

SAMENVATTING

PREVENTIE BIJ VERHOOGD RISICO OP VROEGGEBORTE - EVALUATIE VAN EEN AANTAL COURANTE INTERVENTIES





Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg is een parastatale, opgericht door de programmawet (1) van 24 december 2002 (artikelen 259 tot 281) die onder de bevoegdheid valt van de Minister van Volksgezondheid en Sociale Zaken. Het Centrum is belast met het realiseren van beleidsondersteunende studies binnen de sector van de gezondheidszorg en de ziekteverzekering.

Raad van Bestuur

	Effectieve Leden	Plaatsvervangende Leden
Voorzitter	Pierre Gillet	
Leidend ambtenaar RIZIV (vice-voorzitter)	Jo De Cock	Benoît Collin
Voorzitter FOD Volksgezondheid (vice-voorzitter)	Dirk Cuypers	Christiaan Decoster
Voorzitter FOD Sociale Zekerheid (vice-voorzitter)	Frank Van Massenhove	Jan Bertels
Administrateur-generaal FAGG	Xavier De Cuyper	Greet Musch
Vertegenwoordigers Minister van Volksgezondheid	Bernard Lange	Brieuc Van Damme
	Bernard Vercruysse	Annick Poncé
Vertegenwoordigers Minister van Sociale Zaken	Lambert Stamatakis	Claudio Colantoni
	Ri De Ridder	Koen Vandewoude
Vertegenwoordigers Ministerraad	Jean-Noël Godin	Philippe Henry de Generet
	Daniel Devos	Wilfried Den Tandt
Intermutualistisch Agentschap	Michiel Callens	Frank De Smet
	Patrick Verertbruggen	Yolande Husden
	Xavier Brenez	Geert Messiaen
Beroepsverenigingen van de artsen	Marc Moens	Roland Lemye
	Jean-Pierre Baeyens	Rita Cuypers
Beroepsverenigingen van de verpleegkundigen	Michel Foulon	Ludo Meyers
	Myriam Hubinon	Olivier Thonon
Ziekenhuisfederaties	Johan Pauwels	Katrien Kesteloot
	Jean-Claude Praet	Pierre Smiets
Sociale partners	Rita Thys	Catherine Rutten
	Paul Palsterman	Celien Van Moerkerke
Kamer van Volksvertegenwoordigers	Lieve Wierinck	



Controle

Regeringscommissaris

Steven Sterckx

Directie

Algemeen Directeur
Adjunct Algemeen Directeur
Programmadirectie

Raf Mertens
Christian Léonard
Kristel De Gauquier
Dominique Paulus

Contact

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)
Doorbuilding (10^e verdieping)
Kruidtuinlaan 55
B-1000 Brussel
België

T +32 [0]2 287 33 88

F +32 [0]2 287 33 85

info@kce.fgov.be

<http://www.kce.fgov.be>

SAMENVATTING

PREVENTIE BIJ VERHOOGD RISICO OP VROEGGEBORTE - EVALUATIE VAN EEN AANTAL COURANTE INTERVENTIES

KRISTIEN ROELENS, DOMINIQUE ROBERFROID, NADERA AHMADZAI, MOHAMMED ANSARI, KAVITA SINGH, LAURA GAUDET, SOPHIE ALEXANDER, FILIP COOLS, BÉNÉDICTE DE THYSEBAERT, PATRICK EMONTS, GILLES FARON, WILFRIED GYSELAERS, CHRISTINE KIRKPATRICK, LIESBETH LEWI, HILDE LOGGHE, ANNE NISSET, VINCENT RIGO, INGE TENCY, BART VAN OVERMEIRE, LEEN VERLEYE



COLOFON

Titel:	Preventie bij verhoogd risico op vroeggeboorte - Evaluatie van een aantal courante interventies – Samenvatting
Auteurs:	Kristien Roelens (UZ Gent), Dominique Roberfroid (KCE), Nadera Ahmadzai (Ottawa Hospital Research Institute), Mohammed Ansari (Ottawa Hospital Research Institute), Kavita Singh (Ottawa Hospital Research Institute), Laura Gaudet (Dalhousie University, Canada), Sophie Alexander (ULB), Filip Cools (UZ Brussel), Bénédicte de Thysebaert (Belgian Midwife Association), Patrick Emonts (CHU de Liège), Gilles Faron (UZ Brussel), Wilfried Gyselaers (Ziekenhuis Oost-Limburg), Christine Kirkpatrick (Hôpital Erasme Bruxelles), Liesbeth Lewi (UZ Leuven), Hilde Logghe (AZ St.-Lucas Brugge), Anne Niset (Belgian Midwife Association), Vincent Rigo (CHU de Liège), Inge Tency (KAHO Sint Lieven), Bart Van Overmeire (Hôpital Erasme Bruxelles), Leen Verleye (KCE)
Project coordinator:	Dominique Paulus (KCE)
Reviewers:	Pascale Jonckheer (KCE), Françoise Mambourg (KCE), Raf Mertens (KCE), Dominique Paulus (KCE)
Stakeholders:	Liesbet Timmers (Belgian Midwife Association), Yannic Verhaest (VVOC), Trinette Dirickx (VVOC), Anita Verhille (VVOC)
Externe validatoren:	Gilles Kayem (CHU Louis Mourier – France), Geert Page (Jan Yperman Ziekenhuis)
CEBAM validatoren:	Jan Bosteels (Imelda Ziekenhuis Bonheiden), Roland Van Dijck (Heilig Hartziekenhuis Leuven), Stijn Van de Velde (CEBAM)
Acknowledgements:	We danken alle deelnemers aan de LOK/GLEM groepen in Brugge, Gent, Anderlecht en Elsene en de volgende medewerkers van het Ottawa Hospital Research Institute: David Moher, Chantelle Garritty, Mark Walker, Brian Hutton, Rebecca Skidmore en Raymond Daniel.
Andere gemelde belangen:	Honoraria of een andere compensatie voor het schrijven van een publicatie of het deelnemen aan de ontwikkeling ervan: Rebecca Skidmore (AHRQ) Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker ('principal investigator') of onderzoeker: Chantelle Garritty, Laura Gaudet, Liesbeth Lewi (academische studies bijv. over monochoriale tweelingen), Kristien Roelens, Geert Page Een beurs, honoraria of fondsen voor een personeelslid of een andere vorm van compensatie voor het uitvoeren van onderzoek: Wilfried Gyselaers (Promotor PhD's: IWT en LCRP-project van Universiteit Hasselt) Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Bart Van Overmeire (IPOKRATES cursussen), Geert Page (spreekbeurten over EBM voor LOK's; congressen Urologie), Roland Van Dijck (deelname congres) Voorzitterschap of verantwoordelijkheidsfunctie van een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Anita Verhille (bestuurslid VVOC), Trinette Dirickx (board member VVOC), Yannic Verhaest (bestuurslid VVOC), Geert Page (lid VVOC)



Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Anita Verhille, TrINETTE Dirikx, Yannic Verhaest

Alle experten en stakeholders evenals de validatoren die geraadpleegd werden voor dit rapport, werden geselecteerd op basis van hun expertise op het gebied van vroeggeboorte. Hierdoor hebben zij per definitie allemaal een bepaalde graad van belangenconflict met het hoofdonderwerp van dit rapport.

Layout:

Ine Verhulst

Disclaimer:

- **De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.**
- **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.**
- **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur.**
- **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**

Publicatiedatum:

11 juli 2014

Domein:

Good Clinical Practice (GCP)

MeSH:

Premature birth; Obstetric labor; premature; Secondary prevention; Tertiary prevention

NLM classificatie:

WQ 330

Taal:

Nederlands

Formaat:

Adobe® PDF™ (A4)

Wettelijk depot:

D/2014/10.273/60

Copyright:

De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd»

<http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten>.



Hoe refereren naar dit document?

Roelens K, Roberfroid D, Ahmadzai N, Ansari M, Singh K, Gaudet L, Alexander S, Cools F, de Thysebaert B, Emonts P, Faron G, Gyselaers W, Kirkpatrick C, Lewi L, Logghe H, Niset A, Rigo V, Tency I, Van Overmeire B, Verleye L. Preventie bij verhoogd risico op vroeggeboorte - Evaluatie van een aantal courante interventies – Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 228As. D/2014/10.273/60.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.



