

# PREVENTIE RECIDIEF SPONTANE VROEGGEBORTE

Versie 1.0

Verantwoording

NVOG

# Omschrijving van het probleem

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Doel van de richtlijn

Het doel van deze richtlijn is om de diagnostische en therapeutische maatregelen te formuleren die effectief gebleken zijn in de preventie van vroeggeboorte bij vrouwen zonder klinische verschijnselen van een vroeggeboorte, die in een eerdere zwangerschap een spontane vroeggeboorte hebben doorgemaakt.

\* Hoewel in de VIL een partus premature onder de 33 weken wordt aangehouden als een indicatie voor verwijzing, handelt deze richtlijn over de risico's op een vroeggeboorte in het algemeen (<37 weken). Zowel een eerste partus onder de 32 weken als een eerste partus tussen de 32 en 36 weken zijn beide geassocieerd met een verhoogd risico op een partus premature in een vervolg zwangerschap (respectievelijke RR (95% CI): 6.0 (4.1-8.8) en 4.8 (3.9-6.0)<sup>1</sup>. Omdat studies aangaande risico factoren voor een partus premature veelal een bevalling onder de 35 weken aanhouden als een klinisch belangrijke grens aannemen, wordt deze uitkomstmaat soms ook besproken.

## Definities

**Vroeggeboorte** Een vroeggeboorte is een bevalling bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 0/7 weken. Bij een zwangerschapsduur van meer dan 35 0/7 weken wordt het risico van belangrijke neonatale morbiditeit en mortaliteit echter betrekkelijk gering. In overeenstemming met de internationale literatuur over vroeggeboorte conformeren we ons in deze richtlijn aan deze bovengrens van minder dan 35 0/7 weken. Bij vroeggeboorte dient onderscheid gemaakt te worden in:

- spontane vroeggeboorte die optreedt zonder aanwijsbare oorzaak (al dan niet voorafgegaan door het breken van de vliezen), en
- iatrogene vroeggeboorte die het gevolg is van het termineren van de baring ten gevolge van ziekte van moeder of kind (bv. pre-eclampsie, HELLP-syndroom en/of groeivertraging).

### Cervixinsufficiëntie

Cervixinsufficiëntie is altijd gedefinieerd als een eerdere vroeggeboorte bij een amenorroeduur van 18 tot 26 weken, waarbij zonder evidente weeënactiviteit ontsluiting is ontstaan. Deze definitie is in de praktijk moeilijk hanteerbaar, omdat ook bij een aanvankelijk onbemerkte ontsluiting de vliezen kunnen breken of er weeënactiviteit kan ontstaan. In deze richtlijn is daarom deze diagnose verlaten.

## Etiologie van vroeggeboorte

De cascade die leidt tot vroeggeboorte, wordt geïnitieerd door een voortijdige pathologische rijping van de cervix, en is gekenmerkt door een verkorting en dilatatie van de cervix, veelal met een toegenomen uterusactiviteit, hoewel dat laatste niet altijd duidelijk klinisch herkenbaar is<sup>2</sup>. Hierbij spelen slecht gedefinieerde processen als infectie/kolonisatie of ontsteking, in samenhang met lokale dan wel systemische hormonale effecten en een genetische (multifactoriële) predispositie een rol<sup>3</sup>. Aangenomen wordt dat cervixveranderingen het opstijgen van micro-organismen faciliteren en dat dit via een lokale chorioamnionitis resulteert in een verhoogde prostaglandineproductie met eventuele toename van de weeënactiviteit tot gevolg<sup>2</sup>. Er is recentelijk veel aandacht voor periodontitis en gingivitis als onafhankelijke risicofactoren op een spontane vroeggeboorte (relatief risico (RR) 2,0; 95%-BI 1,2 tot 3,2)<sup>4</sup>. Als mogelijk werkingsmechanisme wordt verondersteld dat zowel de tandvleesaandoeningen als de vroeggeboorte een uiting zijn van een individuele genetische predispositie die leidt tot een versterkte intrinsieke inflammatoire of immunologische respons, met een toegenomen productie van inflammatoire cytokinen - zoals prostaglandine E<sub>2</sub>, interleukine (IL)-6, tumornecrosisfactor (TNF) en IL-1 - die de aanleiding is tot beide aandoeningen<sup>5,6</sup>.

## Incidentie van vroeggeboorte

Vroeggeboorte is gerelateerd aan 75% van de gevallen van perinatale sterfte en (ernstige) neonatale morbiditeit niet veroorzaakt door congenitale afwijkingen. Volgens de klassieke definitie (i.e. < 37 weken) was het percentage vroeggeboortes in Nederland in 2002 8,0%<sup>7</sup>. Vroeggeboorte gedefinieerd als een bevalling bij minder dan 35 weken, komt in 4,3% van de zwangerschappen voor [8]. Bij de in 2002 geboren kinderen met een zwangerschapsduur tussen de 23 6/7 en de 32 0/7 week werd 27% per primaire sectio geboren<sup>7</sup>. Van de spontane vroeggeboorten treedt de helft op bij vrouwen zonder een verhoogd risico op een vroeggeboorte [8]. Het herhalingsrisico wordt geschat op 15% (95%-BI 5-37)<sup>9</sup>. Het effect van de zwangerschapsduur waarbij vroeggeboorte is opgetreden, is onduidelijk<sup>9 10 11</sup>. Vrouwen met een spontane vroeggeboorte van een eenlingzwangerschap voor 35 weken hebben een ongeveer 5x zo hoge kans om de volgende keer opnieuw voor 35 weken te bevallen als vrouwen die na 35 weken bevielen (OR 5,6; 95%-BI 4,5-7,0). Bij vrouwen met een spontane vroeggeboorte van een tweelingzwangerschap voor 35 weken is deze kans indien zij nu zwanger is van een eenlingzwangerschap, ongeveer 2x zo hoog (OR 1,9; 95%-BI 0,5-8,1)<sup>11</sup>.

## Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### Diagnostiek

Er zijn vele onafhankelijke risicofactoren voor een partus prematurus bescheven, zoals een eerdere vroeggeboorte in de voorgeschiedenis (RR 2,6; 95%-BI 2,0-3,4); jonge leeftijd (< 16 jaar: OR 1,7; 95%-BI 1,1-2,8)<sup>12</sup>; matig (1-9 sigaretten per dag) tot veel (meer dan 10 sigaretten per dag) roken (OR 1,9; 95%-BI 1,0-3,6, respectievelijk 2,6; 95%-BI 1,1-1,6)<sup>13</sup> en cocaïnegebruik (OR 13,4; 95%-BI 1,2-145,0)<sup>14</sup>. Ook andere factoren zoals een uterusanomalie, conisatie van de cervix [15], DES-expositie in utero en meerlinggraviditeit worden in de literatuur steeds weer als een risicofactor genoemd. Het gebruik echter van bepaalde risicoscoringsystemen om daarmee bijvoorbeeld bij vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis hun risico op herhaling vooraf te bepalen, is vanwege een te lage sensitiviteit (ongeveer 20%) en te lage positief voorspellende waarden (ongeveer 30%) niet zinvol gebleken<sup>16</sup>. Werken en de mate van belasting tijdens het werk (zoals regelmatig tillen en de duur van het werken) is geen risicofactor (in een lage risicopopulatie) voor een vroeggeboorte; wel is werken in de nachtdienst, ook tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, een risicofactor (RR 1,5, 95%-BI 1,0-2,0)<sup>17</sup>.

### Preventie

**Preventieve bedrust** Op grond van observationele studies wordt verondersteld dat (extreme) lichamelijke activiteit een stimulerende invloed heeft op (voortijdige) uteruscontractiliteit<sup>18</sup>. De effectiviteit van bedrust bij het voorkomen van spontane vroeggeboorte is onbekend. Een Cochrane-review over dit onderwerp beschrijft slechts één studie met 1744 vrouwen die voldeed aan de inclusiecriteria<sup>19</sup>. De kwaliteit van deze cluster-gerandomiseerde studie was niet goed te beoordelen. Er werd gerapporteerd over 1266 vrouwen waarvan 432 bedrust en 836 placebomedicatie of geen interventie kregen. Het risico op spontane vroeggeboorte voor 37 weken was 7,9% in de onderzoeksgroep en 8,5% in de controlegroep (RR 0,9; 95%-BI 0,6-1,4). De reviewers wijzen in dit verband op de potentiële complicaties van bedrust voor zwangeren. Er zijn onvoldoende wetenschappelijke gegevens om het adviseren van bedrust ter preventie van spontane vroeggeboorte te rechtvaardigen.

### Monitoring van de uterusactiviteit

Over dit onderwerp werd in 1995 een meta-analyse gepubliceerd<sup>20</sup>. De auteurs analyseerden 6 gerandomiseerde studies, waarbij zij stratificeerden voor eenling- dan wel tweelingzwangerschappen. Voor eenlingzwangerschappen was thuismonitoring van de uterusactiviteit, met indien geïndiceerd tocolyse, geassocieerd met een statistisch significante reductie van het risico op premature partus (RR 0,8; 95%-BI 0,6-.98) en een toename van het geboortegewicht met 126 gram ( $p < 0,01$ ). Rapportage over neonatale uitkomst ontbrak, maar er was geen effect op het aantal opnamen op de NICU (RR .97; 95%-BI 0,6 tot 1,6). Gezien dit laatste gegeven wordt deze vorm van diagnostiek in Nederland niet toegepast.

### Coïtusverbod

Uit prospectieve gegevens van 407 nullipare zwangeren is gebleken dat coïtus (-frequentie) geen relatie heeft met vroeggeboorte<sup>21</sup>. Een secundaire analyse van twee gerandomiseerde studies naar het effect van

metronidazolbehandeling van zwangeren met bacteriële vaginose en *Trichomonas vaginalis* toonde geen relatie tussen coïtus en vroeggeboorte<sup>22</sup>. Er zijn geen specifieke gegevens bekend van zwangeren met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Het ontraden van coïtus ook in deze specifieke groep is niet wetenschappelijk onderbouwd.

### **Bacteriële vaginose**

Bacteriële vaginose is een verstoorde balans in de vaginale flora ten gevolge van een vermindering van de normale hoeveelheid lactobacillen en een overgroei van anaërobe micro-organismen zoals *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* en *Mobiluncus*. De klassieke diagnose is gebaseerd op de aanwezigheid van drie van vier criteria, te weten:

- abnormale fluor,
- vaginale pH > 4,7,
- clue-cells in een grampreparaat,
- positieve KOH-test (vislucht)<sup>23</sup>.

De Nugent-score, die loopt van 0 tot 10, is een alternatieve vorm van diagnostiek, die na introductie in 1991 vrijwel overal navolging vindt. De score is gebaseerd op telling van micro-organismen in een grampreparaat.

Bacteriële vaginose is een veronderstelde risicofactor voor spontane vroeggeboorte. De eerder onder Etiologie genoemde individueel verschillende respons op micro-organismen (interactie omgeving-genetische aanleg) bepaalt dan mede de klinische uiting van een dergelijke verstoorde balans<sup>24</sup>. Een recente meta-analyse van 18 studies bij 20.232 (merendeels laagrisico-) zwangeren toonde een meer dan tweemaal verhoogde kans op een spontane bevalling bij minder dan 37 weken in de aanwezigheid van bacteriële vaginose (OR 2,2; 95%-BI 1,5 tot 3,1)<sup>25</sup>. Het risico was groter bij vrouwen bij wie bacteriële vaginose eerder in de zwangerschap werd vastgesteld. Er kon geen significant verband met een spontane partus bij minder dan 34 of 32 weken worden vastgesteld. Er werd ook geen significante relatie met andere maternale en neonatale uitkomstmaten gevonden. Evenmin kon uitspraak gedaan worden over het specifieke risico bij vrouwen met een eerdere vroeggeboorte.

