

Prediction of preterm delivery

Femke Wilms

Prediction of preterm delivery
Thesis, University of Amsterdam, the Netherlands
©2014, Femke Wilms

ISBN: 978-90-646-4777-2

Cover: Femke Wilms

Lay out: Ferdinand van Nispen, citroenvlinder-dtp.nl, Bilthoven, the Netherlands

Printed by: GVO drukkers & vormgevers B.V. | Ponsen & Looijen, Ede, the Netherlands

Financial support for the publication of this thesis was kindly provided by:
Hologic Benelux B.V., Bayer B.V. and Rabobank

Prediction of preterm delivery

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

ter verkrijging van de graad van doctor
aan de Universiteit van Amsterdam
op gezag van de Rector Magnificus
prof. dr. D.C. van den Boom
ten overstaan van een door het college voor promoties ingestelde commissie,
in het openbaar te verdedigen in de Agnietenkapel
op dinsdag 20 mei 2014, te 14.00 uur

door

Femke Francisca Wilms
geboren te Almelo

Promotiecommissie

Promotor: Prof. dr. B.W.J. Mol

Co-promotor: Dr. M.M. Porath

Overige leden: Prof. dr. F. van der Veen
Prof. dr. J.G. Nijhuis
Dr. J.W. Ganzevoort
Dr. J.B. Derks
Prof. dr. J.H. Kok
Prof. dr. H.N. Lafeber

Faculteit der Geneeskunde

9

Samenvatting

Vroeggeboorte is in de Westerse wereld een veelvuldig voorkomend en ernstig probleem in de verloskunde. Vroeggeboorte wordt gedefinieerd als een geboorte voor een zwangerschapsduur van 37 complete weken of 259 dagen. Van alle bevallingen vindt 5-13% te vroeg plaats, waarmee het een belangrijke oorzaak is van perinatale mortaliteit en ernstige neonatale morbiditeit.

Spontane vroeggeboorte kan voorafgegaan worden door prematuur gebroken vliezen of contracties van de baarmoeder, leidend tot cervixveranderingen.

De exacte pathogenese van een dreigende vroeggeboorte, leidend tot een vroegtijdige bevalling, is niet duidelijk. Dreigende vroeggeboorte wordt beschouwd als een syndroom, waarin infectie of inflammatie, uteroplacentaire ischemie of bloeding, overrekking van de uterus, stress en andere immunologisch gemedieerde processen een rol spelen. Er zijn verscheidene risicofactoren voor vroeggeboorte bekend. Het voorspellen van het daadwerkelijk optreden van een vroeggeboorte is moeilijk. Van alle vrouwen die zich melden met een dreigende vroeggeboorte bevalt slechts een klein deel (3,6%) binnen zeven dagen na het ontstaan van de klachten. Uiteindelijk blijkt 50-70% na een zwangerschapsduur van 37 weken, dus atermé, te bevallen.

Hoofdstuk 1 *beschrijft de achtergrond en doelstellingen van dit proefschrift. Dit proefschrift richt zich op diagnostische en therapeutische dilemma's rondom spontane vroeggeboorte.*

Deel I Diagnostische dilemma's

Verkorting van de cervix gaat vooraf aan het optreden van een spontane vroeggeboorte. Een vaginaal toucher en het transvaginaal echoscopisch meten van de cervixlengte (CL) zijn waardevolle testen bij het voorspellen van een vroeggeboorte bij vrouwen met klachten van een dreigende vroeggeboorte. Het testen op de aan- of afwezigheid van foetaal fibronectine (fFN), een extracellulair glycoproteïne dat vrijkomt bij schade aan de vliezen of placenta, verbetert de risicoschatting van het optreden van een spontane vroeggeboorte. Maar zelfs met de beschikbaarheid van deze tests behandelen we meer vrouwen voor een dreigende vroeggeboorte dan noodzakelijk. Het eerste deel van dit proefschrift focust op de accurate identificatie van vrouwen die een vergroot risico hebben op een spontane vroeggeboorte.

Hoofdstuk 2 presenteert een prospectieve cohort studie over de prognostische waarde van de fibronectinetest test bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte in de Nederlandse setting.