■ VOORWOORD

Het blijft een verbazende vaststelling hoe moeilijk zowel arts als patiënt het hebben met die ene welbepaalde therapeutische optie (die nochtans vaak legitiem is), genaamd 'niets doen'! Zeker wanneer een zwangere vrouw veel te vroeg in arbeid dreigt te gaan, is niets doen absoluut '*not done*'. Medio vorige eeuw legde men die vrouwen aan een alcohol-infuus. Behalve dat het misschien zorgde voor een vrolijk sfeertje in de ziekenzaal, bleek het effect uiteindelijk nihil te zijn. Maar de baby was intra-uterien wel mee aan de drank. Veel dramatischer was het decennialang gebruik van diethylstilbestrol (DES) tegen dreigend miskraam en vroeggeboorte. Niet alleen bleek ook dit middel niet werkzaam, maar pas in 1970 werd de link gelegd met het ontstaan van zeldzame genitale kankers bij jonge vrouwen die zelf als foetus aan het product waren blootgesteld.

Intussen zijn we een halve eeuw en vele duizenden publicaties verder, en zouden we in principe toch veel beter moeten weten wat werkt en wat niet. Welnu, de realiteit is iets minder glorieus. Voor de meeste van de klinische vragen zijn de écht goede studies nog steeds op de vingers van één hand te tellen, als ze al niet gewoonweg ontbreken. Met de schaarse bewijzen die er zijn, aangevuld met de inbreng van talrijke experts uit de praktijk, die we hierbij danken voor hun zeer gewaardeerde hulp, konden we toch voor heel wat klinische vragen wat meer houvast bieden.

Nu nog zorgen dat deze aanbevelingen ook effectief in de praktijk worden opgevolgd. Maar het is niet zo dat men kan hopen op een spectaculaire daling van het aantal vroeggeboortes – veel van de aanbevolen behandelingen worden vandaag al breed gebruikt, en hun doeltreffendheid is verre van absoluut. De grootste winst valt waarschijnlijk te halen bij de vrouwen die vandaag wellicht ten onrechte worden behandeld. Met een paar eenvoudige tests kan men een aanzienlijke groep vrouwen met een vermoeden van dreigende vroeggeboorte geruststellen en hen heel wat 'gedoe' besparen. Of: de moeilijke kunst van het niets doen!

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur



■ **SAMENVATTING**

INHOUDSTAFEL

■	VOORWOORD	1
■	SAMENVATTING	2
1.	INLEIDING	4
1.1.	EPIDEMIOLOGIE	4
2.	DOELSTELLING EN SCOPE VAN DEZE RICHTLIJN	5
2.1.	ONDERZOEKSVRAGEN	5
2.2.	BEOOGDE GEBRUIKERS VAN DE RICHTLIJN.....	6
3.	METHODEN	7
3.1.	SYSTEMATISCH LITERATUUROVERZICHT	7
3.2.	FORMULEREN VAN DE AANBEVELINGEN EN EXTERNE BEOORDELING.....	7
4.	KLINISCHE AANBEVELINGEN	9
4.1.	SECUNDAIRE PREVENTIE	9
4.1.1.	Progesteron voor vrouwen met een risico	9
4.1.2.	Cerclage	11
4.2.	TERTIAIRE PREVENTIE	13
4.2.1.	Identificatie van symptomatische vrouwen die in aanmerking komen voor behandeling ...	13
4.2.2.	Tocolyse	18
4.2.3.	Herhaald toedienen van antenatale corticosteroïden	19
4.2.4.	Onderhoudsbehandeling na tocolyse gedurende 48 uur.....	21
4.2.5.	Neuroprotectie met magnesiumsulfaat	26
5.	DISCUSSIE	27
■	BELEIDS AANBEVELINGEN	28
■	REFERENTIES	29



LIJST VAN AFKORTINGEN

AFKORTING

CEBAM

CP

fFN

GDG

GGOLFB

GLEM

GRADE

IV

IVH

KCE

LOK

LR

MIC

NEC

NIC

phIGFBP

PICOT

PPROM

PTB

RCT

RDS

VVOC

DEFINITIE

Centrum voor Evidence-Based Medicine

Cerebral palsy

Foetal fibronectine

Guideline Development Group

Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique

Groupes Locaux d'Evaluation Medicale

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Intraveneus

Intraventriculaire hemorrhagie

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg

Lokale kwaliteitsgroep

Likelihood ratio

Maternal intensive care

Necrotiserende enterocolitis

Neonatal intensive care

Phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein

Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Timing

Preterm premature rupture of the membranes

Preterm birth (vroeggeboorte)

Randomised controlled trial

Respiratory distress syndrome

Vlaamse Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen



1. INLEIDING

1.1. Epidemiologie

Preterme bevallingen zijn bevallingen bij een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken (of minder dan 259 dagen sinds de eerste dag van de laatste menstruatie van de vrouw). Afhankelijk van de zwangerschapsduur kan vroeggeboorte worden ingedeeld in vier categorieën:

- extreem prematuur (minder dan 28 weken),
- zeer prematuur (tussen 28 en 31 + 6/7 weken),
- matig prematuur (tussen 32 en 33 + 6/7 weken) of
- laat prematuur (tussen 34 en 36 + 6/7 voltooide weken zwangerschap).

Vroeggeboorte (PTB) kan voorkomen na een medisch geïndiceerde preterme bevalling omwille van maternale of foetale indicaties (door het opwekken van weeën of een geplande keizersnede); spontane vroegtijdige weeën met intacte vliezen of het voortijdig breken van de vliezen (PPROM).¹ In 2011 bedroeg de incidentie van PTB 6,61% (8442/127775) in België.²

Een kortere zwangerschapsduur is geassocieerd met een verhoogde sterfte, invaliditeit, intensiteit van de neonatale zorg, en dus stijgende kosten.^{3, 4} Complicaties van vroeggeboorte zijn wereldwijd de op één na meest frequente doodsoorzaak bij kinderen jonger dan 5 jaar, en de belangrijkste oorzaak van kindersterfte in de meeste rijke landen,⁵ goed voor 60-80% van de neonatale sterfte en 75% van de morbiditeit in de meeste ontwikkelde landen. PTB kan ernstige morbiditeit veroorzaken zoals bronchopulmonale dysplasie, respiratory distress syndrome (RDS), necrotiserende enterocolitis (NEC), intraventriculaire bloeding (IVH), prematuriteitsretinopathie, en sepsis. Bovendien kan PTB levenslange gevolgen hebben op het neurologisch functioneren, zoals een verhoogd risico op hersenverlamming (cerebral palsy - CP), verminderd leervermogen en visusstoornissen, en leidt PTB tot een verhoogd risico op chronische ziekten op volwassen leeftijd.⁶⁻⁹ De sociale, psychologische en financiële last voor de betrokken families is zeer hoog. Ook de economische kosten van neonatale intensieve zorgen en latere gezondheidszorg en onderwijsbehoeften lopen hoog op.³

De achtergrond van spontane vroegtijdige weeën zelf is nog niet bekend. Een recent systematisch literatuuroverzicht meldde dat 52,2% (mediaan) van de vrouwen met vroegtijdige weeën na 7 dagen nog niet was bevallen, met grote verschillen tussen de studies (bereik: 0% - 84%) en weinig aanwijzingen over de oorzaak van dergelijke variaties.¹⁰



2. DOELSTELLING EN SCOPE VAN DEZE RICHTLIJN

De preventie van vroeggeboorte kan worden geclassificeerd als primair (gericht op alle vrouwen vóór of tijdens de zwangerschap om het risico op vroeggeboorte te verminderen), secundair (gericht op vrouwen met een verhoogd risico op vroeggeboorte op basis van hun verloskundige geschiedenis of van de huidige zwangerschapsrisicofactoren) en tertiair (eens het bevallingsproces op gang is gekomen, met als doel de bevalling te voorkomen of de resultaten voor de premature boreling te verbeteren).¹¹ Deze richtlijn heeft alleen betrekking op de secundaire en tertiaire preventie van spontane vroeggeboorte en haar gevolgen.

