (6% w porównaniu z 27%; ryzyko względne (RR), 0,24; 95% CI, 0,13–0,43), przed 37. tygodniem ciąży (22% w porównaniu z 59%; RR, 0,36; 95% CI, 0,27–0,49) oraz przed 28. tygodniem ciąży (2% w porównaniu z 8%; RR, 0,25; CI, 0,09–0,73), z istotną różnicą występowania przypadków złego stanu urodzeniowego noworodków.

W mniejszym badaniu z randomizacją i grupą kontrolną 108 kobiet z Azji w ciąży pojedynczej, u których w badaniu TVS wykonanym rutynowo w drugim trymestrze ciąży wykazano długość szyjki macicy  $<25$  mm, randomizowano do grupy stosującej pessar ( $n=53$ ) lub do grupy kontrolnej ( $n=55$ ). Z udziału w badaniu wykluczono kobiety, u których stwierdzono poważne nieprawidłowe zmiany płodu, rozszerzenie szyjki macicy, bolesne skurcze macicy lub PPRO oraz kobiety, u których obecnie lub w poprzedniej ciąży założono szew okrężny na szyjkę macicy albo w przeszłości rozpoznano niewydolność cieśniowo-szyjkową. Badacze starali się ukryć przed pacjentkami przydział do grupy leczonej symulując założenie pessarów u kobiet z grupy kontrolnej. Poród nastąpił średnio w 38,1. tygodniu ciąży w grupie stosującej pessar i 37,8. tygodniu ciąży w grupie, w której przyjęto postawę wyczekującą, przy czym nie odnotowano istotnych różnic częstości występowania porodów przed 28., 34. lub 37. tygodniem<sup>45</sup>.

Zakładając, że w przewidywalnej przyszłości badania szyjki macicy metodą ultrasonografii przezpochwowej u kobiet z grupy niskiego ryzyka wciąż będą wykonywane dość rzadko i raczej tylko w ramach badań klinicznych lub w krajach przeznaczających znaczące środki na ochronę zdrowia, krótka szyjka macicy jako jedyne wskazanie do założenia pessara (i/lub zastosowania progesteronu) będzie rozważana u stosunkowo niewielkiej liczby kobiet. Obecnie wydaje się, że w przypadku tych pacjentek można jedynie postępować w taki sam sposób jak u kobiet, u których badanie TVS i dalsze leczenie jest wskazane ze względu na przebytą operację szyjki macicy.

### *Ciąża pojedyncza u kobiet z SPTB w wywiadzie i ze skróconą szyjką macicy*

W tej grupie wydaje się właściwe wykonanie TVS możliwie najwcześniej, ponieważ takie same wartości odcięcia wiążą się z większym prawdopodobieństwem SPTB przed 20. tygodniem ciąży i w późniejszej fazie ciąży<sup>46</sup>. Posłużenie się centylami lub wskaźnikiem Z-score zamiast stałymi wartościami odcięcia umożliwi obserwację indywidualnego przebiegu przedwczesnego dojrzewania szyjki macicy<sup>47</sup>. Dotychczas jednak w żadnych badaniach z randomizacją i grupą kontrolną nie porównano efektów zastosowania pessara i założenia szwu okrężnego lub podania progesteronu. Alfirevic *i wsp.*<sup>48</sup> przeprowadzili retrospektywne porównanie trzech kohort kobiet, u których w przeszłości stwierdzono SPTB przed 34. tygodniem ciąży oraz u których z powodu krótkiej szyjki macicy zastosowano szew okrężny ( $n=142$ ), progesteron dopochwowo ( $n=59$ ) lub pessar ( $n=42$ ). Nie wykazano istotnych różnic między grupą leczoną progesteronem podawanym dopochwowo a grupą stosującą pessar w zakresie częstości występowania zgonów okołoporodowych, zachorowalności noworodków ani SPTB, poza wyższym odsetkiem przypadków SPTB przed 34. tygodniem ciąży. Stwierdzono, że w celu ustalenia optymalnego sposobu postępowania u tych kobiet konieczne jest porównanie w badaniach z randomizacją wspomnianych trzech metod leczenia lub ich skojarzenia<sup>49</sup>. Potencjalną zaletą pessara może być możliwość jego założenia w późniejszej fazie ciąży, kiedy nie zakłada się już szwów okrężnych, albo po nieudanym założeniu szwu okrężnego.

