
Regionaal Protocol

Preventie spontane vroeggeboorte

Achtergrond

Vroeggeboorte is gedefinieerd als geboorte <37 weken (1). In Nederland bevalt 7,7% van de zwangeren <37 weken, wat neerkomt op ongeveer 13.000 kinderen per jaar. Ongeveer 1,4% bevalt <32 weken (2). Wereldwijd gezien varieert de incidentie tussen de 5 en 18% (3). Prematuriteit is de belangrijkste oorzaak van perinatale en neonatale mortaliteit en morbiditeit (1).

Etiologie

In ongeveer 2/3 van de vroeggeboortes is er sprake van een spontane vroeggeboorte. In de overige gevallen is er sprake van iatrogene vroeggeboorte, bijvoorbeeld vanwege pre-eclampsie of foetale groeivertraging (1). Spontane vroeggeboorte is een multifactoriële aandoening, gerelateerd aan afwijkingen van de baarmoeder/cervix (DES expositie, cervixinsufficiëntie, uterus anomalieën, (pre-) maligne afwijkingen van de cervix, behandelingen van de cervix), sterke uitzetting van de baarmoeder (polyhydramnion, meerling), infecties (bacteriële vaginose, prematuur breken van de vliezen), (multi-) congenitale afwijkingen van de foetus en mogelijk metabole of genetische afwijkingen (4). Een vroeggeboorte in de anamnese is de belangrijkste risicofactor. Tevens geven factoren als roken (5,6), laag of juist hoog BMI (7), lage SES, sociale problematiek (8), kort zwangerschapsinterval en curettage een verhoogd risico (9).

Kans op (herhaalde) vroeggeboorte

- Algemeen populatie risico: 7% < 37 weken (waarvan spontane vroeggeboorte 5%)
- Vorige partus a terme: 2%
- Vorige partus 34-37wk: 12.8% < 37 weken
- Vorige partus < 34wk: 27% < 37 weken, 8.1% < 34 weken

In het algemeen geldt hoe eerder de initiële vroeggeboorte, hoe hoger de kans op herhaalde vroeggeboorte¹⁰.

Aanbevelingen

Zwangeren met immature partus / vroeggeboorte <34 weken i.a.:

- Controles 2^e lijn / poli vroeggeboorte.
- Advies gebruik vaginaal progesteron vanaf 14-16 wk dagelijks tot 36wk 1x dd 200 mg.
- Bij indicatie cerclage probeer (indien gewenst) PNS af te ronden voorafgaand aan de plaatsing van de cerclage
- Indien geen indicatie voor cerclage: vervolg de cervixlengte bij AD 16-18-20-22-24 weken, hierna cervixlengtemeting alleen op indicatie (bij klachten).
- Indien cervixlengte < 25 mm adviseer cerclage
- Geen standaard screening bacteriële vaginose
- Bespreek gebruik van Omega-3 vetzuur suppletie (250 tot 450 miligram DHA) indien intake van minder dan twee keer per week vette vis
- Bespreek lifestyle adviezen zoals onder beschreven

Zwangeren met vroeggeboorte 34-37 weken i.a.:

- Consult 2^e lijn voor bespreken van het gebruik van vaginaal progesteron vanaf 14-16wk dagelijks tot 36 wk (zie 'Rationale'), verdere controles 1^e lijn
- Eenmalige cervixlengte meting bij 20wk
 - Indien < 25 mm en nog geen progesteron: adviseer vaginaal progesteron
 - Indien < 25 mm en reeds progesteron gebruik overweeg cerclage (uitkomsten PC studie afwachten voor behandeling met pessarium als alternatief)
- Geen standaard screening bacteriële vaginose
- Bespreek gebruik van Omega-3 vetzuur suppletie (250 tot 450 miligram DHA) indien intake van minder dan twee keer per week vette vis
- Bespreek lifestyle adviezen zoals onder beschreven

Vrouwen met uterusanomalie of lisexcisie/conisatie i.a.:

- Eenmalige lisexcisie: controles 1^e lijn + cervixlengtemeting 20w.
- Conisatie i.a. of herhaalde lisexcisie i.a.: controles 2^e lijn.
 - Indien cx lengtemetingen >25 mm: expectatief beleid, bij geen verdere risicofactoren: retour 1^e lijn en/of combiconroles.

Cervixlengte meting bij SEO in 1^e lijn (kan in de toekomst mogelijk bij de Poort; tot die tijd consult 2^e lijn).

- Indien ≤25 mm bij cervixlengte meting: overname 2^e lijn en counselen voor progesteron.
- Indien cliënt na een lisexcisie a terme bevallen is heeft zij bij een volgende zwangerschap niet opnieuw indicatie voor een cervixlengte meting bij 20 weken.

