

**Titel**

Preventie recidief spontane vroeggeboorte  
(dit protocol is niet van toepassing bij patiënten met een iatrogene vroeggeboorte bijvoorbeeld op basis van pre-eclampsie in de voorgeschiedenis).

**Specialisme**

Obstetrie en gynaecologie

**Soort document**

VSV-protocol

**Begrippen**

Vroeggeboorte	spontane geboorte van een levende foetus voor AD 37 0/7 week
Laat preterm	spontane geboorte AD 34 0/7 week – 36 6/7 week
Matig preterm	spontane geboorte AD 32 0/7 week – 33 6/7 week
Vroeg preterm	spontane geboorte AD 26 0/7 week – 31 6/7 week
Extreem preterm	spontane geboorte AD 24 0/7 week – 25 6/7 week

**Algemene opmerkingen**

Vroeggeboorte is zowel in omvang als in ernst de belangrijkste zwangerschapscomplicatie in Nederland. In Nederland bevallen jaarlijks 10.500 (6,4%) zwangere vrouwen voor AD 37 weken, waarvan 2.300 (1,4%) voor AD 32 weken.

Vroeggeboorte is in ontwikkelde landen de belangrijkste oorzaak van neonatale mortaliteit en morbiditeit en daaruit vloeiende neurologische schade.

Risico op vroeggeboorte na vroeggeboorte in anamnese (tabel 1)

- Eén vroeggeboorte: 20%
- Tweemaal vroeggeboorte: 42% (33-57% afhankelijk van de ernst van de vroeggeboorte)
- Eén vroeggeboorte met daarna a terme: 13%
- A terme partus met daarna vroeggeboorte: 21%
- Twee a terme partus: 5%
- Premature gemelli: 10%

**Tabel 1. Risico op een premature partus bij tweede kind**

	Eerdere preterme partus* éénling	Eerdere a terme partus éénling
Huidige zwangerschap		
Eenling	20,2% (15,8-30,2%)	4,0% (2,7-6,6%)
Tweeling	57,0% (47,5-73,9%)	25,4% (20,9-44,4%)
	Eerdere preterme partus* tweeling	Eerdere a terme partus tweeling
Eenling	10% (7,3-19,8%)	1,3% (0,8-6,9%)

\* preterme partus werd gedefinieerd als partus voor 37 weken amenorroe. Details uit de anamnese kunnen deze risico's nuanceren (eerder bloedverlies, PPRM, infectie).

## Risicofactoren

Bij de helft van de spontane vroeggeboorten is er geen risicofactor aan te wijzen.

Niet modificeerbare risicofactoren:

- vroeggeboorte in de anamnese
- cervixlengte < 25 mm rond 22-24 weken
- leeftijd < 18 en > 40 jaar
- lage sociaal economische status
- slechte voedingstoestand / ondergewicht (laag BMI)
- cervixbeschadiging (2x LETZ of 1x conus)
- uterusanomalie
- premature ontsluiting (> 2 cm) of verstrijken (> 80%)
- grote uitzetting (meerling, polyhydramnion)

Modificeerbare risicofactoren:

- roken en drugs
- geen antenatale zorg
- kort zwangerschapsinterval, < 6 maanden
- anemie
- genitale infectie
- symptomatische bacteriële vaginose

## Preventie vroeggeboorte

Minimaal vereiste zorg in de preventie van recidief vroeggeboorte:

- Alle vrouwen met een vroeggeboorte < AD 37 weken (ongeacht of de zwangerschap destijds of nu een eenling of een meerling betreft) dienen voor AD 16 weken een consult in de tweede lijn aangeboden te krijgen ter counseling omtrent gebruik van progesteron ter preventie van vroeggeboorte (progesteron vaginaal 1dd 200 mg van AD 16 weken tot AD 36 weken) en/of minimaal tweemaal cervixlengtemeting bij AD 16 weken en 20 weken bij de gynaecoloog.
- Bied een zwangere van een eenling met een spontane vroeggeboorte onder de 34 weken in de voorgeschiedenis het gebruik van progesteron aan.
- Bespreek bij een zwangere van een eenling met een spontane vroeggeboorte tussen de 34 en 37 weken in de voorgeschiedenis het gebruik van progesteron.
- Bespreek met een zwangere van een eenling en een asymptomatische korte cervix  $\leq$  25 mm < 24 weken dat progesteron waarschijnlijk de kans op een vroeggeboorte en de daarmee gepaard gaande morbiditeit verkleint.

Bij vroeggeboorte > 33 weken in de voorgeschiedenis:

- Indien er besloten wordt tot een medische interventie (progesteron of cervixlengtemetingen) kunnen zwangerschapscontroles in de eerste lijn gecontinueerd worden, met cervixlengtemeting in de tweede lijn tenzij bij postpartum controle eerder een ander beleid is vastgesteld.
- Bij een cervixlengte < 25 mm < 24 weken overname van zorg in de tweede lijn.

Bij vroeggeboorte <33 weken in de voorgeschiedenis:

Op basis van de VIL bestaat er een indicatie voor zwangerschapscontroles in de tweede lijn.