Vrouwen met symptomen van een dreigende vroeggeboorte, zonder gebroken vliezen, bij een zwangerschapsduur tussen de 24 en 34 weken werden geïncludeerd. Bepaling van fFN en echoscopische meting van de CL werden beiden ten tijde van het onderzoek niet systematisch uitgevoerd in Nederland. De eerste beoordeling van symptomatische vrouwen wordt vaak in de eerstelijns zorg verricht met behulp van een vaginaal toucher, alvorens te verwijzen naar het ziekenhuis. Dit toucher zou de nauwkeurigheid van de fFN-test negatief kunnen beïnvloeden. Het doel van deze studie was om de prognostische waarde van fFN en meting van de CL in de Nederlandse setting te bepalen. En de invloed van het vaginale toucher op fFN te evalueren.

De primaire uitkomstmaat was een bevalling binnen 7 dagen na inclusie.

Dertien van de 108 (12%) geïncludeerde patiënten beviel binnen zeven dagen na inclusie. De sensitiviteit en specificiteit voor de fFN-test waren 92% en 60%, respectievelijk. Met een positief voorspellende waarde van 27% en een negatief voorspellende waarde van 98%. Voor de dertig (30%) vrouwen die een vaginaal toucher in de 24 uur voorafgaand aan de fFN-test hadden ondergaan werd een sensitiviteit van 80% en specificiteit van 52% gevonden, met een negatief voorspellende waarde van 93%. Voor de tijd tot de bevalling in relatie tot de fFN-uitslag werd een Kaplan-Meier-curve gemaakt. Bij een afkapwaarde van 15 mm voor de CL werd een sensitiviteit van 45% en een specificiteit van 79% gevonden. Er werd een 'receiver operating characteristics' (ROC)-curve geproduceerd voor het prestatievermogen van de CL. In onze studie was de toegevoegde waarde van de meting van de CL minimaal, echter geen van de patiënten met een CL boven de 35 mm beviel binnen een week. Geen van de patiënten met een CL boven de 15 mm en een negatieve fFN-test beviel binnen 7 dagen na inclusie.

Concluderend blijkt voornamelijk de negatieve fFN-test van klinische waarde, waarbij het vooraf uitgevoerde vaginale toucher van beperkte invloed is op de voorspellende waarde. Bij vrouwen met een CL boven de 15 mm en een negatieve fFN-test kan een vroeggeboorte binnen zeven dagen nagenoeg worden uitgesloten. Als de CL langer is dan 35 mm zou een fFN-test achterwege gelaten kunnen worden.

Hoofdstuk 3 *beschrijft en beoordeelt de methodologie van studies die verricht zijn naar de klinische waarde van het bepalen van fFN.*

Uit de bestaande literatuur werden vier gecontroleerde gerandomiseerde studies (RCT's) gevonden die de invloed van de kennis van de uitslag van de fFN-test op de behandeling bij vrouwen met symptomen van een dreigende vroeggeboorte evalueerden. Deze studies hadden verschillende uitkomstmaten, maar allen hadden als hypothese dat er een reductie zou plaatsvinden van het gebruik van de gezondheidszorg na implementatie van fFN-testen. Ondanks de negatief voorspellende waarde van fFN, met daarmee de potentie om het aantal onnodige behandelingen van vrouwen met dreigende vroeggeboorte te verminderen, toonde geen van de vier geïncludeerde studies een duidelijk voordeel van de test aan in klinisch gebruik. Onze studie naar de karakteristieken van deze studies geeft hiervoor een mogelijke verklaring. De grootte van de populatie van de studies waren te klein om een significant verschil aan te tonen. Bovendien was de prevalentie van vrouwen die binnen 7 dagen na randomisatie beviel en het aantal positieve fFN-testen laag, wat kan duiden op een laag-risico-populatie. Binnen de studie-opzet van de vier RCT's bestond geen protocol betreffende een behandelstrategie aan de hand van de fFN-uitslag, waarmee de uitslag van de test mogelijk niet door de artsen werd meegenomen in hun behandelplan.

Een studieopzet met een gefixeerd behandel protocol aan de hand van meting van de CL en de uitslag van fFN zou de invloed van de test op de benodigde gezondheidszorg beter kunnen evalueren.