De effectiviteit van antibiotische behandeling van bacteriële vaginose ter preventie van spontane vroeggeboorte staat ter discussie. In een recente Cochrane-review werden 13 RCT's met in totaal 5300 vrouwen geanalyseerd<sup>26</sup>. Antibiotische behandeling bleek het aantal zwangeren met bacteriële vaginose te verminderen met 80% (OR 0,2; 95%-BI 0,19-0,24). In een ongeselecteerde populatie met zowel laag- als hoogrisico-vrouwen werd echter geen significante vermindering in het aantal gevallen van spontane vroeggeboorte en ook niet van neonatale morbiditeit en/of mortaliteit gevonden. Dit is overeenstemming met de studie van Klebanoff et al., waarbij er in de gehele - ongeselecteerde - groep zwangeren en in de groep met een spontane vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, vanwege een bacteriële vaginose behandeld met metronidazol, een toename is van vroeggeboorte (onder de 37 weken) (respectievelijk RR 1,8; 95%-BI 1,2-2,7 en RR 2,0; 95%-BI 0,95-4,3)<sup>27</sup>. In een hoogrisicopopulatie (> 70% met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis) werd in een groep zwangeren met een positieve foetale fibronectinetest (zie verder) een overeenkomstige verhoging van het risico op vroeggeboorte gevonden (RR 1,6; 95%-BI 1,1-2,4)<sup>28</sup>. Analyse van subgroepen leverde wel een aantal opvallende bevindingen op. Bij 114 vrouwen met een eerdere vroeggeboorte (twee studies) leidde antibiotische behandeling met metronidazol wel tot een statistisch significante afname van het prematuur ante partum breken van de vliezen (OR 0,1; 95%-BI 0,05-0,4); er werd echter geen verlenging van de zwangerschapsduur gevonden. Wel was er een afname van het aantal neonaten met een laag geboortegewicht (OR 0,3; 95%-BI 0,1-0,8). Uit een subanalyse van twee studies, waarbij 894 zwangeren met een intermediate en positieve Nugent-score relatief vroeg werden gescreend en behandeld met clindamycine (tussen 13 en 22 weken), bleek de kans op spontane vroeggeboorte eerder dan 37 weken significant gehalveerd te zijn (OR 0,5; 95%-BI 0,3-0,8).

Er lijkt onvoldoende wetenschappelijke grond te zijn om het screenen en behandelen van bacteriële vaginose bij zowel laag- als hoogrisicozwangeren te rechtvaardigen. Het valt niet uit te sluiten dat vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte mogelijk baat hebben bij (vroeg) screening en behandeling. Als er een antibiotische behandeling overwogen wordt is daarvoor clindamycine het meest aangewezen in een dosering van 300 mg tweemaal per dag, gedurende 5 dagen<sup>29</sup> en heeft een hoge sensitiviteit (83 %) en specificiteit (78 %), met een hoge diagnostische betrouwbaarheid (82%)<sup>30 31</sup>.

### **Asymptomatische bacteriurie**

Asymptomatische bacteriurie is geassocieerd met een verhoogd risico op spontane vroeggeboorte. Er moeten 7 patiënten worden behandeld om één geval van vroeggeboorte te voorkomen (number needed to treat: NNT). Behandeling met antibiotica vermindert het risico op vroeggeboorte (OR 0,6; 95%-BI 0,5-0,8; zie ook de

NVOG-richtlijn Urineweginfecties). Er zijn geen goede gegevens voorhanden over het nut van routinematig screenen (en zo nodig behandelen) van zwangeren in het algemeen en zwangere vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis in het bijzonder<sup>32</sup>.

### Fibronectinebepaling

Fibronectine (FN) is een extracellulair eiwit, aanwezig in de matrix tussen de vliezen en de maternale decidua. Foetaal fibronectine (fFN) is in de normale zwangerschap niet aantoonbaar voordat de bevalling zich aankondigt. Honest et al. publiceerden in 2002 een systematische review naar het voorspellend vermogen van cervicovaginale fibronectine voor het optreden van vroeggeboorte<sup>33</sup>. Zij rapporteerden zowel over studies bij patiënten met symptomen van vroeggeboorte, als over studies bij asymptomatische patiënten. Zij vonden 28 studies die rapporteerden over asymptomatische patiënten met of zonder hoog risico, waarvan er 7 door de reviewers als goed werden beoordeeld. De samenvattende ROC-curve van deze 7 studies laat zien dat, bij een sensitiviteit van 60% en een specificiteit van 85%, een positieve FN-test overeenkomt met een positieve LR van 4,0 (95%-BI 2,9 tot 5,5) en, bij een negatieve fibronectinetest, een negatieve LR van 0,78 (95%-BI 0,72-0,84) op een vroeggeboorte onder de 34 weken. Indien fibronectine kan worden aangetoond, met als grenswaarde 50 ng/ml, is het risico op een vroeggeboorte respectievelijk bij 35 en 28 weken 6x en 14x verhoogd<sup>34 35</sup>. Zolang er echter geen studies zijn die het nut van een interventie aantonen bij patiënten met een positieve (afwijkende) FN-test is de waarde van de FN-test bij patiënten met een eerdere vroeggeboorte onduidelijk.

### Meting van de cervixlengte

Voor de methode van cervixlengtemeting wordt verwezen naar [bijlage 2](#).

Een echografische meting van de cervix met de beste voorspellende waarde ten aanzien van een vroege vroeggeboorte wordt gemaakt tussen de 14 en 22 weken. Bij een cervixlengte korter dan 25 mm bij patiënten met een verhoogd risico (60% had een partus prematurus < 32 wk in de voorgeschiedenis) wordt een RR voor een herhaalde partus prematurus (< 35 wk) gevonden van 4,8 (95%-BI 2,1-11,1)<sup>36 37</sup>. In de praktijk wordt het bij een verkorting van de cervix aangeraden om op korte termijn een vervolgmeting van de cervix te verrichten<sup>38</sup>. Het is aangewezen om in hoogrisicozwangerschappen tweemaal een cervixlengte te meten: tussen 14-17 weken en tussen 18 en 22 weken<sup>39</sup>. Vroege cervixlengtemeting in een laagrisicopopulatie is niet zinvol vanwege een te lage sensitiviteit (19,4%)<sup>40</sup>.