Er zijn reeds veel mogelijke interventies voorgesteld om vroeggeboorte te voorkomen bij vrouwen met een verhoogd risico, zoals screening en behandeling van periodontale ziekte, stoppen met roken, cerclage of pessarium ter hoogte van de baarmoederhals, vermindering van fysieke activiteit of bedrust, progesteron, antibioticabehandeling van bacteriële vaginose en asymptomatische bacteriurie, enz.

Bij symptomatische vrouwen kan tijdig ingrijpen (bijvoorbeeld antenatale steroïden, in utero transfer naar neonatale intensive care afdelingen) het percentage van neonatale mortaliteit en morbiditeit significant verminderen. Er blijven echter vragen over welke preventieve maatregelen effectief zijn, welke vrouwen behandeling moeten krijgen en hoe overbehandeling kan worden voorkomen. Ook het nut, de duur en het type van weeënremmers wordt in vraag gesteld.

De volgende onderwerpen komen aan bod:

- Secundaire preventie bij de risicopopulatie
 - Voorgeschiedenis van vroeggeboorte of een operatie aan de baarmoederhals
 - Korte cervix gemeten met vaginale echografie
 - Asymptomatische veranderingen van de cervix (bv. trechtersvorming, verstrijken, ontsluiting)
- Tertiaire preventie bij symptomatische vrouwen, dat wil zeggen bij vrouwen met vroegtijdige baarmoedercontracties

Deze richtlijn behandelt de volgende onderwerpen niet:

- Primaire preventie (zal worden opgenomen in de actualisering van de richtlijn 'Nationale richtlijn prenatale zorg', KCE-rapport nr. 6)¹²
- Preventie van vroeggeboorte bij tweelingzwangerschap / meerlingzwangerschappen
- Iatrogene (geïnduceerde of medisch geïndiceerde) vroeggeboorte
- Behandeling van vroegtijdig breken van de vliezen (PPROM)

2.1. Onderzoeksvragen

Deze richtlijn is ontwikkeld in samenwerking met vertegenwoordigers van de gezondheidswerkers die betrokken zijn bij de zorg voor vrouwen met een risico op vroeggeboorte (de richtlijnwerkgroep - GDG)

Tijdens een eerste vergadering van de stakeholders bij KCE op 04/02/2013 werden onderzoeksvragen geselecteerd door de leden van de GDG en andere vertegenwoordigers van professionele organisaties. Aan de deelnemers werd gevraagd om prioritaire onderzoeksvragen te selecteren uit een lijst van mogelijke diagnostische en therapeutische interventies, gegroepeerd in de volgende drie hoofdstukken: identificatie van risicopatiënten, secundaire preventie van vroeggeboorte bij vrouwen met een risico en tertiaire preventie van vroeggeboorte.

De volgende 6 vragen werden geselecteerd:

1. Wat is de voorspellende waarde en de klinische effectiviteit van het uitvoeren van een foetaal-fibronectinetest of een gefosforyleerde insuline-achtige groeifactor-bindende eiwit (pHIGFBP) test bij zwangere vrouwen met symptomatische preterme baarmoedercontracties?
2. Wat is de voorspellende waarde en de klinische effectiviteit van het meten van de cervixlengte met vaginale echografie bij
 - asymptomatische zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte?
 - zwangere vrouwen met tekenen van vermoedelijke preterme arbeid?



3. Wat is de voorspellende waarde en de klinische effectiviteit van progesteron als secundaire preventie bij
 - o asymptotische zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte?
 - o asymptotische zwangere vrouwen met een korte cervix op echografie bij 20-22 weken zwangerschap?
4. Wat is de werkzaamheid en veiligheid van cerclage bij asymptotische zwangere vrouwen met
 - o een voorgeschiedenis van vroeggeboorte in het tweede trimester?
 - o een korte cervix op echografie?
 - o ontsluiting zeer vroeg in de zwangerschap?
5. (a) Wat is de werkzaamheid en veiligheid van het verderzetten van een behandeling met weeënremmers na 48 uur, d.w.z. de tijd die nodig is voor het toedienen van corticosteroiden, bij
 - o zwangere vrouwen met vroegtijdige weeën vóór 32 weken?
 - o zwangere vrouwen met vroegtijdige weeën na 32 weken?(b) Wat is de werkzaamheid en veiligheid van onderhoudsbehandeling met weeënremmers bij
 - o zwangere vrouwen met vroegtijdige weeën vóór 32 weken?
 - o zwangere vrouwen met vroegtijdige weeën na 32 weken?
6. Wat is de werkzaamheid en veiligheid van prenataal magnesiumsulfaat voor foetale neuroprotectie bij vrouwen met vroegtijdige weeën vóór 30-34 weken?

Na deze eerste selectie van onderzoeksvragen heeft de GDG besloten om 2 vragen toe te voegen:

7. Welk tocolyticum heeft de voorkeur?
8. Wat is de risico/batenverhouding van herhaalde kuren van antenatale steroïden om de longrijpheid te verbeteren bij de pasgeborene?

Details van de onderzoeksvragen in PICOT-formaat (Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Timing) zijn te vinden in het wetenschappelijke rapport van de richtlijn.

2.2. Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn richt zich tot alle zorgverleners die betrokken zijn bij de behandeling van zwangere vrouwen met een verhoogd risico op vroeggeboorte, met inbegrip van vroedvrouwen en gynaecologen die in de tweede of de derde lijn werken. Het kan ook van belang zijn voor huisartsen, ziekenhuismanagers en beleidsmakers.



3. METHODEN

3.1. Systematisch literatuuroverzicht

Twee onafhankelijke onderzoekers zochten naar systematische literatuuroverzichten, meta-analyses en primaire studies (vanaf 2008) in Medline, Embase en de Cochrane Library (CDSR, CENTRAL, DARE, HTA-database).

Bij gebrek aan een systematisch literatuuroverzicht of meta-analyse van hoge kwaliteit vormden kwaliteitsvolle klinische richtlijnen het uitgangspunt.

Vervolgens werd er gezocht naar primaire studies gepubliceerd na de zoekdatum van het meest recente systematische literatuuroverzicht / richtlijn. Een de novo zoektocht naar primaire studies werd uitgevoerd bij gebrek aan een systematisch literatuuroverzicht / richtlijn voor een specifieke test.

3.2. Formuleren van de aanbevelingen en externe beoordeling

Om het niveau van bewijskracht en de sterkte van de aanbevelingen te bepalen, werd de GRADE-methodologie gevolgd (Tabel 1, Tabel 2 en Tabel 3).

Tabel 1 – Niveaus van bewijskracht volgens GRADE¹³

Kwaliteitsniveau	Definitie	Methodologische kwaliteit van het ondersteunend bewijsmateriaal
Hoog	We betrouwen er sterk op dat het werkelijke effect dicht bij het geschatte effect ligt	RCT's zonder belangrijke beperkingen of overweldigend bewijs uit observationele studies
Matig	We hebben een matig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect zal waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect liggen, maar de mogelijkheid bestaat dat er een aanzienlijk verschil is	RCT's met ernstige beperkingen (inconsistente resultaten, methodologische beperkingen, indirect of onnauwkeurig bewijs) of uitzonderlijk sterk bewijs uit observationele studies
Laag	Ons vertrouwen in het geschatte effect is beperkt: het werkelijke effect kan aanzienlijk verschillen van het geschatte effect	RCT's met zeer ernstige beperkingen of observationele studies of patiëntenreeksen
Zeer laag	We hebben erg weinig vertrouwen in het geschatte effect: het werkelijke effect zal waarschijnlijk aanzienlijk verschillen van het geschatte effect	

Tabel 2 – Sterkte van de aanbevelingen volgens GRADE¹⁴

Graad	Definitie
Sterk	De gewenste effecten van een interventie wegen duidelijk op tegen de ongewenste effecten (<i>de interventie dient in de praktijk te worden gebracht</i>), of de ongewenste effecten van een interventie wegen duidelijk op tegen de gewenste effecten (<i>de interventie dient niet in de praktijk te worden gebracht</i>).
Zwak	De gewenste effecten van een interventie wegen waarschijnlijk op tegen de ongewenste effecten (<i>de interventie dient in de praktijk te worden gebracht</i>), of de ongewenste effecten van een interventie wegen waarschijnlijk op tegen de gewenste effecten (<i>de interventie dient niet in de praktijk te worden gebracht</i>).