### *Ciąża bliźniacza*

W pilotażowym badaniu kliniczno-kontrolnym, w którym po raz pierwszy pessary zakładano kierując się wynikami badań TVS, stwierdzono, że mogą one przyczynić się do istotnego zmniejszenia ryzyka SPTB w ciąży bliźniaczej u kobiet z krótką szyjką macicy<sup>20</sup>. Dobrano dwadzieścia trzy kobiety z szyjką o długości  $<25$  mm zmierzoną przed 24. tygodniem ciąży, u których zastosowano postępowanie wyczekujące i 23 kobiety, którym założono pessar. Średni wiek ciążowy w momencie porodu wynosił 35+6 tygodni w grupie stosującej pessar i 33+2 tygodnie w grupie kontrolnej ( $P = 0,02$ ). Wyniki innego badania pilotażowego wskazywały na istotne zmniejszenie ryzyka SPTB w przypadku ciąży bliźniaczej z jednym workiem owodniowym u kobiet z krótką szyjką



macicy (< 25 mm), którym założono pessar po laseroterapii z powodu zespołu transfuzji międzyplodowej, przy czym poród następował średnio 4 tygodnie później niż w porównywalnych grupach w przeszłości<sup>50</sup>. Jednak liczebność obydwu grup była niewielka (n=8). W obu przytoczonych badaniach pilotażowych stwierdzono, że konieczne byłoby przeprowadzenie badań z randomizacją i grupą kontrolną w celu oceny skuteczności pessarów w ciąży bliźniaczej. Takie badania mają szczególne znaczenie z uwagi na to, że dotychczas nie zebrano solidnych dowodów potwierdzających korzystny wpływ stosowania kapronianu 17-hydroksyprogesteronu, progesteronu podawanego douchowo ani szwu okrężnego szyjki macicy na wydłużenie czasu trwania ciąży bliźniaczej; w rzeczywistości metody te mogą mieć nawet wpływ niekorzystny<sup>51-54</sup>.

Niedawno ukończono prowadzone w Holandii badanie z randomizacją i grupą kontrolną, w którym 403 kobiety w ciąży mnogiej z założonym pessarem porównano z 410 kobietami obserwowanymi w ramach postawy wyczekującej. W niewyselekcjonowanej grupie kobiet w ciąży bliźniaczej z dwoma workami owodniowymi profilaktyczne zastosowanie pessara nie spowodowało zmniejszenia ryzyka złego stanu płodu w okresie okołoporodowym. Jednak w przeprowadzonej w podgrupach analizie danych dotyczących kobiet z szyjką o długości poniżej 25. percentyla przed 20. tygodniem ciąży (38 mm), częstość występowania przypadków złego stanu płodu w okresie okołoporodowym wyniosła 12% (9/78) w grupie stosującej pessar i 29% (16/55) w grupie, w której pessara nie zastosowano (RR, 0,40; 95% CI, 0,19-0,83). Towarzystwo temu istotne zmniejszenie ryzyka porodu przed 32. tygodniem ciąży (14% w porównaniu z 29%; RR, 0,49; 95% CI, 0,24-0,97) oraz wskaźnika śmiertelności noworodków przed wypisem ze szpitala (2% w porównaniu z 15%; RR, 0,13; 95% CI, 0,03-0,60)<sup>55,56</sup>. Kontynuacją tego badania będzie prowadzone w Holandii badanie, w którym pessar zostanie założony u kobiet w ciąży bliźniaczej z szyjką macicy o długości <38 mm przed 20. tygodniem ciąży, a wyniki porównane będą z wynikami uzyskanymi w kohorcie kobiet obserwowanych wcześniej w ramach postawy wyczekującej (B.W. Mol *i wsp.*, inf. ustna).

