

Wereldwijd wordt 10% van alle neonaten geboren vóór de 37 weken zwangerschap en is er volgens de internationale richtlijnen dus sprake van vroeggeboorte. De hieraan gerelateerde morbiditeit en mortaliteit hebben niet alleen grote gevolgen voor de pasgeborene en diens familie, maar ook voor de samenleving. De pathogenese van vroeggeboorte is complex en is nog altijd grotendeels onbekend. Ondanks uitgebreid wetenschappelijk onderzoek is vroeggeboorte nog steeds moeilijk te voorspellen en dus evenmin te voorkomen. Derhalve vormt vroeggeboorte één van de grootste klinische en wetenschappelijke uitdagingen in de moderne verloskundige zorg. In dit proefschrift richten wij ons op (1) het bestuderen van trends en risicofactoren voor vroeggeboorte, (2) het ontwikkelen van prognostische modellen voor vroeggeboorte en de daaraan gerelateerde complicaties en (3) het exploreren van de impact van (iatrogene) vroeggeboorte op de reproductieve besluitvorming van de ouders.

Deel 1. Trends en risicofactoren

In **hoofdstuk 2** presenteren wij een analyse van de temporele trends in de vroeggeboorten in Nederland. Het risico op vroeggeboorte (<37 weken) is 7.7% en het risico op ernstige vroeggeboorte (<32 weken) is 1.3%. Onze studie laat zien dat er tussen de jaren 2000 en 2007 een significante afname heeft plaats gevonden van zowel het risico op vroeggeboorte (van 6.4% naar 6.0% in eenling-zwangerschappen), als van het risico op perinatale sterfte. Voor eenling- zwangerschappen is

dit een gevolg van een significante afname in het aantal spontane vroeggeboorten zonder langdurig gebroken vliezen. Het risico op vroeggeboorte is voor nullipara vrouwen hoger dan voor multipara vrouwen. Voor meerlingzwangerschappen worden geen significante trends gevonden in het totale risico op vroeggeboorte, hoewel bij de subverdeling wel een significante toename van iatrogene vroeggeboorten wordt gezien. Deze trend richting meer iatrogene vroeggeboorten wordt voornamelijk gezien bij een zwangerschapsduur van 34 tot en met 36 weken. We zien tevens dat vroeggeboorte een grote bijdrage levert aan de totale incidentie van perinatale mortaliteit (68% van alle perinatale sterfte). De gerapporteerde afnemende trend van vroeggeboorten in eenlingzwangerschappen staat in contrast met studies in andere Westerse landen. Daarin wordt vaak beschreven dat het aantal vroeggeboorten juist is toegenomen. Dit wordt toegeschreven aan het grotere aantal obstetrische interventies in de preterme zwangerschap. Wij vermoeden dat onze afwijkende bevindingen worden veroorzaakt door sociaal-culturele en organisatorische verschillen welke de attitude van de artsen jegens interventies beïnvloeden.

Hoofdstuk 3 omvat een systematische review en meta-analyse inzake de etnische verschillen in het risico op vroeggeboorte. We hebben 45 studies gevonden die de relatie beschrijven tussen maternale etniciteit en het risico op vroeggeboorte.

Hiervan beschrijven 41 studies een significant positief verband tussen tenminste één etnische groep en het risico op vroeggeboorte. Vergeleken met blanke vrouwen blijken donkere vrouwen van (oorspronkelijk) Afrikaanse afkomst een significant verhoogd risico op vroeggeboorte te hebben. De bestudeerde artikelen laten een spreiding van gecorrigeerde odds ratios zien van 0.6 tot 2.3 (gepoolde odds ratio 2.0; 95% BI 1.8-2.2). Voor vrouwen met een Aziatische achtergrond is geen significant verband gevonden. Algemeen erkende confounders blijken de gevonden verschillen niet te verklaren. Ondanks de heterogeniteit in het definiëren van maternale etniciteit en het omgaan met confounders tussen de geïncludeerde studies, zijn etnische verschillen in het risico op vroeggeboorte duidelijk aanwezig. Deze bevinding vraagt om aanvullende studies naar de oorzaken van deze verschillen en naar preventieve maatregelen om de incidentie van vroeggeboorte te verlagen. Daarnaast dient onderzoek gedaan te worden naar etnische groepen buiten de Verenigde Staten, aangezien het merendeel van de bestaande studies daar is uitgevoerd.