Tabel 3 – Interpretatie van sterke en voorwaardelijke (zwakke)* aanbevelingen

Betekenis	Sterke aanbeveling	Voorwaardelijke of zwakke aanbeveling
Voor patiënten	<p>De meeste personen in deze situatie zouden deze aanbevolen handelwijze verkiezen, slechts een klein aandeel niet.</p> <p>Er is waarschijnlijk geen formele beslissingshulp vereist om individuen te helpen een beslissing te nemen die aansluit bij hun waarden en voorkeuren.</p>	<p>De meeste personen in deze situatie zouden deze voorgestelde handelwijze verkiezen, maar een aanzienlijk aantal dan ook weer niet.</p>
Voor medici	<p>De meeste individuen zouden deze interventie moeten krijgen. Het aansluiten bij deze aanbeveling volgens de richtlijn kan worden gebruikt als een kwaliteitscriterium of prestatie-indicator.</p>	<p>Erken dat verschillende keuzes mogelijk zijn voor individuele patiënten en dat u iedere patiënt moet helpen te komen tot een beslissing die aansluit bij haar of zijn waarden en voorkeuren. Beslissingshulpmiddelen kunnen nuttig zijn om individuen te helpen beslissingen te nemen die aansluiten bij hun waarden en voorkeuren.</p>
Voor beleidsmakers	<p>De aanbeveling kan in de meeste situaties worden toegepast.</p>	<p>De beleidsvorming zal een grondig debat en een verregaande betrokkenheid van de verschillende betrokken actoren vergen.</p>



De door de GDG voorbereide aanbevelingen werden voorgelegd aan 4 groepen van vroedvrouwen, gynaecologen en neonatologen die in de tweede of derde lijn werken. Ze werden gevraagd om alle aanbevelingen te beoordelen op duidelijkheid en volledigheid en om aan te geven welke factoren een belemmering zouden kunnen zijn voor de uitvoering van de richtlijn. Deze beoordelingen en opmerkingen werden besproken tijdens 4 vergaderingen in april 2014 (GLEM / LOK).

De 'Vlaamse Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen (VVOC)' beoordeelde daarna de ontwerpaanbevelingen vanuit het standpunt van de patiënt.

Tot slot beoordeelden twee externe beoordelaars de wetenschappelijke inhoud van de richtlijn, in overleg met de leden van de GDG tijdens een slotbijeenkomst.

De huidige richtlijn werd in mei 2014 gevalideerd door het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) met behulp van de AGREE II-checklist.

4. KLINISCHE AANBEVELINGEN

Het wetenschappelijke rapport en appendix bevatten alle informatie over de wetenschappelijke bewijsvoering die werd gebruikt om de aanbevelingen te formuleren.

4.1. Secundaire preventie

Omdat vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte of bijvoorbeeld een operatie aan de cervix een verhoogd risico op vroeggeboorte hebben en baat kunnen hebben bij preventieve maatregelen, is de anamnese een cruciale eerste stap in de preventie van vroeggeboorte en haar gevolgen.

4.1.1. Progesteron voor vrouwen met een risico

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Start progesteron via vaginale toedieningsweg bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte, vanaf het tweede trimester van de zwangerschap en minstens tot 34 weken zwangerschap.	Sterk	Laag
Progesteron via vaginale toedieningsweg kan overwogen worden bij vrouwen met een verkorte cervix, gemeten bij vaginale echografie.	Zwak	Laag

**Overwegingen**

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte</p> <p>Progesteron tijdens de zwangerschap vermindert het risico op perinatale sterfte, vroeggeboorte vóór 34 weken en vroeggeboorte vóór 37 weken van de zwangerschap zonder een significante toename van de bijwerkingen voor de moeder. Ook het gebruik van beademing, het optreden van NEC, opname in de neonatale intensive care unit en neonatale sterfte nemen af. Er is geen bewijs van een voordeel voor de langetermijntoekomst; de beschikbare gegevens zijn te beperkt. Er zijn geen differentiële effecten waargenomen in verband met de wijze van toediening, het tijdstip van aanvang van de therapie en de dosis progesteron.</p> <p>Er zijn geen aanwijzingen dat progesteron tijdens de zwangerschap ernstige bijwerkingen heeft.</p> <p>Vrouwen met een korte cervix op vaginale echografie</p> <p>De definitie van een verkorte cervix verschilde tussen de studies (<15 mm, tussen 10 en 20 mm, < 25mm, < 30mm).</p> <p>Progesteron tijdens de zwangerschap vermindert het risico op vroeggeboorte vóór 28 en vóór 34 weken zwangerschap, maar het bewijsmateriaal is beperkt. De twee studies met vaginaal toegediende progesteron tonen een positief effect op het voorkomen van respiratory distress syndrome (wanneer studies met progesteron IM zijn inbegrepen: $p = 0,050$). Het effect op andere uitkomsten blijft onduidelijk omdat de studies onvoldoende statistisch onderscheidingsvermogen hebben.</p> <p>Het mogelijke nut van systematische screenen op korte cervix met behulp van vaginale echografie bij alle zwangere vrouwen is echter niet beoordeeld in deze richtlijn. Vrouwen die in de studies waren opgenomen, hadden vaak extra risicofactoren voor vroeggeboorte (bv. een studie bevatte uitsluitend vrouwen na een episode van onderbroken vroegtijdige weeën). Bovendien kan screening van vrouwen zonder risicofactoren voor vroeggeboorte een hoog aantal fout-positieve resultaten en overbehandeling tot gevolg hebben en veel angst met zich meebrengen.</p> <p>Er zijn geen aanwijzingen dat vaginaal toegediende progesteron tijdens de zwangerschap ernstige bijwerkingen heeft.</p> <p>Dosering</p> <p>Om de bijwerkingen te beperken, wordt voorgesteld om vaginale toediening te gebruiken in de laagste in klinische studies geteste dosis (200 mg eenmaal daags)</p>
Niveau van bewijskracht	Laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	Er is geen formele kosten-batenanalyse uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte vinden het geruststellend dat er iets gedaan kan worden voordat de symptomen van vroegtijdige geboorte optreden, en dat progesteron een veilige behandeling is. Het is hier ook weer belangrijk om de preventieve aard van de behandeling te benadrukken.



4.1.2. Cerclage

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Plaats geen cerclage enkel op basis van een voorgeschiedenis van vroeggeboorte tussen 24 en 37 weken.	Sterk	Zeer laag
Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte voor 32 weken, kan het meten van de cervixlengte tijdens de tweede trimester (14-24 weken) overwogen worden, om vrouwen die in aanmerking komen voor een cerclage te identificeren.	Zwak	Niet van toepassing
Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte voor 32 weken en een verkorte cervix gemeten met vaginale echografie, kan een cerclage overwogen worden vóór de zwangerschapsduur van 24 weken.	Zwak	Zeer laag
Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaalde geboortes in het tweede trimester, kan een primaire cerclage (in week 12-14 van de zwangerschap) overwogen worden.	Zwak	Zeer laag