Hoofdstuk 4 *evalueert het aanhoudende risico op een vroeggeboorte bij vrouwen die niet bevallen zijn na een episode met een dreigende vroeggeboorte.*

Van het prospectieve cohort beschreven in hoofdstuk 2, zijn 74 vrouwen (index groep), zwanger van een eenling, zwanger ontslagen uit het ziekenhuis na een dreigende vroeggeboorte. Deze vrouwen werden prospectief gekoppeld aan 74 gezonde zwangere vrouwen (controle groep). De vrouwen uit de controle groep werden random gekoppeld in hun zwangerschap, op de zwangerschapsduur die overeen kwam met de zwangerschapsduur ten tijde van opname van de aan hun gekoppelde vrouwen uit de index groep. Koppeling vond plaats op basis van leeftijd, pariteit en wel of geen eerdere vroeggeboorte.

In de index groep bevielen 20 (27%) vrouwen te vroeg en in de controle groep 5 (7%) ($p < 0,001$) (Hazard ratio (HR) 4,5 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1,7 tot 12,1)). In vergelijking met de controle groep gaf ontsluiting van de cervix ≥ 1 cm

(HR 9,1 (95% BI 3,3 tot 25,2), een CL korter dan 15 mm (HR 11,0 (95% BI 3,1 tot 38)) of een positieve fFN status (HR 13,0 (95% BI 4,3 tot 39,7)) een nog hoger risico op een spontane vroeggeboorte bij de index groep. Het risico op een vroeggeboorte was ten opzichte van de controle groep niet verhoogd bij de vrouwen uit de index groep met minder dan 1 cm ontsluiting, een CL boven 15 mm of een negatieve fFN status. De kennis van de fFN-uitslag is van aanvullende waarde op de kennis van de ontsluiting of de CL in het voorspellen van het aanhoudende risico op een vroeggeboorte.

Op basis van deze resultaten kan geconcludeerd worden dat vrouwen met een voorgaande episode van een dreigende vroeggeboorte in de huidige zwangerschap een verhoogd risico op een vroeggeboorte houden. Dit risico wordt verhoogd indien zij in deze voorgaande episode meer dan 1 cm ontsluiting hebben, een CL korter kan 15 mm of een positieve fFN status.

Hoofdstuk 5 rapporteert over de relatie tussen het foetale geslacht en het optreden van de eerste symptomen en het optreden van vroeggeboortes.

Gegevens werden geëxtraheerd uit de database van het prospectieve cohort van de APOSTEL-1-studie, een gerandomiseerde studie naar de nauwkeurigheid van foetaal fibronectine en de cervixlengtemeting bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte bij een zwangerschapsduur tussen 24 en 34 weken en staande vliezen. Meerlingzwangerschappen werden geëxcludeerd voor deze secundaire analyse. De zwangerschapsduur bij de geboorte en het risico op een vroeggeboorte werden voor beide foetale geslachten vergeleken. Interactie tussen het foetale geslacht en maternale etniciteit, fFN en de CL op het risico op vroeggeboorte werd geëvalueerd.

Van de 594 geïnccludeerde vrouwen met een dreigende vroeggeboorte was 55% zwanger van een mannelijke foetus ($p < 0,001$). De mediane zwangerschapsduur bij geboorte was korter bij vrouwen die zwanger waren van een mannelijke foetus (mediaan 37 5/7 weken (Interquartile range (IQR) 34 4/7 tot 39 1/7 weken) vergeleken met vrouwen die zwanger waren van een vrouwelijke foetus (38 1/7 weken (IQR 38 1/7 tot 39 5/7 weken)) ($p = 0,032$). Er werd geen verschil gevonden in het risico op een vroeggeboorte voor een zwangerschapsduur van 37 weken of binnen zeven dagen na het ontstaan van de klachten tussen zwangerschappen met een verschillend foetaal geslacht (OR 1,29 (95% BI 0,90 tot 1,83) en OR 1,4 (95% BI 0,81 tot 2,3) resp.). Bij bevallingen tussen een zwangerschapsduur van 28 en 37 6/7 weken werden meer mannelijke foetus geboren, dit verschil was sterker

aanwezig bij Kaukasische vrouwen. Bij Kaukasische vrouwen zwanger van een mannelijke foetus werd een verhoogd risico op een vroeggeboorte gevonden (OR 1,88 (95% BI 1,19 tot 2,96). Kennis over het foetale geslacht is niet van aanvullende waarde op het testen van fFN of meten van de CL voor het voorspellen van het optreden van een vroeggeboorte.

