



# Nederlandse samenvatting

**Hoofdstuk 1** geeft een overzicht en beschrijving van de doelstellingen van dit proefschrift.

**Hoofdstuk 2** geeft een overzicht van de literatuur met betrekking tot de voorspelling van vroeggeboorte. Literatuur over dit onderwerp werd beoordeeld om de mogelijke impact van individuele risico-indicatoren op de voorspelling van vroeggeboorte te onderzoeken. Het beoordelen van de relevante literatuur gaf een aantal belangrijke inzichten over de classificatie van de verschillende risico-indicatoren. Allereerst kan er bijvoorbeeld onderscheid gemaakt worden tussen beïnvloedbare en niet-beïnvloedbare risico-indicatoren. Daarnaast kan risico op vroeggeboorte worden gezien als een continue overgang van de ene toestand naar de andere. Een verkorting van de baarmoederhals en de aanwezigheid van foetaal fibronectine bijvoorbeeld bleken voorspellend te zijn voor vroeggeboorte. Echter deze indicatoren, momenteel gezien als risico-indicator, kunnen in feite de eerste symptomen van vroeggeboorte zijn.

**Hoofdstuk 3** beschrijft het protocol van de Triple P *screening* studie en het gerandomiseerd onderzoek, de *trial*. In de Westerse wereld is vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van perinatale sterfte. Het is bekend dat meting van de baarmoederhals bij 20-24 weken een verhoogd risico op vroeggeboorte identificeert. Progesteron ter voorkoming van vroeggeboorte wordt, op basis van het huidige beleid, alleen toegepast bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis. Echter, de grote meerderheid van de spontane vroeggeboortes komt voor bij vrouwen die nog niet eerder zijn bevallen. Het effect van progesteron is niet onderzocht in deze groep. Gezien het ontbreken van klinisch bewijs voor deze toepassing, werd een studie opgezet om de effecten van een screen- en behandelprogramma te onderzoeken voor zwangeren in Nederland met in aanvang een laag risico voor vroeggeboorte.

**Hoofdstuk 4** beschrijft de observationele cohort studie, de Triple P *screening* studie. De baarmoederhals werd bij een zwangerschapsduur van 16<sup>+0</sup>-21<sup>+6</sup> transvaginaal gemeten bij vrouwen met een laag risico op vroeggeboorte. De voorspellende waarde van meting van de lengte van de baarmoederhals werd geanalyseerd in relatie tot het risico op vroeggeboorte. Dit werd gedaan bij vrouwen zonder voorgeschiedenis van vroeggeboorte. De metingen van 11.943 vrouwen, werden geanalyseerd. Van deze vrouwen bevielen er 666 (5,6%) te vroeg

(<37 weken) waarvan (3,9% spontaan en 1,7% medisch geïndiceerd). De gemiddelde baarmoederhalslengte was 44,1 mm (SD 7.8 mm). Wanneer een afkapwaarde voor de baarmoederhalslengte van 30 mm zou worden aangehouden, zou 6,0% van alle vrouwen met een spontane vroeggeboorte zijn geïdentificeerd. Het aantal vrouwen dat gescreend moet worden om één geval van vroeggeboorte te voorkomen bedraagt 618 voor vrouwen die nog niet eerder waren bevallen en 1417 die al een keer bevallen waren (uitgaande van een behandel effect van de interventie van 40% en een afkapwaarde van 30 mm voor de baarmoederhalslengte). De voorspellende waarde van baarmoederhalslengte meting voor het krijgen van een vroeggeboorte lijkt beperkt te zijn, echter het risico op een vroeggeboorte is omgekeerd evenredig aan de lengte van de baarmoederhals.

**Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een onderzoek naar de incidentie van spontane vroeggeboorte in eenlingzwangerschappen per zorgniveau (eerste- of tweede/derde lijn). De gezondheidsuitkomsten van de pasgeborenen werden vergeleken per zorgniveau op het moment van start van de dreigende vroeggeboorte en op moment van de bevalling. Het Nederlandse verloskundige systeem is anders opgezet dan in de meeste andere Westerse landen. Er is een onderscheid gemaakt in begeleiding van de zorg (eerste-, tweede-, derdelijns zorg) op grond van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren op medisch en/of verloskundig gebied. Hoewel een (dreigende) vroeggeboorte op zichzelf een indicatie is voor verwijzing naar de tweede/derde lijn, vindt een vroeggeboorte soms plaats in de eerste lijn. We vergeleken drie categorieën: (1) Zowel start als einde van de vroeggeboorte in de eerste lijn (2) De eerste tekenen van een dreigende vroeggeboorte in de eerste lijn, maar geboorte van het kind (na verwijzing in enig stadium van de bevalling) in de tweede/derde lijn en (3) Zowel begin van de vroeggeboorte als de geboorte van het kind in de tweede/derde lijn. Van alle vrouwen die spontaan te vroeg zijn bevallen, startte 42,2% in de eerste lijn en 7,9% van deze bevallingen eindigde ook in de eerste lijn. Van alle kinderen die te vroeg zijn geboren in de eerste lijn, werd 85% geboren bij een zwangerschapsduur van  $34^{+0}$ - $36^{+6}$  weken, en bijna 60% bij een zwangerschapsduur tussen  $36^{+0}$  en  $36^{+6}$  weken. De kans op een slechtere gezondheidsuitkomst van de pasgeborene na spontane vroeggeboorte, was het laagst voor vrouwen bij wie de start van de baring plaatsvond in de eerste lijn, maar die nog voor de geboorte van het kind werden verwezen naar het ziekenhuis (tweede/derde lijn). De kans op sterfte rond de geboorte en /of een lage Apgar-score na 5 minuten waren significant

verhoogd bij de bevallingen die plaatsvonden in de eerste lijn in vergelijking met de uitkomsten van de vroeggeboortes waarbij zowel de start van de baring als de bevalling zelf plaats vonden in de tweede lijn.

**Hoofdstuk 6** beschrijft onderzoek naar het effect van een e-learning module (CLEM) op de kwaliteit van metingen van de lengte van de baarmoederhals. Echo beelden van baarmoederhals metingen van CLEM deelnemers werden vergeleken met de beelden van echoscopisten die niet aan de CLEM hadden deelgenomen, de controlegroep. Kwaliteit van de echo beelden werd beoordeeld door middel van een scorekaart (CIS). Deze scorekaart bestond uit zes items waaraan een meting moest voldoen. De score van de CLEM deelnemers ( $n = 61$ ) was significant hoger dan de score van de controlegroep ( $n = 23$ , 164,9 vs. 155,6 punten  $p = 0,03$ ). Voor het in beeld brengen van het ostium internum en de correcte plaatsing van de calipers ter hoogte van het ostium internum en externum bleken de scores significant hoger voor CLEM deelnemers in vergelijking met de controlegroep ( $p = 0,001$  en  $p < 0,001$ ). Gebruik van de e-learning module geeft mogelijk verbetering van kwaliteit van baarmoederhalsmetingen.

**Hoofdstuk 7** beschrijft het onderzoek naar de invloed van een vooraf gedefinieerde afkapwaarde van de baarmoederhalslengte. De gemiddelde baarmoederhalslengte die werd gevonden na screening van 20.234 vrouwen was 44,2 mm. Dit gemiddelde is aanzienlijk hoger dan eerder werd beschreven in de literatuur over dit onderwerp. Er werd een 'dip' waargenomen rond de afkapwaarde van 30 mm, resulterend in een verminderd aantal korte baarmoederhalslengtes. De verdeling van baarmoederhalslengte bleek af te wijken van een normale verdeling. Dit was niet alleen het geval voor de verdeling van het hele cohort maar ook voor de verdeling van metingen per individueel centrum. Ook voor de verschillende zorg echelons (1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> lijn) bleken de baarmoederhalslengte niet normaal verdeeld resulterend in een verminderd aantal korte baarmoederhalslengtes. Omdat de meting van de baarmoederhals niet geblindeerd uitgevoerd kan worden, zou er sprake kunnen zijn van een psychologisch effect van de beoordelaar die de meting verricht. Deze gegevens laten zien dat het definiëren van een afkapwaarde effect heeft op de uitkomst. In vervolg onderzoek is het van belang rekening te houden met dit effect.