## Interventies

### Progesteron

Er is bewijs voor het preventieve effect van progestagenen op het voorkómen van vroeggeboorte bij:

- een vroeggeboorte in de anamnese
- een verkorte cervix < 25 mm tijdens de huidige zwangerschap

Progesteron lijkt veilig voor de foetus, hoewel er geen lange termijn data beschikbaar zijn.

Aanbevolen dosering:

- 1dd 200 mg Utrogestan vaginaal voor de nacht, van 16 tot 36 weken
- 1x per week 250 mg Proluton i.m., van 16 tot 36 weken

Risicoreductie door progesteron na eerdere vroeggeboorte (zie tabel 2):

- Premature geboorte < 37 weken: progesteron vermindert het risico op een vroeggeboorte met een factor 0.62 (95% BI = 0.48-0.80), Number needed to treat (NNT) 8,4
- Premature geboorte <34 weken: progesteron vermindert het risico op een vroeggeboorte met een factor 0.55 (95% BI = 0.38-0.79), Number needed to treat (NNT) 11,6
- Er zijn aanwijzingen dat progesteron ten opzichte van een placebo het risico op een premature bevalling (< 28 weken) bij vrouwen zwanger van een eenling met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis niet verlaagt.

**Tabel 2. Risicoreductie door progesteron na eerdere vroeggeboorte<sup>7</sup>**

	N Studies (ptn)	Progesteron (%)	Placebo (5%)	RR
Partus < 34 weken	5 (602 ptn)	30/302 (9,9%)	78/300 (26%)	0.31 (0.14 – 0.69)
Partus < 37 weken	10 (1750 ptn)	304/955 (32%)	349/795 (44%)	0.55 (0.42 - 0.74)
Perinatale sterfte	6 (1453 ptn)	35/801 (4,4%)	59/652 (9,0%)	0.50 (0.33 – 0.75)
Geboortegewicht <2500 gram	4 (692 ptn)	94/418 (22%)	97/274 (35%)	0.58 (0.42 – 0.79)
RDS	3 (1217 ptn)	66/689 (9,6%)	90/528 (17%)	0.45 (0.17 – 1.16)
Noodzaak voor beademing	3 (633 ptn)	29/394 (7,4%)	38/239 (16%)	0.40 (0.18 – 0.90)
NEC	3 (1170 ptn)	3/665 (0,5%)	10/505 (2,0%)	0.30 (0.10 – 0.89)

Premature partus werd gedefinieerd als een partus voor 37 weken amenorroe.

Uitkomsten zijn de meta-analyse van alle toedieningsvormen van progesteron (oraal, vaginaal, intramusculair). Het effect van progesteron vaginaal en intramusculair lijkt superior aan de orale toediening.

Het weergegeven % is de incidentie van alle geïnccludeerde studies in de meta-analyse voor betreffende uitkomst. Weergegeven uitkomsten zijn belangrijke uitkomsten uit Cochrane meta-analyse, zie bijbehorende referentie.

### Cerclage

Er bestaat geen consensus over het nut van cerclage als preventie van een vroeggeboorte, daarom wordt patiënten met een vroeggeboorte in de anamnese cervixlengte metingen aangeboden en zal een cerclage besproken worden indien de cervix < 25 mm is.

Op basis van een Cochrane review (uptodate 2010) en een review in 2019 lijkt er in een brede populatie (patiënten met een zonder vroeggeboorte in de voorgeschiedenis) onvoldoende bewijs voor een preventief effect van cerclage op vroeggeboorte te bestaan. Er bestaat ook een meta-analyse waarin patiënten met een vroeggeboorte in de anamnese (n=504) en een cervixlengte < 25 mm voordeel lijken te hebben van een cerclage. De cerclage geeft in dit onderzoek risicoreductie op vroeggeboorte en gaat gepaard met minder neonatale morbiditeit en mortaliteit (zie tabel 3).

**Tabel 3. Risicoreductie door cerclage bij vrouwen met een vroeggeboorte (<34 weken) in de voorgeschiedenis en een cervixlengteverkorting (< 25 mm) in de huidige zwangerschap<sup>9</sup>**

	N Studies	Cerclage	Geen cerclage	RR
Partus < 35 wkn	5 (504 ptn)	71/250 (28%)	105/254 (41%)	0.70 (0.55 – 0.89)
Partus < 37 wkn	5 (504 ptn)	105/250 (42%)	154/254 (61%)	0.70 (0.58 – 0.83)
Partus < 32 wkn	5 (504 ptn)	48/250 (19%)	75/254 (30%)	0.66 (0.48 – 0.91)
Composite perinatal mortality or morbidity*	5 (504 ptn)	39/250 (16%)	63/254 (25%)	0.64 (0.45 – 0.91)
Composite perinatal morbidity	4 (403 ptn)	17/207 (8,2%)	28/196 (14,3%)	0.60 (0.34 – 1.06)

Premature partus in de voorgeschiedenis werd gedefinieerd als een partus < 34 weken AD. Cervixlengtemeting vond plaats tussen 16 – 24 weken.