#### *Pacjentki po rozległej chirurgicznej konizacji szyjki macicy*

Kobiety z tej grupy zwykle kierowane są do lekarza we wczesnej ciąży. Prawidłowa szyjka macicy składa się w około 30% z mięśni gładkich w ujściu wewnętrznym, ale

tylko w 6% w ujściu zewnętrznym<sup>57</sup>. W konsekwencji, podczas konizacji chirurgicznej usuwa się bogatą w kolagen część szyjki, powodując naruszenie jej spójności. Wykazano istotny związek między elektroresekcją szyjki macicy (LLEP) a ryzykiem SPTB w okresie późniejszym, chociaż w jednym badaniu nie stwierdzono znaczącego związku, gdy porównanie skorygowano pod względem potencjalnych czynników zakłócających z uwzględnieniem kohorty kobiet, u których wykonano biopsję w czasie kolposkopii po porodzie<sup>58</sup>. Aczkolwiek, istnieje prawdopodobieństwo zwiększenia ryzyka SPTB po głębokiej konizacji lub zabiegach wykonywanych wielokrotnie u pacjentek z grupy wysokiego ryzyka rozwoju raka inwazyjnego<sup>59</sup>.

Dotychczas wykazano, że zarówno założenie szwu okrężnego profilaktycznie, jak i w nagłych przypadkach, nie powoduje zmniejszenia ryzyka SPTB w tej grupie pacjentek<sup>60-62</sup>. Dlatego dobrym rozwiązaniem może być założenie pessara, ewentualnie w skojarzeniu z podaniem progesteronu douchowo, co stwierdzono w obserwacyjnym badaniu pilotażowym<sup>63</sup>, w którym u 12 kobiet z szyjką o długości 6-36 mm po wykonanej wcześniej co najmniej jednej chirurgicznej konizacji szyjki macicy, założono pessar i dodatkowo podano progesteron, jeśli długość szyjki wynosiła <15 mm. Wiek ciążowy w momencie porodu wyniósł średnio 37+6 (zakres 33-41) tygodni, a odstęp między założeniem pessara i porodem trwał średnio 181 (zakres 84-219) dni, albo 24+2 tygodnie.

#### **Jakie są przeciwwskazania?**

Do przeciwwskazań zalicza się obecność śmiertelnych wad płodu, podejrzenie zapalenia błon płodowych, wpuklanie się błon płodowych do pochwy oraz bolesne, regularne skurcze macicy. U kobiet z macicą dwuszyjkową dobór pessara stanowi problem. W przypadku kobiet w ciąży z łagodnym lub umiarkowanym ciężkim wypadaniem narządu rodowego pessar założony na szyjkę macicy może złagodzić dyskomfort i ból uciskowy; jednak u kobiet z rozpoznaniem ciężkim wypadaniem narządu rodowego w czasie ciąży istnieje niewielkie ryzyko wypadnięcia macicy przez otwór pessara. Według doświadczeń autora (B.A.), zdarzyło się to raz w okresie 20 lat; nie stwierdzono cech uwięźnięcia macicy, a pessar przecięto, usunięto i zastąpiono pessarem przeznaczonym do stosowania w przypadku wypadania sklepienia pochwy.

## **LECZENIE PACJENEK Z ZAŁOŻONYM PESSAREM**

### **Jakie informacje należy przekazać kobietom?**

Kobietom i usługodawcom świadczeń zdrowotnych należy przekazać informacje dotyczące aktualnych wyników badań oraz certyfikacji pessarów. Pessary Arabin zalegalizowano do stosowania w profilaktyce SPTB w państwach Unii Europejskiej (numer identyfikacyjny: MED/CERT0482 EN ISO13485, rozporządzenie Rady Europy 93/42/EWG w sprawie wyrobów medycznych), w krajach skandynawskich, w Rosji, Indonezji i Zjednoczonych Emiratach Arabskich. W pozostałych krajach lekarze powinni skierować stosowne zapytanie do Izby Lekarskiej w celu ustalenia, czy certyfikat Conformité Européenne (CE) jest uznawany lub czy należy poinformować pacjentki o zastosowaniu pozarejestrowanym, dopóki pessar nie zostanie zarejestrowany przez miejscowe władze.

