

VU Research Portal

Preterm birth

Kamphuis, E.I.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kamphuis, E. I. (2019). *Preterm birth: Recurrence and risks of routine interventions*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl



11

Samenvatting

SAMENVATTING

Vroeggeboorte is een van de grootste problemen in de verloskunde. Vroeggeboorte en de daaropvolgende complicaties zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de neonatale morbiditeit en mortaliteit in de Westerse wereld. De incidentie van vroeggeboorte ligt in Europa tussen de 5 en 10% en wereldwijd worden jaarlijks ongeveer 15 miljoen kinderen te vroeg geboren.

Er zijn veel risicofactoren voor vroeggeboorte geïdentificeerd, maar de complete pathogenese is nog niet bekend. Een groot deel van de spontane vroeggeboorte vindt ook plaats bij vrouwen zonder bekende risicofactoren. Daarnaast verhogen bepaalde gynaecologische interventies, zoals bijvoorbeeld een lisexcisie of geassisteerde voortplanting het risico op spontane vroeggeboorte.

Beter begrip van de complexe etiologie van vroeggeboorte zou ons in staat stellen om vrouwen die “at risk” zijn beter en/of vroeger te selecteren en daarmee in de toekomst vroeggeboorte deels te kunnen voorkomen. In dit proefschrift ligt de focus op risicofactoren voor (herhaalde) vroeggeboorte (deel I) en gynaecologische interventies als risicofactor voor vroeggeboorte, zoals een lisexcisie bij afwijkende cervixcytologie en geassisteerde voortplanting middels IVF (deel II).

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

Deel I: Idiopathische (herhaalde) spontane vroeggeboorte

Hoofdstuk 2 beschrijft een nationale retrospectieve cohortstudie van 52,978 vrouwen waarin we de incidentie van spontane en iatrogene vroeggeboorte in drie opeenvolgende eenling zwangerschappen vergeleken en de impact van de uitkomst van de 1e en 2e zwangerschap op het risico van (herhaalde) vroeggeboorte in de 3e zwangerschap.

De incidentie van vroeggeboorte verminderde met 50% van 7.0% in de 1e naar 3.7% in de 2e zwangerschap. Hierna bleef de incidentie relatief stabiel in de 3e zwangerschap (3.4%).

De uitkomst van de 2e zwangerschap is meer voorspellend voor (herhaalde) vroeggeboorte in de 3e zwangerschap dan de uitkomst van de 1e zwangerschap (sPTB aOR 7.3 (95% CI 6.3-8.4) en iPTB aOR 5.9 (95% CI 4.5-7.9) in de 2e zwangerschap versus sPTB aOR 3.0 (95% CI 2.6-3.4) en iPTB aOR 2.7 (95% CI 2.1-3.4) in de 1e zwangerschap). In de voorspelling van spontane vroeggeboorte per subtype (spontane of iatrogene vroeggeboorte) in de 3e zwangerschap, is spontane

vroeggeboorte in de 2e zwangerschap het best voorspellend voor spontane vroeggeboorte in de 3e zwangerschap en iatrogene vroeggeboorte in de 2e voor iatrogene vroeggeboorte in de 3e zwangerschap.

Hoofdstuk 3 beschrijft een nationale retrospectieve cohortstudie van 2,361 vrouwen met drie opeenvolgende eenling zwangerschappen met een spontane vroeggeboorte <37 weken in de eerste zwangerschap. We evalueerden de impact van het tijdsinterval tussen de zwangerschappen op het risico op herhaalde vroeggeboorte in de tweede en derde zwangerschap, zowel middels conventionele als conditionele regressieanalyse. Eerdere studies lieten zien dat zowel een kort als een lang tijdsinterval tussen twee zwangerschappen een risico factor is voor (herhaalde) vroeggeboorte. Of deze associatie beïnvloed is door andere risicofactoren, waaronder verschillende aspecten zoals socio-economische status, ethniciteit, demografische factoren en leefstijlfactoren is onduidelijk. In dit proefschrift is deze associatie verder onderzocht waarbij we onbekende versturende variabelen uitsloten door zowel een conditionele als een conventionele logistische regressieanalyse uit te voeren in een cohort vrouwen met drie opeenvolgende eenling zwangerschappen. We gebruikten hiervoor een “matched model” om de impact van het tijdsinterval tussen de zwangerschappen te analyseren waarin elke moeder werd gebruikt als controle voor haar eigen risico factoren. Hiermee werd volledig gecorrigeerd voor persisterende maternale factoren.