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte of een operatie aan de baarmoederhals</p> <p>Er is geen bewijs dat cerclage als secundaire preventie een gunstig effect heeft bij vrouwen met een hoog risico op basis van de voorgeschiedenis alleen (voorgeschiedenis van vroeggeboorte, geschiedenis van een operatie aan de cervix). Anderzijds verhoogt cerclage het risico op koorts en mogelijke andere bijwerkingen. Het percentage keizersneden stijgt ook. Uit een indirecte vergelijking van progesteron en cerclage bij deze vrouwen met een hoog risico blijkt bovendien geen duidelijk voordeel voor cerclage.</p> <p>Vrouwen met een korte cervix op vaginale echografie</p> <p>In studies die het gebruik van cerclage onderzoeken, varieert het aantal en het tijdstip van uitgevoerde echografieën. Zowel een eenmalige echo bij 18-20 weken of seriële metingen (bijvoorbeeld tweewekelijks) tussen 14-20 weken worden gebruikt.</p> <p>Samengevoegde resultaten van alle studies (vrouwen met hoog en laag risico, geselecteerd via een eenmalige echografie of seriële echografie) tonen een vermindering van perinatale sterfte, vroeggeboorte vóór 37 weken, van vroeggeboorte vóór 34 weken en van vroeggeboorte vóór 28 weken. Maar de resultaten zijn onnauwkeurig en het effect kan heel gering zijn. Er is geen bewijs van een gunstig effect op ernstige neonatale morbiditeit, neonatale sterfte of gecombineerde perinatale sterfte en ernstige perinatale morbiditeit. De studies hebben echter niet voldoende statistisch onderscheidingsvermogen, zeker voor subgroepen van patiënten met hoog risico met een korte cervix bij eenmalige of seriële echografie.</p>



	<p>Echografie kan gebruikt worden om het aantal cerclages te beperken, met name als geen cerclage wordt geplaatst indien de cervixlengte tot 24 weken zwangerschap minstens 25mm bedraagt.¹⁵</p> <p>Gelet op de onnauwkeurigheid van de resultaten en de bekende bijwerkingen van de procedure, adviseert de GDG alleen een cerclage bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte vóór 32 weken en een korte cervix op echografie (< 25 mm) gemeten tussen 14 en 24 weken, omdat het potentiële voordeel in deze groep groter is. Gelet op de mogelijke bijwerkingen van cerclage (infectie, bloedingen, littekens op cervix, ...) moeten de mogelijke voordelen zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's voor elke vrouw afzonderlijk. Hierbij moet rekening worden gehouden met de voorgeschiedenis en de persoonlijke voorkeuren van de vrouw. Een cervicaal pessarium is voorgesteld als alternatief, maar de gegevens zijn nog beperkt.^{16, 17} Verder literatuuronderzoek over het gebruik van een cervicaal pessarium is buiten de scope van deze richtlijn.</p> <p>Een primaire cerclage (in week 12-14 van de zwangerschap) kan worden overwogen voor vrouwen met een voorgeschiedenis van herhaalde geboortes in het tweede trimester.</p>
Niveau van bewijskracht	Zeer laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	Geen kostenbeoordeling uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Patiënten ondersteunen het gebruik van cerclage als de indicaties duidelijk worden besproken met de toekomstige ouders. Ze waarschuwen echter voor het valse gevoel van geruststelling door de 'mechanische' ondersteuning van de cervix. Er moet duidelijk worden uitgelegd dat een cerclage gunstig kan zijn, maar ook beperkingen heeft. Een cerclage voorkomt namelijk geen vroegtijdige weeën.

Aanbeveling

We vonden geen RCT's in verband met het mogelijke nut van progesteron of cerclage bij de subpopulatie van zwangerschappen met gevorderde cervicale veranderingen (d.w.z. ontsluiting van de cervix met zichtbare vliezen) zeer vroeg in de zwangerschap (vóór de grens van levensvatbaarheid). Daarom verkoos de GDG om geen aanbeveling te formuleren voor deze populatie.



4.2. Tertiaire preventie

Bij de beslissing om al dan niet te behandelen met een weeënremmer moeten een aantal belangrijke overwegingen in rekening worden gebracht:

- slechts een minderheid van vrouwen die symptomen en tekenen van vroegtijdige weeën vertoont, zal uiteindelijk bevallen binnen de komende zeven dagen (zie hierboven);
- er is geen duidelijk bewijs dat het verlengen van de zwangerschap op zich veilig is en de neonatale uitkomsten verbetert;¹⁸
- hoewel dat zelden gebeurt, kan behandeling met een weeënremmer gepaard gaan met ernstige bijwerkingen.¹⁹

Elke beslissing om een behandeling met een tocolyticum te starten, moet daarom gebaseerd zijn op een zorgvuldige klinische beoordeling, en een evaluatie van de verwachte voordelen en risico's. Ze moet ook vergezeld gaan van andere interventies om de neonatale prognose te optimaliseren, zoals (herhaalde) antenatale steroïden, transfer naar de derde lijn en magnesiumsulfaat indien geïndiceerd.

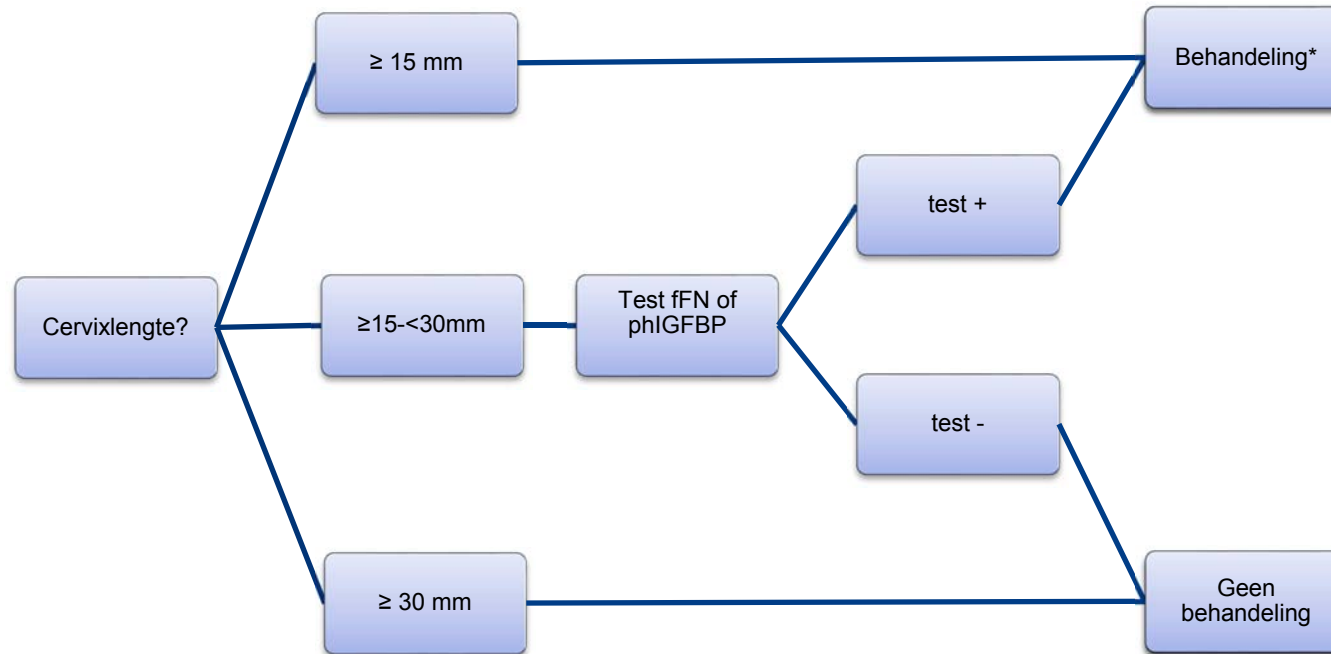
Bij tekenen van vroegtijdige weeën in de vroege zwangerschap zijn de behandelingsbeslissingen bovendien professioneel, ethisch en emotioneel veeleisend en complex. Ouders worden geconfronteerd met moeilijke keuzes en een onzekere prognose en moeten intensieve begeleiding en ondersteuning krijgen. Vertegenwoordigers van alle Vlaamse perinatale centra (maternale intensive care units (MIC) en neonatale intensive care units (NIC)) schreven een op consensus gebaseerde tekst, bedoeld als hulpmiddel bij de klinische aanpak en de communicatie met toekomstige ouders. De vertaalde tekst werd beoordeeld door vertegenwoordigers van de Groupement des Gynécologues Obstétriciens de Langue Française de Belgique (GGOLFB) en werd door de vereniging aanvaard. De tekst werd gepubliceerd op de website van de Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (VVOG – www.vvog.be) en GGOLFB (www.ggolfb.be).