Zowel de lengte van de cervix als ook funneling van het os internum zijn zinvol in het voorspellen van een vroeggeboorte bij patiënten zonder klinische verschijnselen<sup>41</sup>. Funneling is daarbij een onafhankelijke risicofactor binnen de groep patiënten met een verkorte cervix<sup>42</sup>. De aanwezigheid van funneling is geassocieerd met een grotere kans op een partus onder de 37 weken (35% vs 62%;  $p < 0,0007$ ). Het gecombineerd gebruik van cervixlengtemeting en FN-bepaling voor de voorspelling van het optreden van een vroeggeboorte is nog onduidelijk. De twee studies spreken elkaar tegen wat betreft de toegevoegde waarde<sup>43 44</sup>.

## Behandeling

### Cerclage

De beschikbare literatuur wordt sterk bepaald door selectie van de onderzochte populaties, waarbij de verhoogde risico's in de studies verschillend zijn benoemd. Ook bemoeilijken de onzekere criteria voor de diagnose cervixinsufficiëntie een effectieve selectie van patiënten die eventueel baat hebben bij een cerclage. Data zijn veelal heterogeen, waardoor een gecombineerde analyse moeilijk wordt. Tot op heden zijn er 6 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarbij vrouwen werden geïncludeerd met een vermeend verhoogd risico op een vroeggeboorte, waarbij het verhoogde risico bij alle studies zeer wisselend is gedefinieerd en de patiënten geen uitgesproken kandidaat waren voor een cerclage. De meta-analyse van 4 van de studies laat geen significante afname zien van vroeggeboorte door het aanbrengen van een cerclage; hoewel de risicoreductie voor een partus < 33 weken of < 37 weken respectievelijk 0,8 (95%-BI 0,6-0,98) en 0,9 (95%-BI 0,8-1,03) bedroeg, was er voor een partus < 32 weken een tegengestelde trend 1,3 (95%-BI 0,7-2,5)<sup>45</sup>. Wel wordt in de cerclagegroep een toename gevonden van complicaties (koorts in het kraambed) en andere interventies (opnamen/gebruik van tocolytica).

Een meer recente benadering van de indicatie tot cerclage gaat uit van de echografisch gemeten cervixlengte. De gegevens van 4 studies die gebruik maken van objectieerbare echografische cervixlengte als risicoschatter voor een partus prematurus, werden opnieuw geanalyseerd in een meta-analyse waarin alle patiëntgegevens opnieuw beoordeeld werden op individueel niveau<sup>46</sup>. Deze analyse toonde weliswaar een reductie in vroeggeboorte voor 37 weken, maar voor de preventie van vroeggeboorte voor 28 weken werden geen aanwijzingen gevonden (RR 1,0; 95%-BI 0,7-1,5). Belangrijker is misschien nog wel dat er ook geen



enkel effect gezien werd op de perinatale sterfte (RR 1,3; 95%-BI 0,8-2,1). Alleen de subgroep met een verkorte cervix na een eerdere vroeggeboorte heeft mogelijk baat (ter voorkoming van een partus onder de 35 weken) bij een therapeutische, secundaire cerclage (RR 0,6; 95%-BI 0,4-0,9; NNT circa 8). Een belangrijke bevinding van de analyse is dat bij de nog kleinere groep tweelingzwangerschappen het plaatsen van een echografisch geïndiceerde cerclage bij een verkorte cervix juist gepaard ging met een hogere kans op vroeggeboorte onder de 35 weken (RR 2,2; 95%-BI 1,2-4,0). De auteurs stellen echter dat het voor definitieve conclusies noodzakelijk is om een grotere studie uit te voeren.

Concluderend lijken cervixmeting en een cerclage indien de cervixlengte verkort is (bijvoorbeeld < 25 mm) mogelijk effectief bij vrouwen met een eerdere vroeggeboorte onder de 34 weken in de anamnese. De anamnese is hierbij belangrijk. Als er verdenking is op een eerdere vroeggeboorte met de klinische symptomen passend bij de vroegere diagnose cervixinsufficiëntie (plotseling verlies van de foetus zonder contracties), wordt er door velen bij een volgende partus een cerclage geplaatst, ook al is hiervoor geen onomstotelijk bewijs. Bij patiënten met een eerdere vroeggeboorte na een episode van contracties is een primaire cerclage niet aangewezen. De werkgroep neemt aan dat bij vrouwen met drie of meer derde trimester vroeggeboorten een primaire cerclage waarschijnlijk de zwangerschapsuitkomst verbetert<sup>47</sup>.

Over de effectiviteit van een 'noodcerclage' bij meerdere centimeters ontsluiting en expositie van de vliezen is geen gerandomiseerd onderzoek verricht. In een recente casecontrol-studie in een groep patiënten zonder klinische verschijnselen van een dreigende vroeggeboorte, werd na echografisch screenend onderzoek speculumonderzoek verricht indien er sprake was van een verkorte cervix (< 15 mm). Het verrichten van een (nood) cerclage, hetgeen geadviseerd werd bij zichtbare ontsluiting (gemiddeld 4 cm) en expositie van de vliezen, was geassocieerd met een afname van het risico op een partus onder de 32 weken (RR 0,3; 95%-BI 0,2-0,6)<sup>48</sup>.

Tussen de McDonald-techniek en de methode volgens Shirodkar - waarbij de blaas moet worden afgeschoven - is geen aantoonbaar verschil in effectiviteit; wel wordt bij de eerste methode een geringere kans op complicaties bij de operatie gevonden [49]. Ontslag direct na de ingreep met rust thuis is in effectiviteit vergelijkbaar met enkele dagen klinisch rust na de ingreep.

Over het rondom de ingreep geven van antibiotica en/of tocolyse is geen uitspraak te doen. Een abdominale cerclage wordt meestal gereserveerd voor vrouwen na een portio-amputatie of herhaalde mislukte cervicale cerclage. Succespercentages van 70-94% worden beschreven, maar vergelijkende studies ontbreken. De kans op complicaties door de operatie is 3-5%<sup>50</sup>.

