



**UvA-DARE (Digital Academic Repository)**

**Progesterone for the prevention of preterm birth**

Lim, A.C.

[Link to publication](#)

*Citation for published version (APA):*

Lim, A. C. (2012). Progesterone for the prevention of preterm birth

**General rights**

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Disclaimer/Complaints regulations**

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

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

**Hoofdstuk 2** geeft de resultaten weer van progesteronbehandeling voor de preventie van herhaalde vroeggeboorte in Nederland gedurende de eerste drie jaar na de publicatie van twee positieve trials. Het doel was om deze resultaten te vergelijken met die van een groep historische controlepatiënten. Vanwege de beperkte beschikbaarheid van informatie over de obstetrische voorgeschiedenis in de database van de Perinatale Registratie Nederland, werden slechts voor 56 cases controlepatiënten gevonden. De basiskarakteristieken waren vergelijkbaar in beide groepen. Het herhalingsrisico op een vroeggeboorte voor 37 weken was 43% na behandeling met 17OHPC en 34% zonder deze behandeling ( $p=0,44$ ). Er werden geen klinisch of statistisch significante verschillen gevonden tussen vrouwen die behandeld waren met 17OHPC en controlepatiënten met betrekking tot amenorroeduur bij geboorte, aantal vroeggeboortes voor 32 en 35 weken, perinatale sterfte en opname van de neonaat. Het positieve effect van progestagenen bij de preventie van vroeggeboorte dat in eerdere studies gevonden was, kon niet worden bevestigd.

**Hoofdstuk 3** beschrijft de resultaten van een studie naar de toepassing van nieuwe en bestaande behandelingen voor de preventie van herhaalde vroeggeboorte in het jaar 2006. In de zes onderzochte obstetrische klinieken werden 91 cases geïdentificeerd. In academische centra werden screening op bacteriële vaginose en behandeling met progesteron vaker toegepast dan in andere centra (respectievelijk 49 versus 14%,  $p=0,001$  en 63 versus 22%,  $p<0,001$ ). Cervixlengtemetingen werden vaker uitgevoerd in niet-academische centra (58 versus 39%,  $p=0,07$ ), maar met minder metingen per patiënt (gemiddeld 3,3 tegenover 5,8). Relatief nieuwe behandelingen worden vaker toegepast in academische centra. De verschillen die tussen de centra bestaan in het toepassen van behandelingen zijn waarschijnlijk een weerspiegeling van de mate en het tempo waarin nieuwe onderzoeksresultaten verspreid worden.

**Hoofdstuk 4** laat de resultaten zien van een vragenlijststudie naar redenen om progesteronbehandeling niet aan te bieden of toe te passen. Interviews werden afgenomen bij obstetrici, verloskundigen en vrouwen met een vroeggeboorte in de anamnese en een huidige zwangerschap of zwangerschapswens. Vijfentwintig procent van de gynaecologen schreef progesteron voor, 21% van de verloskundigen zou progesteron aanbevelen en 54% van de patiënten was bereid om behandeling met progesteron te ondergaan in een volgende zwangerschap. Specifieke factoren die de implementatie van progesteronbehandeling voor gynaecologen belemmerden waren het werkzaam zijn in een niet-opleidingsziekenhuis en het niet genoemd worden van progesteronbehandeling in lokale protocollen. Voor verloskundigen en patiënten was

onbekendheid met progesteron de meest belemmerende factor. De belangrijkste reden voor het gebrek aan implementatie van progesteronbehandeling waren de afwezigheid van deze behandeling in protocollen en een gebrek aan bekendheid.