Rationale Progesteron

Vaginaal progesteron geeft bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis een significante reductie in recidief vroeggeboorte en een significante verbetering van perinatale sterfte¹¹

- Partus < 37 weken: RR 0,62 (95% CI 0,48 – 0,80), NNT 8.4
- Partus < 34 weken: RR 0,55 (95% CI 0,38 – 0,79), NNT 11.4
- Perinatale sterfte: RR 0,54 (95% CI 0,32 – 0,92), NNT 24.5

Deze getallen gelden voor de gehele groep (dus vrouwen met premature partus < 37 weken). Voor de counseling speelt het a priori risico hierbij dus een rol. Vrouwen met een vroeggeboorte < 34 weken hebben een groter herhalingsrisico en daarom valt er ook een groter effect van progesteron te verwachten. Echter ook vrouwen met een partus tussen 34-37 weken in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op een premature partus en om deze reden dient het ook met hen besproken te worden.

Bij vrouwen met een bewezen uterus anomalie is er geen evidence dat standaard voorschrijven van progesteron de perinatale uitkomsten verbeterd. Om die reden wordt progesteron voorgeschreven zoals bij vrouwen zonder uterusanomalie (dus i.g.v. eerdere vroeggeboorte of bij een korte cervix).

Voorheen werd intramusculair progesteron voorgeschreven als eerste keuze toedieningsvorm i.h.k.v. preventie vroeggeboorte (Proluton; 17 α -hydroxyprogesterone caproate). Na publicatie van een systematic review en meta-analyse heeft vaginaal progesteron nu de voorkeur¹². Wanneer de zwangere (vanuit ervaring) voorkeur heeft voor Proluton, bespreek de beperkte beschikbaarheid hiervan in Nederland.

Vaginaal progesteron kan fluorklachten, vaginale irritatie en misselijkheid geven als bijwerking. Bij intramusculair progesteron wordt met name misselijkheid, slaapproblematiek en pijn ter plaatse van injectie genoemd.

Lifestyle en voeding

Interval

Adviseer een zwangerschapsinterval van tenminste 6 maanden aan te houden om de kans op herhaalde vroeggeboorte (<37 weken en <32 weken) te reduceren. Het optimale zwangerschapsinterval ligt waarschijnlijk >18 maanden. Individualiseer het advies en neem o.a. maternale leeftijd hierin mee (NVOG richtlijn¹⁸).

Omega-3 vetzuur suppletie

Omega-3 vetzuren kunnen bijdragen aan het verminderen van de inflammatoire respons en oxidatieve stress. Dit heeft mogelijk een gunstig effect op het voorkomen van spontane vroeggeboorte. Omega-3 vetzuren zitten met name in vette vissoorten, welke door zwangeren weinig worden geconsumeerd. Om voldoende omega-3 vetzuren binnen te krijgen moet je tenminste tweemaal per week vette vis eten.

In de meta-analyse van de NVOG richtlijn preventie vroeggeboorte, waarin de Cochrane review en twee RCT's zijn meegenomen, werd een significante reductie gezien in vroeggeboorte < 34 weken (1.3% vs 2.1%; RR 0.60; 95% CI 0.38 - 0.95).¹⁸ In vroeggeboorte < 37 weken werd een niet significante reductie gezien (6.0% vs 7.7%; RR 0.87; 95% CI 0.76-1.00). In de slechte neonatale uitkomsten werd geen significante reductie gezien, echter hiervoor waren de aantallen waarschijnlijk niet groot genoeg en dit werd ook niet in alle studies gerapporteerd.

Het advies is om uit te vragen of een zwangere tweemaal per week vette vis eet. Voor vrouwen die dit niet kunnen of willen eten kan een supplement met Omega-3 visvetzuren met 250 tot 450 miligram DHA worden geadviseerd. Dit is vrij verkrijgbaar bij iedere drogist, ook in veganistische varianten. (NVOG richtlijn¹⁸)

Roken

Roken tijdens de zwangerschap is een bekende risicofactor voor vroeggeboorte. Het hoogste risico op vroeggeboorte betrof vrouwen die rookten tijdens de zwangerschap (OR 3,21; 95% BI 1,42-7,23) in vergelijking met vrouwen die gestopt waren met roken tijdens de zwangerschap en niet-rokende vrouwen.¹⁹ Een meta-analyse toonde een aanzienlijke daling van het aantal premature geboorten sinds de rookvrije wetgeving (-10.4%; 95% CI -18.8 % - 2.0 %).²⁰ Adviseer zwangere vrouwen te stoppen met roken. Vraag tijdens de intake toestemming voor aanmelding voor programma "Rookvrije start". Zie ook [Rookvrije Ouders - hulp bij stoppen met roken - Ik stop nu](#)

Lage BMI (< 17 kg/m²) of hoge BMI (> 35 kg/m²)

Vrouwen met een extreme lage of hoge BMI hebben een verhoogd risico op vroeggeboorte. Vrouwen met een extreme lage BMI (< 17 kg/m²) hebben een significant verhoogd risico op een spontane vroeggeboorte (OR 2.4; 95% CI 1.4-4.2)²¹. Vrouwen met obesitas hebben een significant verhoogd risico op extreme vroeggeboorte. (obesitas klasse I: RR 1.88, 95% CI 1.3-2.71; obesitas klasse II/III: RR 1.99, 95% CI 1.32-3.01). Vrouwen met obesitas die minimaal 30-60 minuten per dag sporten, 3-7 maal per week hebben een significante reductie in aantal vroeggeboortes < 37 weken (RR 0.62, 95% CI 0.41-0.95).