We vonden dat een kort tijdsinterval (0-5 maanden) geassocieerd is met een verhoogd risico op herhaalde vroeggeboorte <37 weken (OR 2.2, 95% CI 1.6-3.1) en vroeggeboorte <32 weken (OR 2.9, 95% CI 1.4-5.9). Een lang interval (≥ 60 maanden) is ook geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte <37 weken (OR 2.2, 95% CI 1.3-3.7). Conditionele regressieanalyse bevestigde het effect van een kort interval op herhaalde vroeggeboorte <37 weken.

Hoofdstuk 4 beschrijft een nationale retrospectieve cohortstudie met 15,351 vrouwen met 2 opeenvolgende eenling zwangerschappen met een spontane vroeggeboorte <37 weken in de eerste zwangerschap. We evalueerden het effect van het foetale geslacht in de eerste zwangerschap op de kans van herhaalde spontane vroeggeboorte in de tweede zwangerschap.

Eerdere studies lieten zien dat het foetale geslacht van invloed is op de kans op spontane vroeggeboorte, waarbij een mannelijke foetus een verhoogd risico op vroeggeboorte heeft. Dit suggereert dat bij vrouwen die prematuur bevallen van een vrouwelijke foetus er mogelijk een onderliggende maternale factor bijdraagt aan de vroeggeboorte vergeleken met vrouwen die bij dezelfde termijn van een

mannelijke foetus bevallen. Aangezien deze onderliggende maternale factor bij een tweede zwangerschap nog steeds aanwezig is, zal een vrouw die in de eerste zwangerschap een spontane vroeggeboorte van een vrouwelijke foetus heeft, waarschijnlijk ook een verhoogd risico op vroeggeboorte in de tweede zwangerschap hebben vergeleken met vrouwen die in de eerste zwangerschap van een mannelijke foetus prematuur bevielen. Deze hypothese hebben we getest door het effect van het foetale geslacht in de eerste zwangerschap op de herhaalkans van spontane vroeggeboorte in de tweede zwangerschap te evalueren. Het cohort bevatte 15,351 vrouwen met een spontane vroeggeboorte van een eenling tussen 1999 en 2009. We vonden een verhoogd risico op herhaalde vroeggeboorte <37 weken na een vroeggeboorte van een vrouwelijke foetus in de eerste zwangerschap ten opzichte van een mannelijke foetus in de eerste zwangerschap (aOR 1.2, 95% CI 1.05-1.3). We vonden een zelfde effect voor het risico op herhaalde vroeggeboorte <32 weken (aOR 4.5, 95% CI 1.5-13).

Deel II: Spontane vroeggeboorte na routine gynaecologische interventies

Hoofdstuk 5 beschrijft een beslis en kosteneffectiviteitsanalyse waarbij het effect van 8 verschillende screeningsprogramma's voor baarmoederhalskanker werd onderzocht op enerzijds het risico van spontane vroeggeboorte en daar bijbehorende neonatale uitkomst en anderzijds de gewonnen maternale levensjaren en de kosten van zowel de screening als de vroeggeboorte.