**Hoofdstuk 5** presenteert de resultaten van een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde trial naar 17P ter preventie van slechte neonatale uitkomsten bij kinderen die geboren werden uit meerlingzwangerschappen (de AMPHIA trial). Er werden 671 vrouwen gerandomiseerd. Een samengestelde maat van slechte neonatale uitkomst was aanwezig bij 110 kinderen (16%) van vrouwen in de 17P groep en bij 80 kinderen (12%) van moeders in de placebogroep (RR 1,34; 95% BI 0,95-1,89). De gemiddelde amenorroeduur ten tijde van de partus was 35,4 weken voor de 17P groep en 35,7 weken voor de placebogroep ( $p=0,32$ ). Behandeling met 17P gaf geen vermindering van het risico op vroeggeboorte voor 28 weken (6% in de 17P groep versus 5% in de placebogroep, RR 1,04; 95% BI 0,56-1,94), 32 weken (14% versus 10%, RR 1,37; 95% BI 0,91-2,05) of 37 weken (55% versus 50%, RR 1,11; 95% BI 0,97-1,28). Concluderend is 17P niet in staat om neonatale morbiditeit of vroeggeboorte te voorkomen bij meerlingzwangerschappen. Een cervixlengtemeting in het tweede trimester bij deelnemende zwangeren leverde een onvoldoende aantal vrouwen met een cervix korter dan 25 mm op om uitspraken te doen over het effect van 17P in deze groep.

**Hoofdstuk 6** laat de bevindingen zien van een secundaire analyse van patiënten die deelnamen aan de AMPHIA trial. In totaal waren er 282 vrouwen die een tweelingzwangerschap hadden en twee of meer cervixlengtemetingen ondergingen tijdens de zwangerschap. Van deze vrouwen werden er 140 gecontroleerd in centra waar herhaalde cervixmetingen onderdeel waren van het standaard protocol. Er werd een afname van de cervixlengte gezien van 41,6 mm bij randomisatie tot 26,9 mm bij 32 weken. In de 17OHPC groep nam de cervixlengte af met 1,04 mm per week, terwijl dit 1,11 mm per week was voor de placebogroep ( $p=0,06$ ). In de totale groep leidde iedere 10% afname in cervixlengte tot een toename van het vroeggeboortrisico (HR 1,14; 95% BI 1,08-1,21). Er is een progressieve verkorting van de cervix tijdens een tweelingzwangerschap, onafhankelijk van 17OHPC gebruik.

**Hoofdstuk 7** laat de resultaten zien van een systematische review en bivariate meta-analyse naar de testeigenschappen van cervixlengtemeting ter voorspelling van vroeggeboorte bij asymptomatische vrouwen met een meerlingzwangerschap. Er werden 21 studies gevonden die rapporteerden over 2757 vrouwen. Er was een grote variatie in zwangerschapsduur ten tijde van de meting, afkapwaarde van de cervixlengte en definitie van vroeggeboorte. Gewogen sensitiviteit en specificiteit voor vroeggeboorte voor 34 weken was respectievelijk 78% en 66% voor 35 mm; 41 en 87% voor 30 mm, 36% en 94% voor 25 mm en 30 en 94% voor 20 mm. Concluderend is de cervixlengte in het

tweede trimester bij vrouwen met een meerlingzwangerschap een sterke voorspellende factor voor vroeggeboorte. In de afwezigheid van effectieve preventieve behandelingen is er echter momenteel in de klinische praktijk geen plaats voor cervixlengtemetingen in deze populatie.

**Hoofdstuk 8** geeft een overzicht van de beschikbare literatuur over progestagenen ter preventie van vroeggeboorte. Twee trials die in 2003 gepubliceerd werden lieten een positief effect zien van progesteron bij de preventie van herhaalde vroeggeboorte. Meer recente data ondersteunen deze bevindingen echter niet. Bij meerlingzwangerschappen lijkt het gebruik van progesteron het aantal vroeggeboortes niet te verminderen. De resultaten bij zwangeren met een asymptomatische cervixlengteverkortening zijn veelbelovend; er is echter behoefte aan meer onderzoek in deze groep.

**Hoofdstuk 9** bespreekt de bevindingen in dit proefschrift.