**Hoofdstuk 8** beschrijft het onderzoek naar de invloed van kenmerken van de zwangere vrouwen zoals lengte, gewicht, leeftijd, etniciteit en aantal eerdere bevallingen op de lengte van de baarmoederhals. Het doel was om te onderzoeken of de modellen die gebruikt worden om het risico op vroeggeboorte te voorspellen aangepast zouden moeten worden aan patiënt specifieke kenmerken. Tijdens de Triple P studie vonden we een aanzienlijk lager percentage korte baarmoederhals lengtes en een hogere gemiddelde lengte van de baarmoederhals in vergelijking met bevindingen uit andere studies. Nederlandse vrouwen zijn in het algemeen langer dan vrouwen van niet-Europese afkomst en de Nederlandse bevolking is een van de langste in Europa. Deze gegevens waren aanleiding voor de vraag of er een verband is tussen kenmerken van de zwangere vrouw en de lengte van de baarmoederhals. Er werd een relatie gevonden tussen de en BMI, leeftijd van de zwangere, etniciteit en aantal doorgemaakte bevallingen. CL neemt toe met maternale BMI (adj R<sup>2</sup> 0,004, p <0,001) en met een lagere leeftijd van de moeder (adj R<sup>2</sup> 0,01, p <0,0001). Europese blanke vrouwen hadden een langere gemiddelde CL (45,0 mm) dan vrouwen uit andere etnische groepen. Nullipara bleken een kortere gemiddelde CL hebben dan multipara (gemiddelde CL 43,5 mm versus 45,3mm respectievelijk (adj R<sup>2</sup> 0,012, p-waarde <0,0001). Er werd echter geen associatie gevonden tussen de lengte van de zwangere en de lengte van de baarmoederhals. Het is dus niet nodig om de risico berekening op vroeggeboorte op grond van de lengte van de baarmoederhals aan te passen aan de lengte van de zwangere.

**Hoofdstuk 9** beschrijft het onderzoek naar de associatie tussen de lengte van de baarmoederhals gemeten in de tweede helft van de zwangerschap bij vrouwen die nog niet eerder zijn bevallen en de kans om 'over tijd' te bevallen alsmede de kans dat de bevalling wordt beëindigd middels een keizersnede. Een zwangerschap wordt door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) gedefinieerd als zijnde 'over tijd' als de geboorte nog niet heeft plaatsgevonden na een zwangerschapsduur van 42 weken. Na deze periode neemt de kans op complicaties tijdens de bevalling voor de moeder toe. Bovendien hebben baby's die geboren worden na een zwangerschapsduur van 42 weken een verhoogd risico op sterfte rond de geboorte en meer kans op een slechtere gezondheidsuitkomst. Voor dit onderzoek werd de baarmoederhalslengte van 5321 vrouwen gebruikt. De baarmoederhals metingen werden verdeeld in kwartielen en de kans om 'over tijd' te bevallen alsmede de kans op een keizersnede tijdens de bevalling werden vergeleken tussen deze kwartielen. Daarbij is de eerste (laagste) kwartiel als referentie gebruikt. We hebben