## Progesteron

Bij zoogdieren is een daling van de progesteronspiegel geassocieerd met het op gang komen van de baring. Bij de mens zijn progesteronspiegels in bloed en vruchtwater voor en tijdens de baring vergelijkbaar. Wel zijn er aanwijzingen dat progesteron de vorming van gap junctions tussen myometriumspiercellen negatief beïnvloedt en dat tijdens de baring het aantal progesteronreceptoren afneemt. Dierexperimenteel bestaan er aanwijzingen dat progesteron de respons op infectie moduleert.

In een recente meta-analyse van studies bij vrouwen met een eerdere vroeggeboorte hadden vrouwen die progesteron kregen een lagere kans op vroeggeboorte dan vrouwen die placebo kregen (26,2% versus 35,9%; OR 0,5; 95%-BI 0,3-0,8; NNT 10)<sup>51</sup>. De meta-analyse omvat ruim 1300 patiënten. In de meta-analyse is geen onderscheid gemaakt naar de zwangerschapsduur bij de eerdere vroeggeboorte. Een vergelijkbaar effect werd gezien bij de vrouwen die specifiek met 17 $\beta$ -hydroxyprogesteroncaproaat tegenover placebo behandeld werden (29,3% versus 40,9%; OR 0,5; 95%-BI 0,22-0,93, NNT 9). Daarnaast hadden vrouwen die 17 $\beta$ -hydroxyprogesteroncaproaat kregen een significant lagere kans op een kind met een geboortegewicht onder de 2500 gram (OR 0,5, 95%-BI 0,4-0,7).

Er waren 8 studies die rapporteerden over perinatale mortaliteit, waarvan er 6 gingen over 17 $\beta$ -hydroxyprogesteroncaproaat en 2 over andere progestativa. Er is geen reductie in de perinatale mortaliteit in de progesterongroep (3,2% versus 4,2%; OR 0,7 (95%-BI 0,4-1,3; NNT 100). In de meta-analyse wordt niet gerapporteerd over neonatale morbiditeit. In de studie van Meis hadden kinderen van behandelde vrouwen significant minder vaak een necrotiserende enterocolitis (0% versus 3%, OR niet toepasbaar), een intracraniale bloeding (1% vs 5%; OR 0,3; 95%-BI 0,1-0,8) en extra zuurstof (15% vs 24%; OR 0,6; 95%-BI 0,4-0,9). Sepsis kwam even vaak voor (3% in beide groepen: OR 1,1; 95%-BI 0,4-3,6)<sup>52</sup>.

Alhoewel met betrekking tot perinatale morbiditeit en mortaliteit geen statistisch significante verschillen bestonden tussen de progesteron- en de controlegroep, is het redelijk om aan te nemen dat de significante reductie in premature partus correleert met de statistisch niet-significante trend naar minder morbiditeit en mortaliteit.

Ten aanzien van de veiligheid van het gebruik van progesteron vanaf het tweede trimester van de zwangerschap zijn de meeste gegevens geruststellend<sup>53 54 55</sup>. Een recente publicatie toont een verdubbeling van het risico op hypospadie, overigens zonder tekenen van virilisatie<sup>56</sup>. In die studie gaat het echter om

blootstelling in het eerste trimester. Deze onzekerheid moet met de ouders worden besproken.

Progesteron ter preventie van vroeggeboorte dient gestart te worden tussen de 16 en 20 weken en wordt gegeven tot 36 weken. Het middel 17 $\beta$ -hydroxyprogesteroncaproaat is in Nederland niet geregistreerd en kan daarom alleen verkregen worden na schriftelijke toestemming van de patiënt. Het is verkrijgbaar via de internationale apotheek in Venlo, waar het door iedere ziekenhuisapotheek in Nederland besteld kan worden. De adviesdosis van 17 $\beta$ -hydroxyprogesteroncaproaat is wekelijks 250 mg i.m.

### Behandeling van een peridontitis.

Het behandelen van een peridontitis voor 21 weken is, hoewel dit tot een verbetering leidde van het klinische peridontitis beeld niet geassocieerd met een afname van de vroeggeboorte onder de 32 weken of onder de 37 weken (hazard ratio 0.93; 95% CI: 0.63-1.37)<sup>57</sup>.

## Kernaanbevelingen

1. Het echografisch vervolgen van de cervixlengte bij een zwangerschapsduur van 18 tot 22 weken in een geselecteerde hoogrisicopopulatie is zinvol ter inschatting van het risico op een vroeggeboorte onder de 35 weken (bewijskracht niveau A).
2. Bij vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte met een echografisch gemeten cervixlengte kleiner dan 25 mm moet een cerclage overwogen worden (bewijskracht niveau A).
3. Bij vrouwen met een eerdere spontane vroeggeboorte onder de 34 weken in de anamnese dient de effectiviteit van progesteron in de preventie van vroeggeboorte besproken te worden (bewijskracht niveau A).

## Colofon

© 2007 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Richtlijnen NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de NVOG, is vastgesteld in de **590ste** ledenvergadering d.d. **28 maart 2007 te Utrecht**. Deze richtlijn is samengesteld door de Werkgroep Otterlo onder leiding van dr. S.A. Scherjon.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening **28 maart 2007**

NEDERLANDSE VERENIGING VOOR  
OBSTETRIE EN GYNAECOLOGIE  
Postbus 20075, 3502 LB Utrecht  
[www.nvog.nl](http://www.nvog.nl)

## Bijlage 1: Relevante studies

studie	design	patiënten	interventie/test	vergelijking	uitkomst
Hobel 1994 [64]	cluster gerandomiseerde studie: 13 ziekenhuizen werden gerandomiseerd voor interventie (5) of controle (8)	hoogrisicozwangeren geïdentificeerd met een risicoscoresysteem	bedrust thuis	geen interventie	vroeggeboorte (< 37 wk)