Vroege detectie en behandeling van cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) heeft de incidentie en mortaliteit van baarmoederhalskanker gereduceerd. Cervicale chirurgie, zoals bv een lisexcisie, is echter geassocieerd met vroeggeboorte. Eerdere studies die de kosteneffectiviteit van screeningprogramma's van baarmoederhalskanker onderzochten, hebben deze ongewenste bijkomende uitkomsten zoals vroeggeboorte, niet meegenomen. In dit proefschrift hebben we het effect van 8 verschillende primaire cytologische screeningsprogramma's vergeleken wat betreft het effect op extra vroeggeboorte en bijbehorende neonatale morbiditeit en mortaliteit enerzijds ten opzichte van de gewonnen maternale levensjaren door preventie van baarmoederhalskanker anderzijds. Hierbij zijn tevens de kosten van zowel screening als vroeggeboorte meegenomen. We vonden dat 3-jaarlijkse baarmoederhalsscreening met de bijbehorende behandeling bij vrouwen jonger van 30 jaar beperkte gewonnen levensjaren oplevert ten koste van substantiële nadelige perinatale uitkomst. Vrouwen met een (toekomstige) kinderwens zouden daarom baat hebben bij een meer voorzichtige

screeningsmethode waarbij zowel het individuele risico op baarmoederhalskanker als vroeggeboorte moet worden meegenomen.

Hoofdstuk 6 beschrijft een systematische review en meta-analyse van 20 studies met in totaal 12,159,293 vrouwen. We onderzochten het risico van vroeggeboorte na behandelde versus niet behandelde cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN).

Cervicale chirurgie is geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte. Recente studies betwijfelen of dit door de cervicale chirurgie komt, de cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) zelf of een onderliggende gemeenschappelijke afwijkingen resulterend in zowel CIN als vroeggeboorte. Dit zou de associatie tussen cervicale chirurgie en vroeggeboorte kunnen beïnvloeden. Om dit te onderzoeken, hebben we een systematische review en meta-analyse uitgevoerd waarin we de zwangerschapsuitkomsten vergeleken van vrouwen met behandelde CIN voor of tijdens de zwangerschap, onbehandelde CIN en vrouwen zonder CIN. Vrouwen met een behandelde CIN, voor of tijdens de zwangerschap, hebben een significant verhoogd risico op vroeggeboorte <37 weken (OR 1.7, 95% CI 1.0-2.7) ten opzichte van vrouwen met een onbehandelde CIN. Bij vrouwen met behandelde CIN voor de zwangerschap is er een trend naar een verhoogd risico op vroeggeboorte <37 weken ten opzichte van vrouwen met onbehandelde CIN (OR 1.4, 95% CI 0.85-2.3). Vrouwen die tijdens de zwangerschap behandeld werden, hadden een verhoogd risico op vroeggeboorte (OR 6.5, 95% CI 1.1-37) en (P)PROM (OR 1.8, 95% CI 1.4-2.2) ten opzichte van vrouwen met onbehandelde CIN. Het toegenomen risico op vroeggeboorte na cervicale chirurgie is met name verhoogd als de behandeling tijdens de zwangerschap plaatsvindt. Maar als deze voor de zwangerschap heeft plaatsgevonden is er ook een trend naar een verhoogd risico, echter is dit niet significant verschillend.

Hoofdstuk 7 beschrijft een beslisanalyse waarbij het effect van het individuele vroeggeboorterisico op doorgaande zwangerschappen, meerlingzwangerschappen en neonatale uitkomsten na single (SET) en double embryotransfer (DET) volgens het model van Hunault worden geanalyseerd.

We vonden dat bij vrouwen met goede vruchtbaarheidskansen 1 IVF-cyclus met DET ten opzichte van SET de kans op doorgaande zwangerschap verhoogde van 29 naar 39%, ten koste van een toename van slechte neonatale uitkomst variërend 1.4 - 11% per zwangerschap, afhankelijk van het individuele vroeggeboorte risico. Bij vrouwen met slechte vruchtbaarheidskansen verhoogde DET ten opzichte van SET de kans op een doorgaande zwangerschap van 8 naar 11% ten koste van minimale toename van neonatale slechte uitkomst, variërend van 0.3-0.4%

afhankelijk van het individuele vroeggeboorteterisico van de vrouw. De optimale embryo transfer strategie bij IVF is daarom afhankelijk van zowel de kans op eenling of meerlingzwangerschap van de vrouw als haar individuele vroeggeboorte risico. Onze analyse pleit voor een individueel beleid gebaseerd op zowel de individuele (meerling)zwangerschapskansen als het individuele vroeggeboorteterisico.