Concluderend, de meerderheid van de vrouwen met een dreigende vroeggeboorte is zwanger van een mannelijke foetus. De geboorte van mannelijke foetus vindt bij een iets kortere zwangerschapsduur plaats dan de geboorte van vrouwelijke foetus. Vooral bij vrouwen met een Kaukasische etniciteit werden meer mannelijke foetus prematuur geboren en is het risico op een vroeggeboorte verhoogd. Het foetale geslacht heeft echter geen aanvullende prospectief voorspellende waarde op de fFN-test of meting van de CL.

Part II Therapeutische dilemma's

De behandeling van vrouwen met een dreigende vroeggeboorte bestaat uit ziekenhuisopname, toediening van weeënremmende middelen en toediening van corticosteroiden aan de zwangere om de foetale longrijping te bevorderen en de foetus voor te bereiden op een leven onafhankelijk van de moeder. Antenatale corticosteroiden (ACS) verminderen de incidentie van respiratory distress syndrome (RDS), intraventriculaire bloedingen (IVH) en mortaliteit bij de premature neonat. Met de onduidelijkheid over de duur van de werkzaamheid van ACS en de tot nu toe onmogelijkheid om het doorzetten van een vroeggeboorte correct te bepalen is een therapeutisch dilemma ontstaan. Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op het juiste moment van behandeling met ACS.

Hoofdstuk 6 *presenteert een retrospectieve cohort studie over respiratoire morbiditeit in relatie tot het interval tussen de toediening van ACS en de bevalling.*

Data werden verzameld van vrouwen die een volledige kuur ACS hadden ontvangen bij een zwangerschapsduur tussen de 24 en 34 weken, en van hun neonaten. De vrouwen werden onderverdeeld in groepen aan de hand van het interval tussen de kuur ACS en de bevalling: 0 tot 7 dagen, 8 tot 14 dagen, 15 tot 21 dagen en 22 tot 28 dagen. En multivariable logistische regressie analyse werd verricht, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur bij de bevalling, om de associatie

tussen dit tijdsinterval (ACS-tot-bevallingsinterval) en de respiratoire morbiditeit van de neonat te bepalen. Respiratoire morbiditeit werd gedefinieerd als intubatie op de neonatale intensive care unit (NICU). Secundaire uitkomstmaten waren: respiratory distress syndrome (RDS), continuous positive air pressure (CPAP), chronic lung disease (CLD) en samengestelde neonatale morbiditeit. Er werden 254 neonaten van 220 moeders geïnccludeerd. Tweeëntachtig neonaten (32%) werden geïntubeerd. In vergelijking met neonaten met een ACS-tot-bevallingsinterval van 0 tot 7 dagen was het risico op intubatie bij alle neonaten met een langer interval verhoogd (OR 2,3 (95% BI 1,1 tot 5,4); OR 5,6 (95% BI 1,8 tot 18) en OR 4,8 (95% BI 0,71 tot 32) (niet statistisch significant), respectievelijk.) Bij neonaten die werden geboren bij een zwangerschapsduur korter dan 28 weken had de lengte van het interval tussen de ACS toediening en de bevalling weinig effect op het risico op intubatie, gezien bijna alle kinderen binnen deze groep geïntubeerd moesten worden. Bij geboorte tussen 28 en 30 weken loopt het risico op intubatie op met het langer worden van het tijdsinterval. Bij een ACS-tot-bevallingsinterval tussen 15 en 21 dagen nam het risico op CLD en de samengestelde morbiditeit significant toe (OR 4,0 (95% BI 1,1 tot 15); OR 3,2 (95% BI 1,0 tot 9,7 respectievelijk) in deze groep. Bij premature geboorte na 30 weken bleek het risico op intubatie laag. Concluderend lopen neonaten die geboren zijn bij een zwangerschapsduur van 28 tot 30 weken een hoger risico op intubatie naarmate ACS langer geleden toegediend zijn. De eerste kuur ACS moet dus weloverwogen en niet te vroeg gegeven worden.