de uitkomsten gecorrigeerd voor inleiding van de baring, leeftijd en etniciteit van de zwangere, ligging van de baby (hoofdligging versus anders), reeds bestaande hoge bloeddruk en zwangerschapsduur op het moment van de bevalling. Vrouwen met baarmoederhalslengte in het 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> kwartiel hadden meer kans om te bevallen bij een zwangerschapsduur van 42<sup>+0</sup>-42<sup>+6</sup>. Het percentage bevallingen dat eindigde in een keizersnede steeg van 9,4% in het 1<sup>e</sup> tot 14,9% in het 4<sup>e</sup> kwartiel. Deze stijging was alleen aanwezig als een keizersnede geïndiceerd was op grond van een niet vorderende baring en niet op fetale nood. De uitkomsten van dit onderzoek kunnen van belang zijn in de voorlichting vrouwen over het beleid als de zwangerschap 'over tijd' dreigt te raken alsmede wanneer overwogen wordt de baring in te leiden in het geval van complicaties tijdens de zwangerschap.

**Hoofdstuk 10** beschrijft de resultaten van een onderzoek naar het effect van progesteron op het voorkomen van vroeggeboorte. Het doel van de studie was om het effect van vaginale progesteron bij vrouwen met een korte baarmoederhalslengte te onderzoeken. Vrouwen met een baarmoederhalslengte kleiner of gelijk aan 30 mm werden gerandomiseerd voor vaginaal progesteron of placebo gebruik. Driehonderdenvijfenzeventig vrouwen (1,8%) hadden een baarmoederhalslengte van 30 mm of minder. In twee gevallen (5,0%) in de progesteron groep en in 4 (11%) in de controlegroep was sprake van een slechtere gezondheidsuitkomst voor de pasgeborene. Het gebruik van progesteron resulteerde in een statistisch niet significante vermindering van vroeggeboorte <32 weken (2,0% vs. 8,0%), en <34 weken (7,0% vs. 10%), er was geen vermindering van vroeggeboorte <37 weken (15% vs. 13%). Bij vrouwen in een laag risicopopulatie met een korte baarmoederhals werd geen statistisch significant effect van progesteron aangetoond voor het verminderen van het aantal vroeggeboortes of het verbeteren van de gezondheidsuitkomst van de pasgeborene.

**Hoofdstuk 11** beschrijft de resultaten van een 'discrete choice experiment' een keuze experiment waarbij met behulp van vragenlijsten de voorkeuren van de deelnemers worden getoetst in een bepaalde context. De voorkeur van zwangere vrouwen werd onderzocht met betrekking tot het meten van de baarmoederhals en behandeling met progesteron in relatie tot de preventie van vroeggeboorte. Onder zwangere vrouwen die ingelicht waren over de mogelijkheid om deel te nemen aan de screening op vroeggeboorte, zijn vragenlijsten uitgedeeld. Elke vragenlijst bestond uit een set van keuze opties in relatie tot het risico op en de gevolgen van

vroeggeboorte en mogelijke behandelingsopties ter vermindering van dit risico of de gevolgen daarvan voor de pasgeborene. De keuze opties hadden betrekking op het meten van de baarmoederhals door middel van echo-onderzoek, toediening van progesteron ter vermindering van de kans op vroeggeboorte, afgezet tegen gezondheidsuitkomsten voor het pasgeboren kind. De deelnemende vrouwen hadden een voorkeur voor zo min mogelijk interventies en de geringste bijwerkingen, maar waren bereid andere keuzes te maken als dit het risico op een slechtere gezondheidsuitkomst voor hun kind verminderde. Vrouwen waren bereid een de baarmoederhals te laten meten door middel van een vaginale echo in ruil voor een vermindering van de lange termijn complicaties van vroeggeboorte met 6,5%. De resultaten van dit onderzoek kunnen gebruikt worden om de voorlichting over de preventie van vroeggeboorte aan zwangere vrouwen te verbeteren met als doel de deelname aan screenings- en behandelingsprogramma's ter preventie van vroeggeboortes te vergroten.

**Hoofdstuk 12** bespreekt de bevindingen van dit proefschrift.