Hoofdstuk 8 is een opiniestuk waarin we beschrijven hoe de indicatie van IVF over de jaren is uitgebreid en wat het beperkte onderliggende bewijs hiervoor is. Tot slot beschrijven we de balans van voor en nadelen van IVF bij bepaalde indicaties.

IVF heeft ervoor gezorgd dat vele koppels met onvruchtbaarheid toch een kind konden krijgen. Heden ten dage wordt IVF echter ook aangeboden aan koppels met verminderde vruchtbaarheid, bijvoorbeeld gebaseerd op milde mannelijke factor, endometriose en onverklaarde subfertiliteit. Aangezien IVF onder andere is geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte, rijst de vraag of de potentieel toegenomen zwangerschapskansen opweegt tegen het risico van de behandeling, de daaropvolgende zwangerschap en neonatale uitkomst bij deze minder strikte indicaties.

In dit opiniestuk geven we een overzicht van de verandering van indicaties voor IVF over de jaren, de spaarzame bewijsvoering wereldwijd voor IVF bij deze indicaties en een overzicht van de eventuele negatieve zwangerschapsuitkomsten en lange termijn effecten van IVF op de gezondheid van IVF kinderen.

Kritische indicatiestelling en counseling van routine gynaecologische interventies ter preventie van vroeggeboorte

Aangezien vroeggeboorte de grootste oorzaak van neonatale morbiditeit en mortaliteit blijft in de Westerse wereld, is het belangrijk om gynaecologische interventies die vroeggeboorte kunnen induceren kritisch te evalueren. Deze vroeggeboortes zouden namelijk mogelijk voorkomen kunnen worden. In dit proefschrift hebben we vroeggeboorte na screening voor baarmoederhalskanker en vroeggeboorte na geassisteerde voortplanting geëvalueerd.

Invasieve therapie voor CIN laesies die bij screening naar baarmoederhalskanker gevonden zijn, geven een verhoogd risico op vroeggeboorte. Derhalve zou alvorens hiertoe over wordt gegaan, het risico op progressie van de CIN laesie naar baarmoederhalskanker en het risico op vroeggeboorte moeten worden afgewogen. Aangezien tot 40% van CIN2 laesies spontaan in regressie gaan, zou men terughoudend moeten zijn met invasieve therapie voor CIN2 laesies bij vrouwen met een (toekomstige) kindwens. Deze informatie moet worden meegenomen in de counseling van vrouwen. Dit is nog belangrijker gezien de

toename van colposcopieën sinds de invoering van primair HPV screening. Naast deze secundaire preventie middels het screeningsprogramma, ligt er ook een belangrijke rol in de primaire preventie door middel van HPV vaccinaties.

Een andere belangrijke routine gynaecologische interventie met een verhoogd risico op vroeggeboorte, is een curettage als behandeling voor 1e trimester miskramen. Miskramen zijn de meest voorkomende complicatie van de zwangerschap in het eerste trimester. Aangezien er ook minder invasieve behandeling hiervoor mogelijk is, zonder verhoogd risico op vroeggeboorte, zouden klinici terughoudend moeten zijn met het aanbieden van een curettage. Daarnaast zou het risico op vroeggeboorte betrokken moeten worden in de counseling van vrouwen met een miskraam of een verzoek tot abortus.

Tot slot pleit ik ervoor om bij iedere gynaecologische interventie kritisch de indicatie te evalueren, rekening houdend met onbedoelde korte en lange termijn neveneffecten, zoals vroeggeboorte en daarnaast deze risico's ook standaard te betrekken in de counseling van patiënten.