4.2.1. Identificatie van symptomatische vrouwen die in aanmerking komen voor behandeling

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Bij vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte en minder dan 3 cm ontsluiting, kan het meten van de cervixlengte overwogen worden om overbehandeling (onnodige hospitalisatie, transfer naar derde lijn, toediening van weeënremmers) te voorkomen Bij een cervixlengte van 15 mm of minder kan behandeling gestart worden (Figuur 1).	Zwak	n.v.t.
Bij vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte en minder dan 3 cm ontsluiting, kan verdere evaluatie met een foetaal-fibronectinetest of plGFBP test overwogen worden bij een cervixlengte tussen 15 en 29 mm. Bij een negatieve test is behandeling niet aangewezen gezien het gebrek aan wetenschappelijk bewijs(Figuur 1).	Zwak	n.v.t.



Figuur 1 – Triage van zwangere vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte en minder dan 3 cm ontsluiting



* steroïden, tocolyse, transfer naar derde lijn indien aangewezen



Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Foetaal-fibronectinetest (fFN)</p> <p>RCT's tonen een mogelijk gunstig effect op het aantal vroeggeboorten vóór 37 weken zwangerschap. Maar de RCT's worden gehinderd door ernstige tekortkomingen, vooral het gebrek aan gestandaardiseerde behandelingsprotocollen, afhankelijk van het testresultaat. Voordeel voor andere uitkomsten kon niet bewezen worden door de kleine steekproefomvang. Er was in het bijzonder geen bewijs van vooraf gedefinieerde kritische uitkomsten.</p> <p>Het mogelijke nut van een fFN test ligt echter niet in het voorkomen van vroeggeboorte maar in het verminderen van overbehandeling van vrouwen met vroegtijdige weeën. Zoals besproken in de inleiding, bevat slechts een minderheid van de symptomatische vrouwen binnen de zeven dagen. Toch wordt de meerderheid van deze vrouwen nog behandeld met weeënremmers en hospitalisatie. Aangezien weeënremmers soms ernstige bijwerkingen hebben (zie 0 en er slechts beperkte wetenschappelijke gegevens zijn over hun mogelijk nut, moeten zwangere vrouwen met symptomen van mogelijke preterme arbeid zorgvuldig beoordeeld worden alvorens therapie te starten.</p> <p>Hoewel de LR(-) van de fFN test slechts matig is (0.33), kan er uit observationele studies geconcludeerd worden dat, bij een pre-test kans van 9% bij symptomatische vrouwen met minder dan 3 cm ontsluiting, een negatief testresultaat een post-test kans van 3 tot 4% tot gevolg kan hebben. Aangezien de incidentie van vroeggeboorte binnen de zeven dagen laag is in deze groep van vrouwen (na selectie op basis van klinische beoordeling en vaginale echografie, zie onder), is de negatief voorspellende waarde zeer hoog.</p> <p>Wanneer op basis van een klinisch oordeel alleen wordt aangenomen dat de overgrote meerderheid van de patiënten zou worden behandeld, zou fFN overbehandeling en de bijbehorende bijwerkingen en kosten kunnen verlagen. Voor elke 1,4 uitgevoerde tests kan één onnodige behandeling worden vermeden. Bovendien zou het gebruik van fFN-tests in de tweede lijn eventueel het aantal onnodige transfers naar de derde lijn kunnen verminderen.²⁰⁻²²</p> <p>Voor patiënten met een hogere pre-test kans, bijvoorbeeld dreigende weeën, is de fFN-test niet zinvol.</p> <p>Aangezien de test wordt uitgevoerd op een routine vaginaal uitstrijkje zijn er geen significante test-specifieke maternale bijwerkingen.</p> <p>phIGFBP-test</p> <p>Er zijn geen gegevens uit gerandomiseerde studies over de klinische effectiviteit van phIGFBP-tests.</p> <p>Slechts enkele observationele studies vergeleken de phIGFBP- en fFN-tests direct in dezelfde populatie. Bij indirecte vergelijking lijken de testnauwkeurigheidsparemeters van de phIGFBP-test op die van fFN-test, hoewel de fFN-test meer uitgebreid is bestudeerd.</p> <p>De keuze tussen de phIGFBP-test en de fFN-test zal afhangen van andere factoren zoals beschikbaarheid, gebruiksvriendelijkheid en prijs. Een voordeel van de phIGFBP-test is de algemene toepasbaarheid, bijvoorbeeld ook</p>



Factor	Discussie
	<p>in geval van vaginaal bloedverlies. Volgens de ervaringen van de GDG kunnen moeilijk te interpreteren, onduidelijke testresultaten een mogelijk nadeel van de pHIGFBP-test zijn.</p> <p>Vaginale echografie: meting van de cervixlengte</p> <p>Drie RCT's onderzochten de effectiviteit van transvaginale echografie om vroeggeboorte voor 28, 34 of 37 weken te voorkomen, maar konden geen gunstig effect aantonen. Het aantal casussen in de studies was echter zeer laag. Zoals voor de fFNtest, is het belangrijkste voordeel van vaginale echografie dat onnodige ziekenhuisopname en behandeling kan worden vermeden. Wanneer een drempel van 30 mm wordt gebruikt, is het percentage fout-negatieve resultaten consequent laag, de samenvattende LR (-) is 0,09 (95% BI 0,02-0,19).</p> <p>De accuratesse van de diagnose van vroeggeboorte kan worden verbeterd door vaginale echografie te combineren met fFN- of pHIGFBP-tests. Op basis van een beoordeling door DeFranco et al.²³ kan het volgende schema worden voorgesteld (Figuur 1):</p> <ul style="list-style-type: none">* Cervixlengte op vaginale echografie ≥ 30 mm: geen behandeling* Cervixlengte op vaginale echografie 16-29 mm: fFN-test of pHIGFBP-test uitvoeren<ul style="list-style-type: none">°test negatief: geen behandeling°test positief: steroïden, tocolyse, transfer naar derde lijn indien aangewezen* Cervixlengte op vaginale echografie ≤ 15 mm: steroïden, tocolyse, transfer naar derde lijn indien aangewezen <p>Hoewel vaginale echografie vervelend kan aanvoelen, werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen.</p>
Niveau van bewijskracht	<p>Vanwege methodologische beperkingen van het GRADE-systeem voor diagnostische tests, werd GRADE niet toegepast op de aanbevelingen over de diagnose.</p> <p>Foetaal-fibronectinetest en pHIGFBP-test</p> <p>Effectiviteit: de RCT's die de klinische effectiviteit van fFN-tests nagaan om de behandelbeslissingen te begeleiden, hebben een aantal beperkingen, vooral het gebrek aan een gestandaardiseerde behandeling afhankelijk van de testresultaten en het gebrek aan voldoende statistisch onderscheidingsvermogen. Bovendien werd de frequentie van overbehandeling niet gerapporteerd in de studies.</p> <p>Accuratesse van de test: observationele studies kunnen de testprestaties hebben onderschat aangezien de meerderheid van de studies niet heeft gerapporteerd over de blinding van zorgverleners voor testresultaten. De observationele studies hadden ook een risico op spectrumbias (geen willekeurige of opeenvolgende inclusie van patiënten).</p> <p>Vaginale echografie</p> <p>RCT's die de klinische effectiviteit van cervixlengtemeting via vaginale echografie onderzoeken, hebben niet voldoende onderscheidingsvermogen om een bewijs van klinisch voordeel aan te tonen.</p>