Kobiety i ich opiekunów należy poinformować o możliwości wypływanego wydzieliny z pochwy i wyjaśnić im, że wynika to z przypadkowego uwolnienia płynu gromadzącego się za pessarem. Nie należy mylić tego objawu z PPRM ani zakażeniem szyjki macicy i nie ma powodu do rezygnacji ze stosowania pessara. Na ogół stosunki płciowe nie są przeciwwskazane, a częstość występowania tego zjawiska w badaniu z randomizacją i grupą kontrolną przeprowadzonym przez zespół Goya *i wsp.*<sup>29</sup> była podobna w grupie badanej i w grupie kontrolnej.

Po założeniu pessara zalecane jest potwierdzenie jego prawidłowego położenia w badaniu ginekologicznym i ultrasonograficznym. Ryzyko przemieszczenia pessara może zależeć od doświadczenia lekarza oraz jego biegłości w doborze i zakładaniu pessara. Może także różnić się w poszczególnych populacjach. W przypadku przemieszczenia pessara należy je założyć ponownie, co może ułatwić badanie z wziernikiem, albo wybrać inny rozmiar. Pessar powinien pozostać na miejscu mniej więcej do 37. tygodnia ciąży, o ile nie ma wskazań do jego usunięcia (patrz wyżej). Pacjentce należy zalecić, aby zgłosiła się do swojego lekarza, jeśli poczuje dyskomfort lub bolesne skurcze, gdy wystąpi krwawienie albo w razie podejrzenia PPRM. Po potwierdzeniu prawidłowego założenia pessara nie ma konieczności zgłaszania się regularnie na badania ginekologiczne zwykłe lub z wziernikiem ani na badania USG, chyba że ich wyniki mogłyby mieć wpływ na dalsze postępowanie.

### **Czy należy hospitalizować pacjentki z założonym pessarem?**

Zazwyczaj nie hospitalizuje się kobiet bez skurczów lub innych zaburzeń współistniejących, u których założenie pessara jest wskazane tylko z powodu skrócenia szyjki macicy, zwłaszcza gdy ich warunki domowe pozwalają na ograniczenie aktywności ruchowej w sprzyjających okolicznościach. Tak naprawdę, założenie pessara może dać pacjentkom dodatkową gwarancję i zachęcić je do pozostania w domu zamiast leżenia w szpitalu. W przypadku wczesnego skrócenia szyjki i/lub dodatkowych czynników ryzyka, takich jak obecność osadu w płynie owodniowym, nasilony efekt lejka, oddzielenie błon płodowych lub nawet pewnego stopnia rozszerzenie ujścia zewnętrznego, rozsądnie jest początkowo przyjąć pacjentkę do szpitala i śledzić rozwój objawów klinicznych oraz wygląd szyjki macicy w badaniach TVS według wskazówek opisanych w pracy Goya *i wsp.*<sup>21</sup>

### **Czy można stosować inne leki?**

Nie ma żadnych przeciwwskazań do stosowania dodatkowych leków, takich jak indometacyna, antybiotyki lub progesteron podawany dopochwowo. Decyzja dotycząca zastosowania jakichkolwiek leków przed, w trakcie i po założeniu pessara zależy od sytuacji klinicznej i opiera się raczej na niepotwierdzonych dowodach oraz obserwacjach klinicznych niż na wynikach badań prospektywnych.

U pacjentek w ciąży pojedynczej z SPTB w wywiadzie profilaktyczne podawanie kapronianu 17-hydroksyprogesteronu we wstrzyknięciach domięśniowych wiązało się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania SPTB. W Stanach Zjednoczonych zalecano założenie szwu okrężnego, jeśli u tych pacjentek wykazano później skrócenie szyjki macicy<sup>64</sup>. Zamiast tego można by było zastosować pessar, ale brak jest dobrych danych porównawczych.

U pacjentek w ciąży pojedynczej z krótką szyjką macicy pessar mogłoby stanowić leczenie pierwszego wyboru. W razie wykazania dalszego istotnego skrócenia szyjki w kontrolnych badaniach TVS można rozważyć dodatkowo podanie progesteronu dopochwowo. Podejście alternatywne polega na rozpoczęciu leczenia od podania progesteronu dopochwowo i ostatecznie założeniu pessara podczas badania kontrolnego lub nawet na zastosowaniu jednocześnie obydwu rozwiązań u pacjentek z szyjką macicy o długości <15 lub 20 mm.