\*Composite morbiditeit was gedefinieerd als de aanwezigheid van: RDS, IVH graad III/IV, NEC, sepsis, chronische longziekte. Sterfte was gedefinieerd als sterfte na een zwangerschapsduur van 20 weken tot 29 dagen na de partus.

### Primaire cerclage

Een primaire cerclage kan geadviseerd worden bij een anamnese van  $\geq 3$  vroeggeboortes < 34 weken met aanwijzingen voor cervixinsufficiëntie (partus zonder duidelijke contracties). Indien er sprake is van < 3 vroeggeboortes, maar wel met een duidelijk klinisch beeld van een cervixinsufficiëntie zou een primaire cerclage besproken kunnen worden. In geval van een sterk belaste voorgeschiedenis ondanks een vaginale cerclage kan een abdominale cerclage worden overwogen, laparotomisch danwel laparoscopisch, patiënten kunnen hiervoor worden verwezen naar het Radboud umc of het Amsterdam UMC. Bij patiënten met een eerdere vroeggeboorte na een episode van contracties is primaire cerclage niet aangewezen.

### **Overige interventies**

Zinnige interventies:

- stoppen met roken (risicoreductie van 31% als je stopt in het eerste trimester)
- staken van drugsgebruik, vooral cocaïne (OR 13,4; 95%-BI 1,2 – 145,0)
- vermijden van een kort zwangerschapsinterval (<6 maanden)
- regelmatige werktijden, aangezien nachtdienst is geassocieerd met vroeggeboorte (RR 1,5, 95%-BI 1,0 – 2,0)
- zie ook werktijden aanpassing Rijksoverheid

Niet zinvolle interventies:

- routinematig screening op asymptomatische bacteriurie
- routinematig screening op bacteriële vaginose/SOA (PM: bij klachten en vervolgens aangetoonde bacteriële vaginose/SOA wel behandeling overwegen)
- behandeling parodontitis
- klinische opname en (preventieve) bedrust
- (preventief) coitusverbod
- antibiotica
- routinematige cervixlengtemetingen bij gemelli-graviditeit
- pessariumgebruik

### **Aandachtspunten**

Plan via de polikliniek gynaecologie / verloskunde voor elke zwangere met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis een consult bij de gynaecoloog rond 16 weken voor counseling progesteron en cervixlengtemeting.

### **Datum protocol**

September 2022

### **Wijzigingen t.o.v de vorige versie**

n.v.t.

### **Bronvermelding/literatuurverwijzing**

NVOG-richtlijn Preventie recidief spontane vroeggeboorte, 2007

[https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/19833/Richtlijn%20-%20Preventie%20recidief%20spontane%20vroeggeboorte.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/19833/Richtlijn%20-%20Preventie%20recidief%20spontane%20vroeggeboorte.pdf)

NVOG-richtlijn Modules Progesteron voor het voorkomen van vroeggeboorte behorend bij richtlijn Preventie recidief spontane vroeggeboorte, 2009

[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie\\_recidief\\_spontane\\_vroeggeboorte/progesteron\\_voor\\_het\\_voorkomen\\_van\\_vroeggeboorte.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/preventie_recidief_spontane_vroeggeboorte/progesteron_voor_het_voorkomen_van_vroeggeboorte.html)

Regionaal protocol Vroeggeboorte Noord-Nederland

Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2013(7):CD004947.

McManemy J et al. Recurrence risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 2007

Jun;196(6):576.e1-6. Kazemier BM et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. BJOG. 2014 Sep;121(10):1197-208.

Polakowski et al. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns. Obstet Gynecol. 2009 Aug;114(2 Pt 1):318-25.

Martinez de Tejada B; Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour; BJOG. 2015 Jan;122(1):80-91.

Romero et al. 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 Feb;206(2):124.

Jarde et al; Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis; *BJOG* 2019 Apr; 126(5);556-567).

Prior et al; Inadvertent P-hacking among trials and systematic reviews of the effect of progestogens in pregnancy? A systematic review and meta-analysis; *BJOG* 2017;124:1008-1015.

Berghella et al. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. *BJOG.* 2008 116: p.182-187.

Kazemier et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015 Nov;15(11):1324-33.

Brocklehurst P et al. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Jan 31;1:CD000262.

Subtil et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial; *Lancet* Nov 17;392(10160); 2171-2179.

Berghella et al. Cerclage for Short Cervix on Ultrasonography in Women with Singleton Gestations and Previous Preterm Birth A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Mar;117(3):663-71.

NICE guideline 2011: Multiple pregnancy: The management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period; "1.5.1.4 Do not use cervical length (with or without fetal fibronectin) routinely to predict the risk of spontaneous preterm birth in twin or triplet pregnancies."

Nicolaides KH et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Aug 28. Pii: S0002-9378(15)00933-3.

Liem S et al. Cervical pessaries for prevention of preterm birth in women with a multiple pregnancy (ProTWIN): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2013 Oct 19;382(9901):1341-9.