Factor	Discussie
Kosten (toekenning van middelen)	<p>Observationele studies tonen heterogene resultaten en zijn onderhevig aan spectrumbias.</p> <p>Foetaal-fibronectinetest</p> <p>fFN-tests worden momenteel niet terugbetaald in België. De GDG schat dat één test het ziekenhuis of de patiënt tussen de 25 en 70 euro kost. Ongepubliceerde gegevens van een ziekenhuis in Genk tonen aan dat voor elke 4 uitgevoerde fFN-tests één behandeling met weeënremmers wordt vermeden. De kosten van een kuur met atosiban zijn ongeveer gelijk aan de prijs van 6 fFN-testen (persoonlijke mededeling W. Gyselaers).</p> <p>Het gebruik van een fFN-test om overbehandeling te vermijden, kan rendabel zijn als ziekenhuisopname wordt voorkomen, zoals aangetoond in een recent HTA door Deshpande et al.²⁰</p> <p>phIGFBP-test</p> <p>De phIGFBP-test is goedkoper dan de fibronectinetest. De prijs wordt geschat op ongeveer 12 euro. Deze test wordt momenteel niet terugbetaald in België.</p> <p>Vaginale echografie</p> <p>Meting van de cervixlengte tijdens de zwangerschap wordt momenteel niet terugbetaald in België.</p> <p>Combinatie van tests</p> <p>Uit een kosten/batenanalyse op basis van Nederlandse gegevens blijkt dat vaginale echografie en aanvullende fFN-tests bij een cervixlengte tussen 15 en 30 mm kostenbesparend is zonder afbreuk te doen aan de neonatale gezondheidsuitkomsten, vergeleken met een strategie van altijd behandelen of met metingen van cervixlengte alleen.²² Er zijn geen formele kosteneffectiviteitsstudies uitgevoerd op basis van Belgische gegevens.</p>
Waarden en voorkeuren van patiënten	<p>Patiënten benadrukken dat vrouwen met symptomen van een mogelijke vroeggeboorte ernstig moeten worden genomen en dat hun bezorgdheid niet mag worden geminimaliseerd of gewoon genegeerd bij een negatieve test. Vrouwen moeten ook worden gerustgesteld dat ze altijd terug mogen komen als er nieuwe symptomen optreden, vooral omdat het post-testrisico niet nul procent is.</p>



4.2.2. Welke tocolyse?

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Bij vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte tussen 23+5/7 en 33+5/7 weken zwangerschap, kan een behandeling met weeënremmers overwogen worden om de bevalling met 48 uur uit te stellen zodat antenatale corticosteroïden kunnen toegediend worden en zo nodig de patiënt naar 3e-lijnszorg kan verwezen worden. Calciumantagonisten en oxytocine antagonist zijn eerste keuze. Andere weeënremmers worden niet routinematig aanbevolen wegens hun nevenwerkingen.	Zwak	n.v.t.

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>In een recente netwerkanalyse kregen alle weeënremmers een score om de kans aan te duiden dat ze het best gerangschikt zou worden voor de volgende 4 uitkomsten: het uitstellen van de geboorte met ten minste 48 uur, neonatale sterfte, RDS en bijwerkingen bij de moeder.</p> <p>In vergelijking met placebo heeft geen enkel tocolyticum bewezen werkzaam te zijn in het verminderen van het risico op neonatale sterfte of neonatale RDS. Alle tocolytica zijn superieur aan placebo in het uitstellen van de bevalling met ten minste 48 uur. De prostaglandineremmers werden gerangschikt als het meest werkzaam, gevolgd door de calciumantagonisten.</p> <p>Het gunstige effect op deze intermediaire uitkomst moet worden afgewogen tegen de mogelijke bijwerkingen voor de neonaat en de zwangere vrouw. Prostaglandineremmers houden een risico in van in utero vernauwing van de ductus arteriosus, verminderde urineproductie met oligohydramnion en postnatale pulmonale hypertensie, NEC, persisterende ductus arteriosus en andere neonatale morbiditeit.²⁴ Ook bètamimetica en magnesiumsulfaat hebben een zeer lage score in de analyse met betrekking tot bijwerkingen bij de moeder.</p> <p>Wanneer globaal wordt aangenomen dat alle geteste tocolytica beter zijn dan placebo om de zwangerschap gedurende minstens 48 uur te verlengen, en dat er geen bewijs is van een gunstig effect op de belangrijke neonatale uitkomsten, kan de voorkeur worden gegeven aan calciumkanaalblockers en oxytocinereceptorblockers, gezien hun veiligheidsprofiel. De gegevens die calciumkanaalblockers rechtstreeks vergelijken met oxytocinereceptorblockers zijn te beperkt om definitieve conclusies te trekken. Andere factoren naast het veiligheidsprofiel die de keuze voor een tocolyticum kunnen beïnvloeden, zijn de prijs en de registratie voor gebruik als tocolyticum. Atosiban is geregistreerd voor gebruik bij vrouwen met tekenen van vermoede premature weeën, terwijl het gebruik van nifedipine tijdens de zwangerschap off-label is. Nifedipine is echter veel goedkoper dan atosiban.</p> <p>Hoewel ernstige bijwerkingen zeldzaam zijn, stijgt het risico wanneer een combinatie van tocolytica wordt gebruikt. Combinatietherapie wordt nooit aanbevolen bij gebrek aan bewijs van extra voordeel.</p>



	<p>Dosering</p> <p>Als voorbeeld kunnen de behandelingschema's van het APOSTEL III-studieprotocol worden gebruikt. Nifedipine wordt gestart met 2 x 10 mg oraal ingenomen nifedipinecapsules in het eerste uur, gevolgd door 20 mg nifedipine retard elke 6 uur gedurende de volgende 47 uur.</p> <p>In de atosibangroep wordt een bolusinjectie van 6,75 mg i.v. in 1 minuut toegediend, gevolgd door 18 mg/uur gedurende 3 uur, gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg/uur gedurende 45 uur.²⁵</p>
Niveau van bewijskracht	Door zijn huidige beperkingen is GRADE niet toegepast op de netwerkanalyse.
Kosten (toekenning van middelen)	Er is geen formele kosten/batenanalyse uitgevoerd. De behandeling met calciumkanaalblockers gedurende 48 uur is zeer goedkoop en kost maar een paar euro. Maar een kuur van atosiban kost momenteel enkele honderden euro.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Informatie en overleg tussen zorgverleners en de ouders voordat tocolyse wordt opgestart, is erg belangrijk, vooral als de zwangerschapsduur op de grens van levensvatbaarheid ligt. De informatie voor de ouders moet vermelden wat er zal gebeuren (zoveel mogelijk op voorhand, bijvoorbeeld met een bezoek aan de NICU-afdeling), wat het doel is van alle behandelingen en wat kan worden verwacht. Patiënten moeten worden gerustgesteld dat alles wordt gedaan om de prognose voor de baby te optimaliseren.

4.2.3. Herhaald toedienen van antenatale corticosteroiden

Het is al lang aangetoond dat antenatale steroïden zijn geassocieerd met een globale vermindering van de neonatale sterfte, RDS, cerebroventriculaire bloeding, NEC, neonatale beademing, intensive care opnames en systemische infecties in de eerste 48 levensuren.²⁶ Er is echter nog steeds geen consensus of de toediening van antenatale corticosteroiden moet worden herhaald als het interval tussen de eerste kuur (bestaande uit twee doses) en de vermoedelijke vroeggeboorte wordt verlengd.

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Bij vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte kan een tweede kuur antenatale corticosteroiden overwogen worden als de eerste kuur minstens 7 dagen eerder werd toegediend. Meer dan twee kuren corticosteroiden worden niet aanbevolen.	Zwak	Matig

**Overwegingen**

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Vergeleken met een enkele kuur, vermindert een herhaalde kuur (of kuren) van corticosteroïden het risico op RDS en de globale ernstige morbiditeit (als een samengesteld resultaat) zonder de maternale morbiditeit te verhogen. Er is echter bezorgdheid dat hoge doses van (antenatale) corticosteroïden een nadelig effect kunnen hebben op de groei en neurologische ontwikkeling van de pasgeborene, zoals blijkt uit de lagere gemiddelde hoofdomtrek, lengte en gewicht bij de geboorte. Bovendien zijn de gegevens over de langetermijneffecten van herhaalde doses steroïden zeer beperkt. Daarom adviseert de GDG om een kuur met corticosteroïden (twee doses) maar één keer te herhalen.</p> <p>Dosering</p> <p>In de meeste studies uit de meta-analyse bestond een kuur met corticosteroïden uit twee doses van 12 mg betamethason, met 24 uur tussentijd.</p>
Niveau van bewijskracht	Matig niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	Er is geen formele kosten/batenanalyse uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Zie 4.2.2 'keuze van tocolyse'



4.2.4. Onderhoudsbehandeling na tocolyse gedurende 48 uur

4.2.4.1. Onderhoudsbehandeling met magnesium

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Na behandeling met weeënremmers gedurende 48 uur, is een onderhoudsbehandeling met magnesium niet aangewezen.	Sterk	Zeer laag

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	Omdat er geen bewijs is van enig voordeel van onderhoudsbehandeling met magnesium wordt het niet aanbevolen. Langdurig gebruik van magnesiumsulfaatinjecties kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen zoals skeletmalformaties bij de pasgeborene. Daarom adviseert de U.S. Food and Drug Administration (FDA) tegen het langdurig gebruik van magnesiumsulfaat als weeënremmer (zie paragraaf 0.). ²⁷ Ernstige bijwerkingen werden niet beschreven bij het oraal gebruik van magnesium, maar bijwerkingen zoals diarree kunnen voorkomen.
Niveau van bewijskracht	Zeer laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	n.v.t.
Waarden en voorkeuren van patiënten	n.v.t.