In **hoofdstuk 4** hebben we in de Nederlandse populatie de etnische verschillen in het risico op vroeggeboorte en de daaraan gerelateerde perinatale complicaties onderzocht. In het totale cohort van 969.491 vrouwen is het overall risico op spontane vroeggeboorte 5.4%. Afrikaanse vrouwen hebben een significant verhoogd risico op vroeggeboorte, maar hebben een verlaagd risico op aansluitende neonatale complicaties (odds ratio 0.51; 95% BI 0.41-0.64). Mediterrane vrouwen hebben een verlaagd risico op vroeggeboorte, maar

ook een verlaagd risico op neonatale complicaties (odds ratio 0.84; 95% BI 0.72-0.98). Vergeleken met Europese blanke vrouwen, hebben de overige etnische groepen een verlaagd risico op neonatale complicaties na vroeggeboorte. Bij een identieke zwangerschapsduur lijken pasgeborenen van Afrikaanse, Zuid-Aziatische, Mediterrane en Oost-Aziatische moeders beter bestand te zijn tegen de schadelijke impact van vroeggeboorte. Een met vroeggeboorte belaste obstetrische voorgeschiedenis vormt één van de belangrijkste risicofactoren voor (opnieuw) een vroeggeboorte. Dit herhaalrisico is uitgebreid beschreven in wetenschappelijke literatuur als het gaat om opvolgende eenlingzwangerschappen.

In **hoofdstuk 5** hebben we onderzocht of dit herhaalrisico ook geldt in het geval van een opvolgende eenlingzwangerschap na een eerdere vroeggeboorte van een tweeling. Onze bevinding is dat het risico op een vroeggeboorte in een opvolgende eenlingzwangerschap significant is verhoogd na een vroeggeboorte van een tweeling (vergeleken met eerdere a terme geboorte van een tweeling). Tweelingzwangerschappen vormen dus niet alleen een risico voor vroeggeboorte in de huidige zwangerschap, maar verhogen ook het risico op vroeggeboorte in een eerstvolgende eenling-zwangerschap (5.2% versus 0.8%). Wij tonen aan dat het risico op vroeggeboorte in de eerstvolgende eenlingzwangerschap hoger is na een spontane vroeggeboorte van een tweeling (gecorrigeerde odds ratio 9.9; 95% BI 4.4-22.4) dan na een eerdere iatrogene vroeggeboorte van een tweeling.

Het herhaalrisico op vroeggeboorte neemt toe naarmate de zwangerschapsduur in de voorgaande tweelingzwangerschap korter is geweest.

In **hoofdstuk 6** hebben we de tegenovergestelde vraag onderzocht: wat is het risico op spontane vroeggeboorte in een tweelingzwangerschap bij vrouwen met een voorgaande eenlingzwangerschap? Onze resultaten tonen aan dat het risico op een spontane vroeggeboorte in een aansluitende tweelingzwangerschap significant verhoogd is als de voorgaande eenlingzwangerschap ook in een vroeggeboorte heeft geresulteerd. Van de 232 vrouwen met een vroeggeboorte in de eenlingzwangerschap hebben 132 vrouwen (56.9%) in de aansluitende tweelingzwangerschap een spontane vroeggeboorte gehad. Het risico op spontane vroeggeboorte bij de 3839 vrouwen die in hun voorgaande eenlingzwangerschap in de a terme periode zijn bevallen, is 20.9% (n=804).