U wybranych pacjentek ze skrajnie nasilonym objawem lejka i maksymalnie skróconym wewnętrznym

kanalem szyjki macicy, ale z wystarczającą ilością tkanki w zewnętrznej części szyjki, można podać indometacynę i ewentualnie progesteron dopochwowo w okresie 24–48 godzin przed założeniem pessara, a następnie ułożyć pacjentkę w pozycji Trendelenburga. Ma to zmniejszyć objętość płynu owodniowego, ucisk na ujście wewnętrzne oraz uwalnianie prostaglandyn przed założeniem pessara, a podany odstęp czasu umożliwia zastosowanie kortykosteroidów i wykluczenie możliwości przedwczesnego porodu lub szybkiego postępującego zapalenia błon płodowych.

### **IMPLIKACJE DLA BADAŃ PROWADZONYCH W PRZYSZŁOŚCI**

W przypadku wysokich nakładów na system ochrony zdrowia i łatwej dostępności przezpochwowych badań ultrasonograficznych szyjki macicy wskazania do stosowania pessarów powinny zależeć od długości szyjki. Jednak krótka szyjka macicy w środkowym trymestrze ciąży to tylko jeden z możliwych czynników<sup>65</sup>. Nowe technologie, takie jak elastografia ultrasonograficzna, mogą ułatwić ocenę uwodnienia tkanek, struktury kolagenu oraz elastyczności tkanek i przypuszczalnie staną się przydatnym w praktyce klinicznej narzędziem umożliwiającym wskazanie i monitorowanie określonych interwencji<sup>66,67</sup>. Dzięki temu możemy zyskać sposobność oceny potencjalnego wpływu pessarów na stabilizację włókien kolagenowych oraz macierzy pozakomórkowej. Nadal pozostaje do ustalenia, w jakim zakresie pochylenie lub uciśnięcie szyjki macicy zapobiega SPTB i czy u pacjentek z założonym pessarem zachowany jest śluz szyjkowy.

Przewidywanie zindywidualizowanego podejścia w przypadku podejmowania decyzji w sprawie możliwie najlepszego sposobu postępowania u pacjentek z nieprawidłową funkcją szyjki macicy leży raczej w sferze domysłów niż faktów. Nowe spostrzeżenia będące wynikiem badań dotyczących profilowania metabolicznego oraz poszukiwania matczynych i płodowych „genów kandydujących” związanych z SPTB i PPRM są ekscytujące<sup>33,68</sup>. Oczekujemy nadejścia czasów, w których postępujące zmiany długości szyjki macicy, obecność osadu w płynie owodniowym, współwystępujące objawy kliniczne i wyniki posiewów materiału pobranego w wymazach z pochwy, a także stężenie fibronektyny w wydzielinie z szyjki macicy oraz biomarkerów łożyskowych we krwi matki będą miały istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji, czy u danej pacjentki najwłaściwszym rozwiązaniem jest

założenie pessarów, podanie progesteronu, szew okrężny, czy jakaś inna nowatorska metoda leczenia.

Z drugiej strony, w krajach rozwijających się pilnie potrzebne są tanie i proste rozwiązania profilaktyczne, łatwe do zastosowania przez lekarzy publicznej służby zdrowia różnych specjalności. Na tym etapie pessary powinny być zakładane wyłącznie w ramach randomizowanych lub starannie zaplanowanych i monitorowanych badań populacyjnych. Jeśli badania TVS nie są dostępne, można rozważyć inne metody pomiaru długości szyjki macicy<sup>69,70</sup>.