Colton 1999 [20]	meta-analyse van 6 gerandomiseerde klinische studies	eenlingzwangerschappen, verder niet geïdentificeerd	thuis monitoring van de uterus	niet gespecificeerd	incidentie of vroeggeboorte (niet gespecificeerd)
					opname kind op NICU
McDonald 2005 [26]	meta-analyse van 6 gerandomiseerde klinische studies	vrouwen met bacteriële vaginose	orale antibiotica	geen behandeling	vroeggeboorte (< 37 wk)
	meta-analyse van 6 gerandomiseerde klinische studies	vrouwen met bacteriële vaginose	vaginale antibiotica	geen behandeling	vroeggeboorte (< 37 wk)
Honest 2003 [41]	meta-analyse van 33 cohortstudies	asymptomatische vrouwen	meting van de cervixlengte		vroeggeboorte (< 34 wk)
Rust 2005 [42]	gematchte prognostische cohortstudie	alle eenlingzwangerschappen met een korte cervix (< 2,5 cm) zonder funneling, zwangerschapsduur 16-24 wk	funneling	geen funneling	vroeggeboorte (< 37 wk)
Honest 2002 [33]	prognostische meta-analyse	asymptomatische vrouwen	positieve fibronectinetest	negatieve fibronectinetest	vroeggeboorte (< 37 weeks).
Drakeley 2003 [45]	meta-analyse van 4 studies	vrouwen met een eerdere vroeggeboorte	electieve cerclage	geen cerclage of bedrust	vroeggeboorte (< 37 wk)
Berghella V, 2005 [46]	individuele patiëntendata-meta-analyse	vrouwen met een eerdere vroeggeboorte en een korte cervix	electieve cerclage	geen cerclage of bedrust	vroeggeboorte (< 37 wk)
Sanchez-Ramos 2005 [51]	meta-analyse van 5 studies	vrouwen met een eerdere vroeggeboorte	progesteron	placebo	vroeggeboorte (< 37 wk)

## Bijlage 2: Methode van cervixlengte meting

### *Abdominale cervixlengtemeting*

De abdominale benadering is verlaten vanwege een aantal nadelen: de vereiste volle blaas doet de cervixlengte ten onrechte toenemen en foetale delen of adipositas belemmeren de visualisatie van de cervix. Door deze factoren is het percentage waarbij de cervixmeting langs abdominale weg lukt bij minder dan 50%<sup>58</sup>.

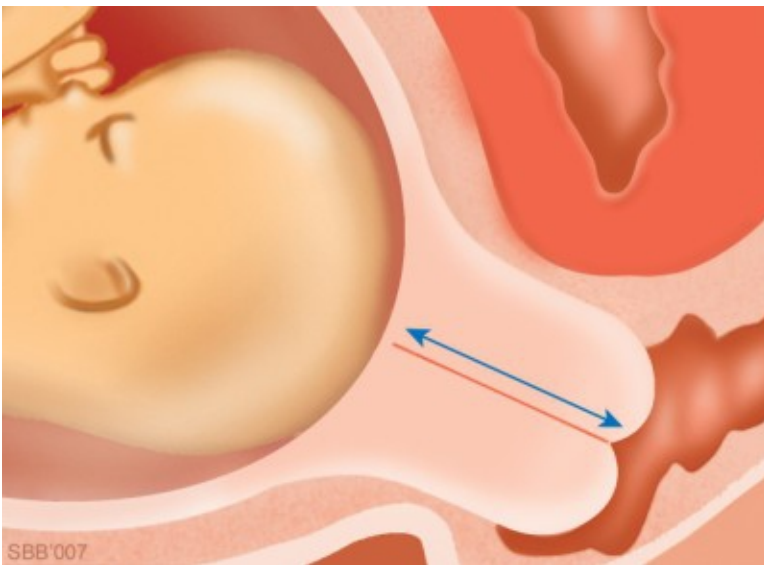
### *Transvaginale cervixlengtemeting (TVS)<sup>58 59</sup>*

Hierbij wordt de vaginale probe in de anterieure fornix geplaatst. De vrouw heeft een lege blaas, omdat door de blaasvulling ten onrechte een grotere cervixlengte wordt gevonden. Het cervicale kanaal wordt gevisualiseerd in het sagittale vlak als een dunne echolucente lijn tussen het ostium internum en het ostium externum.

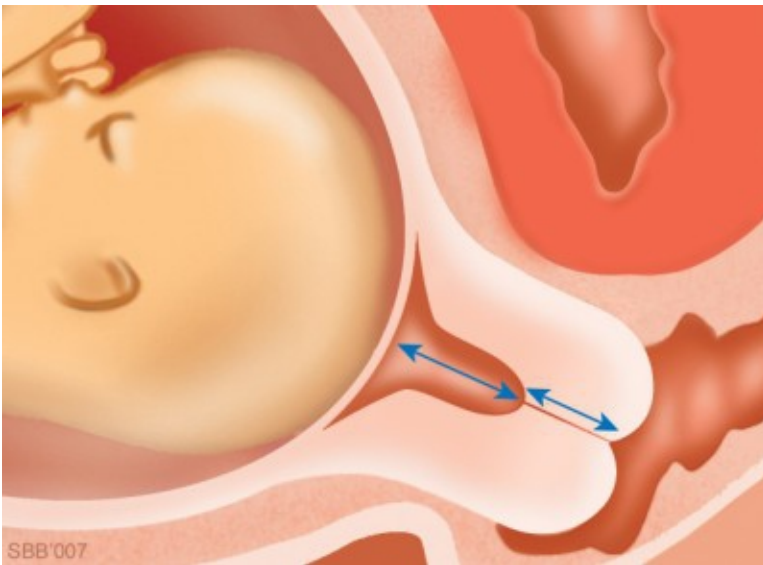
Om artificiële verlenging van de cervixlengte te vermijden wordt, nadat een goed beeld verkregen is, de transducer iets teruggetrokken tot het beeld vervaagt en hierna weer voorzichtig iets verder ingebracht tot er weer een goed beeld verkregen is. In principe moet hierbij de dikte van de voorlip gelijk zijn aan de dikte van de achterlip. Bij herhaling van het onderzoek wordt de kortste lengte genoteerd.

### *Verslaglegging en rapportage*

Bij een niet-afwijkend onderzoek worden in de status gegevens zoals de lengte (A in figuur 1) en de vorm van het ostium internum (T, Y, V of U) weergegeven<sup>60</sup>. Tevens wordt het voorliggende deel benoemd en wordt de placentalokalisatie beschreven indien à vue. De afstand van de placentarand tot het ostium internum wordt vastgelegd.



