

De Triple P-studie

Corine Verhoeven en Esteriek de Miranda

De Triple P-studie (Preventing Preterm birth with Progesterone) is een cohort studie die bestaat uit een screeningsdeel en een behandeldeel. De studie wil de voorspellende waarde van de cervixlengte op de kans op vroeggeboorte onderzoeken, door de cervixlengte te meten bij gezonde zwangeren. Vervolgens wordt het effect van behandeling met progesteron bestudeert in de groep zwangeren met een cervixlengte ≤ 30 mm. Het onderzoek moet uitwijzen of er verschillen zijn in perinatale uitkomsten (aantal en tijdstip vroeggeboortes, gezondheid kind) tussen de twee behandelgroepen. Tevens wordt onderzocht of de screening kosteneffectief is.

Achtergrond van de studie

In Nederland bedraagt het percentage vroeggeboortes 8%. Dat komt neer op zo'n 12.000 vroeggeboortes per jaar. Vroeggeboorte is gerelateerd aan 75% van de gevallen van perinatale sterfte en (ernstige) neonatale morbiditeit niet veroorzaakt door congenitale afwijkingen [NVOG, 2007].

We kennen een aantal factoren die de kans op een vroeggeboorte doen toenemen, zoals vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, meerlingzwangerschap of een korte cervixlengte bij 20-24 weken. Toch blijft de oorzaak van de vroeggeboorte vaak onbekend.

Uit eerder onderzoek is gebleken dat toediening van progesteron bij zwangeren met een spontane vroeggeboorte in de anamnese, de kans om opnieuw te vroeg te bevallen significant doet afnemen [Meis et al, 2003]. Het relatief risico voor het optreden van een partus voor 32 weken bij behandeling met van progesteron is 0.58 (95% BI 0.37 tot 0.91), vergeleken met placebo, een ruim 40% kleinere kans op vroeggeboorte dus.

Fonseca heeft onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van progesteron bij zwangeren met een korte cervixlengte bij 20-24 weken [Fonseca et al, 2007]. De cervixlengte werd bij deze termijn gemeten met behulp van transvaginale echoscopie. Zwangeren met een cervixlengte

De Triple P-studie onderzoekt het voorkómen van vroeggeboorte bij gezonde zwangeren met een korte cervixlengte. Het is het eerste ketenonderzoek van het Verloskundig Consortium dat tot stand is gekomen in nauwe samenwerking met de eerstelijns.

Het Verloskundig Consortium

Het Verloskundig Consortium is een samenwerkingsverband tussen alle perinatologische centra en meer dan zestig perifere ziekenhuizen (zie ook www.studies-obsgyn.nl). Door gezamenlijk verloskundig onderzoek op te zetten en uit te voeren, kunnen grote aantallen patiënten in uniforme studies geïncludeerd worden om een onderzoeksvraag te beantwoorden.

In het relatief korte bestaan van het Verloskundig Consortium (2003) zijn reeds een aantal grote studies afgerond die internationaal zeer goed ontvangen zijn. Zo zijn de resultaten van de Hypitac-trial (Hypertension At Term), waarbij zwangeren gerandomiseerd werden tussen inleiden of afwachten, gepubliceerd in *The Lancet* [Koopmans et al, 2009] en is het onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van de intra-uteriene drukmeting door klinisch verloskundige Jannet Bakker gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine* [Bakker et al, 2010]. Beide tijdschriften behoren tot de top 10 van internationale medische tijdschriften.

≤ 15 mm werden gerandomiseerd voor progesteron of placebo. Ook Fonseca vond een significante daling van het aantal vroeggeboortes in de groep die progesteron kreeg (risicoverlaging tot 50%). Er was echter geen statistisch significant effect op de neonatale morbiditeit en mortaliteit, mogelijk door een gebrek aan statistische power.

Dit was één van de redenen om de studie hier in Nederland te herhalen. Andere redenen waren: in de onderzoeksgroep van Fonseca zijn alleen zwangeren met een cervixlengte ≤ 15 mm gerandomiseerd. De studie geeft geen antwoord op de vraag wat te doen met zwangeren met

Corine Verhoeven is verloskundige onderzoeker in het Máxima Medisch Centrum Veldhoven en lid van de projectgroep Triple P-studie

Dr. Esteriek de Miranda is hoofd MSc opleiding Verloskunde AMC-UvA en lid van de projectgroep Triple P-studie namens de KNOV

een cervixlengte groter dan 15 mm maar onder de 30 mm. Van deze groep zwangeren is bekend dat ook zij een verhoogd risico op een vroeggeboorte hebben. Ook werden zowel zwangeren met een laag als met een hoog risico in zijn onderzoek geïnccludeerd en is verder niet gekeken naar de kosten die een eventuele screening op cervixlengte met zich mee brengt. Een andere belangrijke reden om in Nederland een vergelijkbare studie op te zetten is dat als dit nu niet onderzocht wordt, er een gerede kans bestaat dat cervixlengtemeting op grond van buitenlandse studies hier in Nederland wordt ingevoerd zonder dat bekend is of dit effectief is in onze laagrisico populatie.