Deel 2. Prognostische modellen

In het tweede deel van dit proefschrift stellen we ons tot doel om prognostische modellen te ontwikkelen voor het voorspellen van vroeggeboorte en de daaraan gerelateerde complicaties.

In **hoofdstuk 7** wordt de ontwikkeling en interne validatie beschreven van een prognostisch model voor het voorspellen van vroeggeboorte (<37 weken). Het ontwikkelde model bestaat uit 13 variabelen, heeft een AUC van 0.63 (95% BI 0.63-0.63) en laat overpredictie zien bij hogere waarden van voorspelde kansen. De

sterkst voorspellende variabelen zijn een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (odds ratio 9.53; 95% CI 9.03-10.06), drugs misbruik (odds ratio 4.23; 95% BI 3.54-5.06) en vaginaal bloedverlies in de eerste helft van de zwangerschap (odds ratio 4.10; 95% BI 3.65-4.61). Het prognostisch model heeft de potentie om vrouwen met een verhoogd risico op spontane vroeggeboorte te identificeren en daarmee om de zorgverlener te ondersteunen bij het maken van een individuele risicoselectie. Hoewel de ontwikkeling en validatie van dit prognostisch model een belangrijke volgende stap is in het proces van individuele risicoselectie, is het huidige model nog niet geschikt om geïmplementeerd te worden in de moderne obstetrische zorg. We verwachten echter dat toevoeging van extra variabelen die (nog) niet beschikbaar zijn in de PRN (Perinatale Registratie Nederland), zoals cervixlengte, de bruikbaarheid van het prognostisch model sterk zal verbeteren.

Hoofdstuk 8 beschrijft de ontwikkeling en interne validatie van een prognostisch model voor het antenataal voorspellen van neonatale sterfte in het geval van (dreigende) ernstige vroeggeboorte (<32 weken). Het model bestaat uit 7 variabelen en laat een brede spreiding zien van de voorspelde kansen (0.0035-0.675). Het discriminatieve vermogen van het model is goed (AUC 0.84). De variabelen zwangerschapsduur, het gebruik van antenatale corticosteroïden, het niveau van het ziekenhuis, maternale leeftijd, maternale etniciteit en intra-uteriene groeirestrictie zijn opgenomen in het uiteindelijke model. Al deze gegevens kunnen bekend zijn vóór de geboorte.

In de huidige klinische praktijk is de antenatale counseling van vrouwen (en hun partners) met een dreigende ernstige vroeggeboorte vaak gebaseerd op algemene informatie; niet specifiek voor het individu. Ons model kan als een hulpmiddel dienen voor zorgverleners bij het voorlichten van vrouwen met een dreigende ernstige spontane of iatrogene vroeggeboorte.

Deel 3. Impact van vroeggeboorte

In **Hoofdstuk 9** worden de resultaten gepresenteerd van een follow-up onderzoek van 304 vrouwen met een voorgeschiedenis van een iatrogene vroeggeboorte na het doormaken van vroege pre-eclampsie. Onze resultaten laten zien dat, bij follow-up na 5 tot 8 jaar na die eerste gecompliceerde zwangerschap, de

meerderheid van de vrouwen weer zwanger is geworden, of in elk geval de wens daartoe heeft. Echter, wanneer deze groep wordt vergeleken met vrouwen die een ongecompliceerde eerste zwangerschap hebben doorgemaakt, is een voorgeschiedenis van vroege pre-eclampsie (leidend tot iatrogene vroeggeboorte) geassocieerd met lagere percentages van opvolgende zwangerschappen in de eerste jaren na de vroege pre-eclampsie. Verder laten we zien wat bij een voorgeschiedenis van vroege pre-eclampsie de mogelijke redenen zijn om af te zien van een volgende zwangerschap. Verbeterde counseling en psychosociale begeleiding na het doormaken van een dergelijke gecompliceerde zwangerschap zou de reproductieve besluitvorming van koppels positief kunnen beïnvloeden.