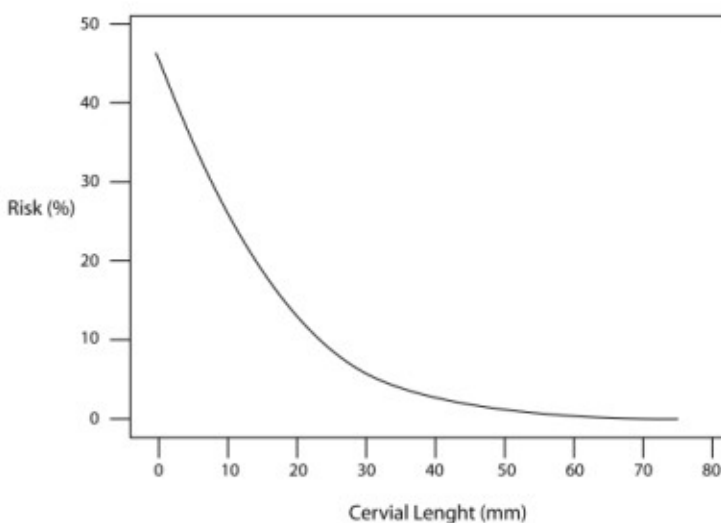
*Figuur 1: Transvaginaal (TVS) schematisch beeld van de normale cervix.  
A: functionele lengte van de cervix.*



*Figuur 2: schematisch beeld van cervix veranderingen: naast de functionele lengte van de cervix wordt bij een verkorting van de cervix tevens de aan of afwezigheid van funneling beschreven.*

Bij een afwijkend onderzoek wordt tevens, naast de functionele lengte van de cervix, de aan- of afwezigheid van funneling beschreven.

Bij het voorspellen van een vroeggeboorte optredend voor de zwangerschapsduur van 35 weken in een asymptomatische groep patiënten laten studies van laag- en hoogerisicozwangerschappen een optimale grenswaarde voor een positieve testuitslag zien van 25 mm<sup>34 59 61</sup>. Het risico op een vroeggeboorte voor 35 weken als functie van cervixlengte is weergegeven in figuur 3.



*Figuur 3: Cervixlengte en risico op vroeggeboorte.*

Indien toegepast kan het effect op de cervix van provocatietesten, zoals gaan staan en het uitoefenen van druk op de fundus worden beschreven.

#### *Reproduceerbaarheid*

TVS-US heeft een acceptabele interobserver-variabiliteit van 4-10% en een intraobserver-variabiliteit van 3-7%<sup>37</sup>. Tussen observers wordt in 87% van de metingen een verschil van gelijk aan of minder dan 2 mm gevonden<sup>62</sup>. Er worden echter soms duidelijke verschillen tussen waarnemers en ook binnen waarnemers gevonden, tot op 10 mm<sup>63</sup>. In slechts 1-3% van de metingen is er een inadequate visualisatie. Druk uitgeoefend op de fundus als provocatietest verbetert de diagnostische betrouwbaarheid van de cervixmetingen niet<sup>38</sup>.

# Referenties

## 1 - Kristensen J

Kristensen J, Langhoff-Roos J, Kristensen FB. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 2006; 86: 800-804.

## 2 - Romero R

Romero R, Mazor M, Munoz H, et al. The preterm labor syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1994; 734: 414-29 (bewijskracht niveau D).

## 3 - Romero R

Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: 1509-19 (bewijskracht niveau D).

## 4 - Offenbacher S

Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, et al. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 29-36 (bewijskracht niveau B).

## 5 - Hao K

Hao K, Wang X, Niu T, et al. A candidate gene association study on preterm delivery: application of high-throughput genotyping technology and advanced statistical methods. *Hum Mol Genetics* 2004; 13: 683-91 (bewijskracht niveau B).

## 6 - Mulherin Engel SA

Mulherin Engel SA, Erichsen HC, Savitz DA, et al. Risk of spontaneous preterm birth is associated with common proinflammatory cytokine polymorphisms. *Epidemiology* 2005; 16: 469-77 (bewijskracht niveau B).

## 7 - Droog J

Droog J, Ravelli A, Scherjon S, Walther F, red. *Perinatale zorg in Nederland 2002*. Bilthoven: Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2005 (bewijskracht niveau B).

## 8 - Iams JD

Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: Can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 652-5 (bewijskracht niveau B).

## 9 - Iams JD

Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 1035-40 (bewijskracht niveau B).

## 10 - Adams MM

Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 2000; 283: 1591-6 (bewijskracht niveau B).

## 11 - Bloom SL

Bloom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 379-85 (bewijskracht niveau B).

## 12 - Hediger ML

Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Krueger PM. Young maternal age and preterm labor. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 400-6 (bewijskracht niveau B).

## 13 - Kyrklund-Blomberg NB

Kyrklund-Blomberg NB, Granath F, Cnattingius S. Maternal smoking and causes of very preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 572-7 (bewijskracht niveau B).

## 14 - Kliegman RM

Kliegman RM, Madura D, Kiwi R, et al. Relation of maternal cocaine use to the risks of prematurity and low birth weight. *J Pediatr* 1994 May; 124: 751-6 (bewijskracht niveau B).

**15 - Kyrgiou M**

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcome after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. Lancet 2006; 367: 489-98 (bewijskracht niveau A1).

**16 - Mercer BM**

Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1885-93 (bewijskracht niveau B).

**17 - Pompeii LA**

Pompeii LA, Savitz DA, Evenson KR, et al. Physical exertion at work and the risk of preterm birth and small-for-gestational-age birth. Obstet Gynecol 2005; 105: 1279-88 (bewijskracht niveau B).

**18 - Newman RB**

Newman RB, Goldenberg RL, Moawad AH, et al, for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Occupational fatigue and premature rupture of membranes . Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 438-46 (bewijskracht niveau B).

**19 - Sosa C**

Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4, Art. No.: CD003581 (bewijskracht niveau A2).

**20 - Colton T**

Colton T, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. A meta analysis of home uterine activity monitoring. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1499-505 (bewijskracht niveau A1).