Parodontitis

Parodontitis is geassocieerd met spontane vroeggeboorte.²² Kleine wondinfecties, zoals bij parodontitis kunnen leiden tot spontane vroeggeboorte door hematogene verspreiding van pathogenen, inflammatoire cytokines en organismen. Er is echter geen evidence dat routinematige behandeling de zwangerschapsuitkomsten verbetert, daarom kunnen er geen duidelijke adviezen gegeven worden.

Bronnen

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
2. Perinatale Registratie Nederland, Grote Lijnen 1999-2012. 2014
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB et al. 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 Jun 9;379(9832):2162-72.
4. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760-5
5. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *Bmj*. 2009;338:b1081.
6. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9928):1549-1560.
7. Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(5):428.e421-429.
8. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *Jama*. 2006;295(15):1809-1823.
9. LK Smith, ES Draper, BN Manktelow, JS Dorling, DJ Field. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92 (2007), pp. F11–F14.
10. B.M. Kazemier, P.E. Buijs, L. Mignini, J. Limpens, C.J. de Groot, B.W. Mol, et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG*, 121 (2014), pp. 1197-1208
11. Richtlijndatabase “Progesteron voor het voorkomen van vroeggeboorte” meta-analyse
12. Saccone G, Khalifeh A, Elimian A et al. Vaginal progesterone vs intramuscular 17 α -hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent spontaneous preterm birth in singleton gestations: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):315-321.
13. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD008991.
14. Berghella V, Ciardulli A, Rust OA, To M, Otsuki K, Althuisius S, Nicolaides KH, Roman A, Saccone G. Cerclage for sonographic short cervix in singleton gestations without prior spontaneous preterm birth: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Nov;50(5):569-577.
15. Gulersen M, Bornstein E, Domney A, Blitz MJ, Rafael TJ, Li X, Krantz D, Rochelson B. Cerclage in singleton gestations with an extremely short cervix (≤ 10 mm) and no history of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021 Sep;3(5):100430.
16. Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;189(1):139-47.
17. Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;
18. Richtlijn preventie spontane vroeggeboorte. Modules “Zwangerschapsinterval” en “Omega-3 suppletie”.
19. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *Bmj*. 2009;338:b1081
20. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smokefree legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383(9928):1549-1560
21. Lynch AM, Hart JE, Agwu OC, Fisher BM, West NA, Gibbs RS. Association of extremes of prepregnancy BMI with the clinical presentations of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(5):428.e421-429.
22. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The Lancet*. 371(9607):164-175
23. Bentivegna, E., Maulard, A., Pautier, P., Chargari, C., Gouy, S., & Morice, P. (2016). Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertility and sterility*, 106(5), 1195–1211.e5.

24. Alvarez RM, Biliatis I, Rockall A, Papadakou E, Sohaib SA, Tej Ind (2018) MRI measurement of residual cervical length after radical trachelectomy for cervical cancer and the risk of adverse pregnancy outcomes: a blinded imaging analysis. *BJOG Dec*;125(13) : 1726-1733
25. Kuznicki, M. L., Chambers, L. M., Morton, M., Son, J., Horowitz, M., Crean-Tate, K. K., Hackett, L., & Rose, P. G. (2021). Fertility-Sparing Surgery for Early-Stage Cervical Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Journal of minimally invasive gynecology*, 28(3), 513–526.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.10.013>
26. Nezhat, C., Roman, R. A., Rambhatla, A., & Nezhat, F. (2020). Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertility and sterility*, 113(4), 685–703.
27. Sato Y, Hidaka N, Sakai A, Kido S, Fujita Y, Okugawa K, Yahata H, Kato K. Evaluation of the efficacy of vaginal progesterone in preventing preterm birth after abdominal trachelectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Apr;259:119-124.
28. Schuit E, Stock S, Rode L, et al; Global Obstetrics Network (GONet) collaboration. Effectiveness of progestogens to improve perinatal outcome in twin pregnancies: an individual participant data meta-analysis. *BJOG*. 2015 Jan;122(1):27-37.
29. Rehal A, Benkő Z, De Paco Matallana C, et al. Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jan;224(1):86.e1-86.e19.
30. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021 Mar 27;397(10280):1183-1194.
31. Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Mar;49(3):303-314.
32. van Os MA, van der Ven AJ, Kleinrouweler CE, et al. Preventing Preterm Birth with Progesterone in Women with a Short Cervical Length from a Low-Risk Population: A Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Am J Perinatol*. 2015 Aug;32(10):993-1000.
33. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996 Feb 29;334(9):567-72.
34. NVOG richtlijnmodule “Progesteron voor het voorkomen van vroeggeboorte”