Trudno jest stanowczo ustalić brak lub istnienie dowodów potwierdzających zasadność stosowania pessarów bez odpowiednio prowadzonych badań z randomizacją uwzględniających długoterminową obserwację kontrolną dzieci, których matki przed porodem stosowały profilaktykę z powodu SPTB. Z satysfakcją stwierdzamy, że środowisko naukowe przyjęło tę metodologię, włącznie z metaanalizą danych poszczególnych pacjentów<sup>71</sup>. Przed nami jednak daleka droga. Nie zbieramy tych samych danych demograficznych, nie definiujemy tak samo najważniejszych rezultatów klinicznych i z różnych powodów wciąż niechętnie udostępniamy dane z badań. Zazwyczaj brakuje funduszy na prowadzenie długoterminowej obserwacji, a nawet jeśli są, zastosowana metodologia różni się zbyt wiele w poszczególnych badaniach.

Wszyscy zgadzamy się, że najlepsze rozwiązania problemów klinicznych zapewni szeroko zakrojona współpraca międzynarodowa i coraz częściej podmioty finansujące badania zarówno z sektora publicznego, jak i przemysłowego, skłonne są nas słuchać. Czas pokaże, czy wszyscy możemy przemawiać jednym głosem.

### **PODZIĘKOWANIA**

Dziękujemy wszystkim, którzy podzielili się z nami swoimi doświadczeniami. Należą do nich zwłaszcza: Dick Bekedam, Elena Carreras, Maria Goya, Jacques Jani, Jesús Rodriguez Calvo i Ariel Zimmerman.

### **OŚWIADCZENIE W SPRAWIE SPRZECZNOŚCI INTERESÓW**

Pierwszy z autorów posiada udziały własnościowe w firmie projektującej, produkującej i zajmującej się dystrybucją pessarów Arabin. Jest to firma prywatna, której zyski przeznaczone są na wsparcie Fundacji Clara Angela. Drugi autor neguje sprzeczność interesów.

## REFERENCJE

1. Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, Kramer M, Culhane JF, Barros FC, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Goldenberg RL. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 119–123.
2. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 113–118.
3. Romero R, Mator M, Munoz H, Gomez R, Galasso M, Sherer DM. The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 414–429.
4. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–2172.
5. Bick D. Born too soon: The global issue of preterm birth. *Midwifery* 2012; 28: 341–342.
6. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151–2161.
7. Pott-Grinstein E, Newcomer JR. Gynecologists' patterns of prescribing pessaries. *J Reprod Med* 2001; 46: 205–208.
8. Culligan PJ. Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 852–860.
9. Cross R. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet* 1959; 274: 127.
10. Dharan VB, Ludmir J. Alternative treatment for a short cervix: the cervical pessary. *Semin Perinatol* 2009; 33: 338–342.
11. Vitsky M. Pessary treatment of the incompetent cervical os. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 732–733.
12. Vitsky M. The incompetent cervical os and the pessary. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 87: 144–147.
13. Oster S, Javert CT. Treatment of the incompetent cervix with the Hodge pessary. *Obstet Gynecol* 1966; 28: 206–208.
14. Jiratko K, Baran P, Zabransky F. [Useful treatment of imminent precocious delivery. Confrontation of the results gained by cerclage and by insertion of a pessary (author's transl)]. *Cesk Gynekol* 1976; 41: 184–186.
15. Seyffarth K. [Non-invasive cerclage using supportive pessaries for prevention and therapy of premature birth]. *Zentralbl Gynakol* 1978; 100: 1566–1570.
16. Gmoser G, Girardi F, Mayer HO, Hermann J, Haas J. [The support pessary—a therapeutic possibility in premature opening of the uterine cervix]. *Gynakol Rundsch* 1991; 31 (Suppl 2): 117–119.
17. Forster F, Doring R, Schwarzlos G. [Therapy of cervix insufficiency—cerclage or support pessary?]. *Zentralbl Gynakol* 1986; 108: 230–237.
18. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD007873.
19. Arabin H. Pessartherapie (Therapy with pessaries). In *Gynakologie*, Martius G (ed). Thieme: Stuttgart-New York, 1991, 263–276.
20. 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: 122–133.
21. Goya M, Pratcorona L, Higuera T, Perez-Hoyos S, Carreras E, Cabero L. Sonographic cervical length measurement in pregnant women with a cervical pessary. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 205–209.
22. Kubli F, Arabin B. Fruhgeburt (Preterm delivery). In *Praxis der Perinatalmedizin (Practice of Perinatal Medicine)*, Dudenhausen JW (ed). Thieme: Stuttgart-New York, 1982, 148–184.
23. Quaas L, Hillemanns HG, du Bois A, Schillinger H. [The Arabin cerclage pessary—an alternative to surgical cerclage]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1990; 50: 429–433.
24. Acharya G, Eschler B, Grønberg M, Hentemann M, Ottersen T, Maltau JM. Noninvasive cerclage for the management of cervical incompetence: a prospective study. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 283–287.