**21 - Kurki T**

Kurki T, Ylikorkala O. Coitus during pregnancy is not related to bacterial vaginosis or preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1130-4 (bewijskracht niveau B).

**22 - Berghella V**

Berghella V, Klebanoff M, McPherson C, et al, for the National Institute for Child Health and Developmental Maternal Fetal Medicine Units Network. Sexual intercourse association with asymptomatic bacterial vaginosis and Trichomonas vaginalis treatment in relationship to preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 1277-82 (bewijskracht niveau A2).

**23 - Amsel R**

Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74: 14-22 (bewijskracht niveau B).

**24 - Macones GA**

Macones GA, Parry S, Elkousy M, et al. A polymorfisme in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1504-8 (bewijskracht niveau B).

**25 - Leitich H**

Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 139-47 (bewijskracht niveau A1).

**26 - McDonald H**

McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 1. Art.No.:CD000262.pub2 (bewijskracht niveau A1).

**27 - Klebanoff MA**

Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 2001; 345: 487-93 (bewijskracht niveau B).

**28 - Shennan A**

Shennan A, Crawshaw S, Briley A, et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS Study. BJOG 2006; 113: 65-74 (bewijskracht niveau A2).

**29 - Ugwumadu A**

Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983-8 (bewijskracht niveau A2).

**30 - Nugent RP**

Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297-301 (bewijskracht niveau C).

**31 - Sha BE**

Sha BE, Chen HY, Wang QJ et al. Utility of Amsel criteria, Nugent score, and quantitative PCR for Gardnerella vaginalis, Mycoplasma hominis, and Lactobacillus spp. For the diagnosis of bacterial vaginosis in Human Immunodeficiency Virus infected women. *J Clin Microbiol* 2005; 4607-4612.

**32 - Smaill F**

Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 2, Art. No.: CD000490 (bewijskracht niveau A1).

**33 - Honest H**

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review *BMJ* 2002; 325: 301 (bewijskracht niveau A1).

**34 - Goldenberg RL**

Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 643-8 (bewijskracht niveau B).

**35 - Goldenberg RL**

Goldenberg RL, Klebanoff M, Carey JC, et al. Vaginal fetal fibronectin measurement from 8 to 22 weeks' gestation and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 469-75 (bewijskracht niveau B).

**36 - Berghella V**

Berghella V, Tolosa J, Kuhlman K, et al. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 723-30 (bewijskracht niveau B).

**37 - Cook CM**

Cook CM, Ellwood DA. The cervix as a predictor of preterm delivery 'at-risk' women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 109-13 (bewijskracht niveau B).

**38 - Leitich H**

Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, et al. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1465-72 (bewijskracht niveau B).

**39 - Berghella V**

Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, et al. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of the cervix in patients with high-risk pregnancies: does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 809-15 (bewijskracht niveau B).

**40 - Taipale P**

Taipale P, Hillesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 902-7 (bewijskracht niveau B).

**41 - Honest H**

Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, et al. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 305-22 (bewijskracht niveau B).

**42 - Rust OA**

Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, et al. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix. *Am J Obstet Gynaecol* 2005; 192: 1060-6 (bewijskracht niveau B).



43 - Rizzo G

Rizzo G, Capponi A, Arduini A, et al. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the cervix in predicting premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1146-51 (bewijskracht niveau B).

44 - Rozenberg P

Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, et al. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynaecol* 1997; 176: 196-9 (bewijskracht niveau B).

45 - Drakeley AJ

Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003253 (bewijskracht niveau A1).

46 - Berghella V

Berghella V, Odibo AO, To MS, et al. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181-9 (bewijskracht niveau A1).

47 - MRC/RCOG Working Party

Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516-23 (bewijskracht niveau A2).

48 - Daskalis G

Daskalis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of cervical insufficiency and bulging membranes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 221-6 (bewijskracht niveau B).

49 - Rozenberg P

Rozenberg P, Senat MV, Gillet A, Ville Y. Comparison of two methods of cervical cerclage by ultrasound cervical measurement. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 314-7 (bewijskracht niveau B).

50 - Lotgering FK

Lotgering FK, Gaugler-Senden IPM, Lotgering SF, Wallenburg HCS. Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 779-84 (bewijskracht niveau B).

51 - Sanchez-Ramos L

Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Delke I. Progestational agents to prevent preterm birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obst Gynecol* 2005; 105: 273-9 (bewijskracht niveau A1).

52 - Meis PJ

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al: National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85 (bewijskracht niveau A2).

53 - Resseguie LJ

Resseguie LJ, Hick JF, Bruen JA, et al. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmsted County (Minnesota), 1936-1974. *Fert Steril* 1985; 43: 514-9 (bewijskracht niveau B).

54 - Yonich JL

Yonich JL, Turner SR, Draper R. Medroxyprogesterone acetate in early pregnancy has no apparent fetal effects. *Teratology* 1988; 38: 135-44 (bewijskracht niveau C).

55 - Katz Z

Katz Z, Lancet M, Skornik J. Teratogenicity of progestogens given during the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 775-80 (bewijskracht niveau B).

56 - Carmichael SL

Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, et al. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 957-62 (bewijskracht niveau C).

57 - Michalowicz BS

Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth.

New Engl J Med 2006; 355: 1885-1894.

58 - To MS

To MS, Skentou C, Cicero S, Nicolaidis KH. Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15: 292-6 (bewijskracht niveau C).

59 - Kushnir O

Kushnir O, Vigil D, Izquierdo L, Schiff M, Curet LB. Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 991-3 (bewijskracht niveau C).

60 - Iams JD

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al, and The National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 1996; 334: 567-72 (bewijskracht niveau C).

61 - Timor-Tritsch IE

Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, et al. Can a 'snapshot' of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 990-5 (bewijskracht niveau C).

62 - Burger M

Burger M, Weber-Rossler T, Willmann. Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an intraobserver and new standard to improve the interobserver variability. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 188-93 (bewijskracht niveau C).

63 - Valentin L

Valentin L, Bergelin I. Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and with in the second and third trimester of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20: 256-62 (bewijskracht niveau C).

64 - Hobel CJ

Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high-risk women. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 54-62 (bewijskracht niveau C).

## Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).