Hoofdstuk 7 *evalueert het interval tussen de toediening van ACS en de bevalling in verschillende subgroepen van zwangere vrouwen met een risico op een vroeggeboorte.* Het tijdsinterval tussen de behandeling met de eerste volledige kuur ACS en de bevalling werd vergeleken tussen vrouwen met verschillende indicaties waarbij een vroegtijdige bevalling wordt verwacht: symptomatische dreigende vroeggeboorte met intacte vliezen, prematuur gebroken vliezen (PPROM), (pre) eclampsie (PE) en HELLP syndroom (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low platelets), intra-uteriene groeirestrictie (IUGR), vaginaal bloedverlies en verdenking op foetale nood. Van de 439 geïnccludeerde vrouwen werden 348 (79%) behandeld met een volledige kuur ACS. Van deze vrouwen beviel 41% binnen zeven dagen. Een Kaplan-Meier-Curve werd gemaakt om de tijd tussen de kuur en de bevalling per medische indicatie weer te geven. Het mediane tijdsinterval in de totale studiepopulatie bedroeg 11 dagen. Bij vrouwen met vaginaal bloedverlies was dit

41 dagen, 25 dagen bij een dreigende vroeggeboorte met intacte vliezen, 7 dagen bij PPROM, 7 dagen bij IUGR, 8 dagen bij foetale nood en 8 dagen bij PE/HELLP ($p < 0,001$). Het lange interval tussen de toediening van ACS en de bevalling bij vrouwen met vaginaal bloedverlies en een dreigende vroeggeboorte met intacte vliezen maakt een gunstig effect van ACS op de neonatale uitkomsten minder waarschijnlijk. Optimale timing van de toediening van ACS zou kunnen leiden tot betere neonatale uitkomsten en overbehandeling voorkomen.

Hoofdstuk 8 *behandelt de vraag of meting van de CL en het testen van fFN invloed heeft op het voorschrijfgedrag van artsen betreffende ACS aan vrouwen met een dreigende vroeggeboorte.*

Er werd een secundaire analyse van het prospectieve cohort van de APOSTEL-1-studie verricht, waarin vrouwen met symptomen van een dreigende vroeggeboorte en intacte vliezen bij een zwangerschapsduur tussen 24 en 34 weken werden geïncludeerd. Op basis van hun CL en fFN-uitslag werden zij onderverdeeld in vier groepen: vrouwen in groep 1 hadden een CL korter dan 10 mm, in groep 2 een CL tussen 10 en 30 mm en een positieve fFN-test, in groep 3 een CL tussen 10 en 30 mm en een negatieve fFN-test en in groep 4 een CL langer dan 30 mm. We berekenden, voor deze groepen, de proportie complete ACS kuren ten tijde van inclusie in de studie, het aantal vroeggeboorten binnen zeven dagen en het interval tussen het voorschrijven van de ACS kuur en de bevalling.

ACS werden aan 97% van de vrouwen in groep 1 voorgeschreven, aan 91% van de vrouwen in groep 2, aan 65% van de vrouwen in groep 3 en aan 23% van de vrouwen in groep 4. Van de vrouwen uit groep 1 beviel 65% binnen zeven dagen, in vergelijking met 18% van de vrouwen uit groep 2, 3% van de vrouwen uit groep 3 en 1% van de vrouwen uit groep 4. De mediane intervallen tussen opname en de bevalling waren 6 dagen (IQR 3 tot 61 dagen), 44 dagen (IQR 17 tot 69 dagen), 53 dagen (IQR 37 tot 77 dagen) en 66 dagen (IQR 43 tot 78 dagen) in groep 1,2,3 en 4 respectievelijk.

Dus, ondanks dat artsen op de hoogte waren van de CL en de fFN-uitslag en daarmee het risico op een vroeggeboorte binnen zeven dagen konden voorspellen, werden ACS voorgeschreven aan een groot deel van de vrouwen met een laag risico op vroeggeboorte binnen zeven dagen (met een CL > 30 mm of een CL tussen 10 en 30 mm en een negatieve fFN-test). Het interval tussen de ACS kuur en de bevalling was vele malen langer dan het aangeraden maximum van zeven dagen. Verbetering van het voorschrijfgedrag van artsen en een betere timing

zouden kunnen leiden tot betere therapeutische resultaten, de vraag betreffende herhaling van een kuur vermijden en overbehandeling kunnen voorkomen. Wat zal resulteren in verlaging van de kosten in de gezondheidszorg. Consensus betreffende toediening van ACS is noodzakelijk. Een protocol gebaseerd op de CL en fFN zou artsen kunnen helpen te vertrouwen op deze testen.

Deel III Beschouwing

Hoofdstuk 10 *geeft een algemene beschrijving van de resultaten uit dit proefschrift, beschrijft de klinische implicaties en bevat aanbevelingen voor toekomstig onderzoek.*