25. Sieroszewski P, Jasinski A, Perenc M, Banach R, Oszukowski P. The Arabin pessary for the treatment of threatened midtrimester miscarriage or premature labour and miscarriage: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 469–472.
26. Kimber-Trojnar Z, Patro-Malysza J, Leszczynska-Gorzela B, Marciniak B, Oleszczuk J. Pessary use for the treatment of cervical incompetence and prevention of preterm labour. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1493–1499.
27. Ting YH, Lao TT, Law LW, Hui SY, Chor CM, Lau TK, Leung TY. Arabin cerclage pessary in the management of cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 2693–2695.
28. Newcomer J. Pessaries for the treatment of incompetent cervix and premature delivery. *Obstet Gynecol Surv* 2000; 55: 443–448.
29. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodo C, Valle L, Romero A, Juan M, Rodriguez A, Munoz B, Santacruz B, Bello-Munoz JC, Llubra E, Higuera T, Cabero L, Carreras E. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1800–1806.
30. Cannie MM, Dobrescu O, Gucciardo L, Strizek B, Ziane S, Sakkas E, Schoonjans F, Divano L, Jani JC. Arabin cervical pessary in women at high risk of preterm birth: a magnetic resonance imaging observational follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 426–433.
31. Arabin B, Roos C, Kollen B, van Eyck J. Comparison of transvaginal sonography in recumbent and standing maternal positions to predict spontaneous preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 377–386.
32. Romero R, Chaiworapongsa T, Alpay Savasan Z, Xu Y, Hussein Y, Dong Z, Kusanovic JP, Kim CJ, Hassan SS. Damage-associated molecular patterns (DAMPs) in preterm labor with intact membranes and preterm PROM: a study of the alarmin HMGB1. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 1444–1455.
33. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR, Kusanovic JP, Hassan SS, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kim CJ, Erez O, Chaiworapongsa T, Pearce BD, Bartlett J, Salisbury BA, Anant MK, Vovis GF, Lee MS, Gomez R, Behnke E, Oyarzun E, Tromp G, Williams SM, Menon R. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 361.e1–30.
34. Becher N, Adams Waldorf K, Hein M, Uldbjerg N. The cervical mucus plug: structured review of the literature. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88: 502–513.
35. Lee DC, Hassan SS, Romero R, Tarca AL, Bhatti G, Gervasi MT, Caruso JA, Stemmer PM, Kim CJ, Hansen LK, Becher N, Uldbjerg N. Protein profiling underscores immunological functions of uterine cervical mucus plug in human pregnancy. *J Proteomics* 2011; 74: 817–828.
36. Ferguson JKW. A study of the motility of the intact uterus at term. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 73: 359–366.
37. Liem SM, van Pampus MG, Mol BW, Bekedam DJ. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol Int* 2013; 2013: 576723.
38. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469.
39. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, Vijayaraghavan J, Trivedi Y, Soma-Pillay P, Sambarey P, Dayal A, Potapov V, O'Brien J, Astakhov V, Yuzko O, Kinzler W, Dattel B, Sehdev H, Mazheika L, Manchulenko D, Gervasi MT, Sullivan L, Conde-Agudelo A, Phillips JA, Creasy GW. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18–31.
40. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, Creasy GW, Klein K, Rode L, Soma-Pillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 124.e121–119.
41. Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and