Doel

Het doel van de Triple P-studie is antwoord te vinden op de volgende vragen:

1. is het meten van de cervixlengte, om zwangeren met een verhoogde kans op vroeggeboorte op te sporen, kosteneffectief? (het Triple P screeningsonderzoek).
2. is behandeling van zwangeren met een korte cervixlengte met progesteron effectief in het voorkomen van vroeggeboorte? (het Triple P behandelonderzoek).

Studiedesign

De Triple P-studie is een multicenter cohort studie (Triple P screening) met een randomised clinical trial (Triple P treat) in het follow up onderzoek.

Studiepopulatie

Vrouwen met een eenlingzwangerschap die een structureel echoscopisch onderzoek (SEO) laten verrichten tussen 18 en 22 weken, worden gescreend op een korte cervixlengte (het Triple P screeningsonderzoek). Zwangeren met een cervixlengte ≤ 30 mm zullen gevraagd worden om deel te nemen aan een gerandomiseerd onderzoek (het Triple P behandelonderzoek). De cervixlengte zal bij 40.000 zwangeren gemeten worden. In het behandelonderzoek van de Triple P zullen 1920 zwangeren gerandomiseerd worden.

Interventie

Bij deelname aan het Triple P behandelonderzoek worden de zwangeren met een korte cervixlengte verdeeld in twee groepen. Zij krijgen oftewel progesteron (200 mg per vaginaal capsule) voor elke nacht of een placebo, van 22 tot 34 weken zwangerschapsduur.

Uitkomstmaten

De samengestelde primaire uitkomstmaat is neonatale morbiditeit en mortaliteit. Secundaire uitkomstmaten zijn partus voor 34 weken, gezondheid van het kind, groei en ontwikkeling van het kind op tweejarige leeftijd, tijd tot aan partus, aantal vroeggeboortes voor 32 en

37 weken, aantal dagen opname op NICU, eventuele complicaties van de moeder, opname van de moeder voor vroeggeboorte en kosten.

Poweranalyse

Berekend is dat ongeveer 1920 zwangeren met een korte cervix nodig zijn (960 per arm) voor het behandeldeel. Dit betekent dat van ongeveer 40.000 zwangeren de cervixlengte gemeten moet worden, ervan uitgaande dat ongeveer 10% werkelijk een cervix ≤ 30 mm heeft en dat het deelnamepercentage aan randomisatie ongeveer 50% zal zijn.

Ketenzorg

Het screenen van 40.000 gezonde zwangeren maakt deze studie tot een echt ketenonderzoek, want om dit te bereiken is medewerking van de eerstelijns verloskundige praktijken een absolute noodzaak. Overal in het land worden momenteel voorlichtingspraatjes georganiseerd in kringen en VSV-bijeenkomsten. Dit om zowel de eerstelijns als de tweedelijns kennis te laten maken met de studie, en om ieders medewerking aan dit onderzoek te vragen. Voor verloskundig Nederland een uitdaging om dit onderzoek samen van de grond te krijgen!

Tot slot

Voor meer informatie over het onderzoek verwijzen wij u naar de website van het verloskundig consortium, www.studies-obsgyn.nl en naar de website van de Triple P studie, www.studies-obsgyn.nl/TripleP. Aanmeldingen om als praktijk aan de studie deel te gaan nemen kunt u per mail richten aan Jeanine van der Ven. Zij is als verloskundige-onderzoeker aan deze studie verbonden (a.j.vanderven@amc.uva.nl). Ook voor meer informatie kunt u bij haar terecht. ■

Referenties

- Bakker JH, Verhoeven CJM, Janssen PF, van Lith JM, van Oudgaarden ED, Bloemenkamp KWM, Papatsonis DNM, Mol BWJ, van der Post JAM. (2010). Outcomes after Internal versus External Tocodynamometry for Monitoring. *Labor N Engl J Med*; 362:306-313
- Fonseca EB, et al (2007). Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*; 357(5):462-9.
- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaff JM, Bloemenkamp KW, Drogtop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG. (2009). Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 374 (9694):979-988
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW. (2003). Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*; 348:2379-2385
- NVOG, Richtlijn Preventie recidief spontane vroeggeboorte. (2007). www.nvog.nl