- is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 1–9.
42. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 964–973.
  43. Berghella V, Baxter JHK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD007235.
  44. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45–67.
  45. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol* 2013; 30: 283–288.
  46. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 305–322.
  47. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 459–464.
  48. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 146–151.
  49. Makrydimas G. Re: Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 130.
  50. Carreras E, Arevalo S, Bello-Munoz JC, Goya M, Rodo C, Sanchez-Duran MA, Peiro JL, Cabero L. Arabin cervical pessary to prevent preterm birth in severe twin-to-twin transfusion syndrome treated by laser surgery. *Prenat Diagn* 2012; 32: 1181–1185.
  51. Caritis SN, Simhan HN, Zhao Y, Rouse DJ, Peaceman AM, Sciscione A, Spong CY, Varner MW, Malone FD, Iams JD, Mercer BM, Thorp JM, Jr, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin SM, Harper M. Relationship between 17-hydroxyprogesterone caproate concentrations and gestational age at delivery in twin gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 396.e391–398.
  52. Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JG, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 2034–2040.
  53. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181–189.
  54. Rode L, Klein K, Nicolaides KH, Krampfl-Bettelheim E, Tabor A. Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 272–280.
  55. Liem S, Schuit E, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot J, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, Molkenboer J, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers H, Sikkema M, Sporcken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D for the ProTWIN study group. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth (ProTWIN): a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208 (Suppl).
  56. Liem S, Schuit E, Hegeman M, Bais J, de Boer K, Bloemenkamp K, Brons J, Duvekot H, Bijvank BN, Franssen M, Gaugler I, de Graaf I, Oudijk M, Papatsonis D, Pernet P, Porath M, Scheepers L, Sikkema M, Sporcken J, Visser H, van Wijngaarden W, Woiski M, van Pampus M, Mol BW, Bekedam D. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013. DOI 10.1016/S0140-6736(13)61408-7.

57. Danforth DN. The distribution and functional activity of the cervical musculature. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 68: 1261–1271.
58. Castanon A, Brocklehurst P, Evans H, Peebles D, Singh N, Walker P, Patnick J, Sasieni P. Risk of preterm birth after treatment for cervical intraepithelial neoplasia among women attending colposcopy in England: retrospective-prospective cohort study. *BMJ* 2012; 345: e5174.
59. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011; 118: 1031–1041.
60. Fox NS, Gelber SE, Kalish RB, Chasen ST. History-indicated cerclage: practice patterns of maternal-fetal medicine specialists in the USA. *J Perinat Med* 2008; 36: 513–517.
61. Lee SM, Jun JK. Prediction and prevention of preterm birth after cervical conization. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 207–208.
62. Nam KH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol* 2010; 21: 225–229.
63. Kyvernitakis I, Arabin B. (P299) Early treatment of cervical shortening after conization. Is there a place for the Arabin pessary and abdominal cerclage? COGI congress, Lisbon 2012. <http://www.congressmed.com/cogilisbon/program/e-posters.html>.
64. Society of Maternal Fetal Medicine assisted by Vinceco Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376–386.
65. Feltovich H, Hall TJ, Berghella V. Beyond cervical length: emerging technologies for assessing the pregnant cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: 345–354.
66. Feltovich H, Hall TJ. Quantitative imaging of the cervix: setting the bar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 121–128.
67. Hernandez-Andrade E, Hassan SS, Ahn H, Korzeniewski SJ, Yeo L, Chaiworapongsa T, Romero R. Evaluation of cervical stiffness during pregnancy using semiquantitative ultrasound elastography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 152–161.
68. Romero R, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Gomez R, Nien JK, Yoon BH, Mazor M, Luo J, Banks D, Ryals J, Beecher C. Metabolomics in premature labor: a novel approach to identify patients at risk for preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1344–1359.
69. Burwick RM, Zork NM, Lee GT, Ross MG, Kjos SL. Cervilenz assessment of cervical length compared to fetal fibronectin in the prediction of preterm delivery in women with threatened preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 127–131.
70. Burwick RM, Lee GT, Benedict JL, Ross MG, Kjos SL. Blinded comparison of cervical portio length measurements by digital examination vs Cervilenz. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: e37–39.
71. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaidis KH, Chaiworapongsa T, O'Brien JM, Cetingoz E, da Fonseca E, Creasy G, SomaPillay P, Fusey S, Cam C, Alfirevic Z, Hassan SS. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 42.e1–18.