4.2.4.2. Nifedipine

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Na behandeling met weeënremmers gedurende 48 uur, is een onderhoudsbehandeling met nifedipine niet routinematig aangewezen. In afwezigheid van contra-indicaties, kan een onderhoudsbehandeling met nifedipine overwogen worden bij vrouwen met dreigende preterm arbeid vóór 28 weken omdat het verlengen van de zwangerschap voordelig zou kunnen zijn in deze groep van vrouwen.	Zwak	Laag

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Er is geen bewijs van een gunstig effect van nifedipine onderhoudsbehandeling op de kritieke neonatale uitkomsten omdat het bewijsmateriaal niet over de nodige statistische power beschikt.</p> <p>Maar uit RCT's blijkt dat nifedipine de zwangerschap met ongeveer 6 dagen (1-11 dagen) kan verlengen. Dat duidt op een mogelijk voordeel zeer vroeg in de zwangerschap (23-28 weken) in de veronderstelling dat een verlenging met zelfs een paar dagen een gunstig effect op de neonatale uitkomsten zou hebben. Dit mogelijke voordeel van een onderhoudsbehandeling met nifedipine moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen, zoals een verhoogd risico op postpartumbloedingen (zie APOSTEL II-studie).²⁸</p> <p>Dosering</p> <p>Als voorbeeld kan het behandelingschema van het APOSTEL III-studieprotocol worden gebruikt.</p> <p>20 mg nifedipine slow-release tabletten om de 6 uur, met in totaal een dagelijkse dosis van 80 mg. In de studie, werd de medicatie afgebouwd vanaf dag 10 (dagelijkse dosis 60 mg) tot dag 12 (dagelijkse dosis 20 mg) en gestopt op dag 13. De onderhoudsbehandeling werd dus beperkt tot 12 dagen na de initiële 48 uur tocolyse.</p>
Niveau van bewijskracht	Laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	Er is geen formele kosten/batenanalyse uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Zie 4.2.2 'keuze van tocolyse'



4.2.4.3. Bètamimetica

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Na behandeling met weeënremmers gedurende 48 uur, is een onderhoudsbehandeling met betamimetica niet aangewezen.	Sterk	Laag

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Er is geen bewijs van een gunstig effect van onderhoudstherapie met orale bètamimetica, maar kan de toediening gepaard gaan met potentieel ernstige maternale bijwerkingen.</p> <p>Het Europees Geneesmiddelenbureau en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) hebben aanbevolen om het gebruik van kortwerkende bèta-agonisten in verloskundige indicaties sterk te beperken. Deze geneesmiddelen mogen niet meer worden gebruikt in orale vorm of zetpil in verloskundige indicaties.</p> <p>http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Short-acting_beta-agonists/human_referral_prac_000013.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f</p> <p>http://www.fagg-afmps.be/nl/news/news_beta_agonistes.jsp</p>
Niveau van bewijskracht	Laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	n.v.t.
Waarden en voorkeuren van patiënten	n.v.t.



4.2.4.4. Oxytocineantagonisten

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Na behandeling met weeënremmers gedurende 48 uur, is een onderhoudsbehandeling met oxytocine antagonist niet aangewezen.	Sterk	Zeer laag

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	De schaarse beschikbare gegevens tonen geen bewijs van een gunstig effect van een onderhoudsbehandeling met een oxytocineantagonist. In de dagelijkse praktijk wordt vaak een herhaalde kuur overwogen van 48u oxytocineantagonist, bijvoorbeeld als de symptomen zich herhalen. Deze praktijk wordt niet beschouwd als onderhoudstherapie. De beoordeling van de gegevens hierover ligt buiten de scope van deze richtlijn.
Niveau van bewijskracht	Zeer laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	Oxytocine is een duur tocolyticum. Er is geen formele kosten/batenanalyse uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	n.v.t.



4.2.4.5. Progesteron

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Een onderhoudsbehandeling met progesteron kan worden overwogen na een episode van vroegtijdige contracties.	Zwak	Zeer laag

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Bewijs voor het gebruik van vaginale progesteron in deze patiëntengroep heeft statistisch onvoldoende onderscheidingsvermogen en toont geen bewezen voordeel voor neonatale uitkomsten.</p> <p>Een meta-analyse van studies waarin vaginale progesteron werd gebruikt, toont een statistisch significant effect op de neonatale sterfte. Dat resultaat is slechts gebaseerd op 18 gebeurtenissen en wordt daarom als zeer zwak beschouwd.</p> <p>Zoals hierboven besproken, is er voldoende bewijs uit gerandomiseerde gecontroleerde studies bij vrouwen met een voorgeschiedenis van vroeggeboorte waarin wordt aangetoond dat progesteron de neonatale morbiditeit kan verminderen. Aangezien vaginale progesteron minimale bijwerkingen heeft en goedkoop is, acht de GDG dit indirecte bewijs voldoende om het potentiële gebruik van vaginale progesteron als onderhoudstherapie na tocolyse te ondersteunen, vooral in geval van een korte cervix.</p>
Niveau van bewijskracht	Zeer laag niveau van bewijskracht
Kosten (toekenning van middelen)	Er is geen formele kosten/batenanalyse uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Zie 4.2.2 'keuze van tocolyse'



4.2.5. Neuroprotectie met magnesiumsulfaat

Aanbevelingen	Sterkte van de aanbeveling	Niveau van bewijskracht
Bij vrouwen met onstuitbare arbeid en/of onvoldoende effect van weeënremmers dient er magnesiumsulfaat te worden toegediend ter neuroprotectie van de neonaat, tot een zwangerschapsduur van 32 weken. Het is aanbevolen om magnesium intraveneus toe te dienen gedurende maximaal 24 uur.	Sterk	Hoog

Overwegingen

Factor	Discussie
Balans gewenste en ongewenste effecten	<p>Magnesiumsulfaat moeten met voorzichtigheid worden gebruikt en het gebruik van toedieningsprotocollen wordt aanbevolen. Langdurig gebruik (> 48 uur) is gecontra-indiceerd vanwege het risico op botafwijkingen en calcium-, fosfor- en magnesiumstoringen bij moeders en zuigelingen.²⁹ Deze risico's dwongen de Food and Drug Administration (FDA) om recent haar categorisering van magnesiumsulfaat te veranderen van zwangerschap categorie "A" (adequate en goed gecontroleerde studies konden geen risico aantonen voor de foetus in het eerste trimester van de zwangerschap en er is geen bewijs van risico in latere trimesters) naar zwangerschap categorie "D" (er is positief bewijs van humaan foetaal risico op basis van gegevens over bijwerkingen uit onderzoek of marketingervaring of studies bij de mens, maar potentiële voordelen kunnen het gebruik van het geneesmiddel bij zwangere vrouwen rechtvaardigen, ondanks de mogelijke risico's).²⁷ Bovendien is in studies over magnesiumsulfaat als tocolyticum een verband aangetoond met een verhoogde neonatale mortaliteit.³⁰</p> <p>Conde-Agudelo et al. bevelen aan dat de start- en onderhoudsdoseringen en de behandelingsduur normaalgezien niet hoger mogen zijn dan respectievelijk 6g, 1-2 g/u en 24 uur.³¹ Om veiligheidsredenen is het dus raadzaam om de toedieningsduur van magnesiumsulfaat kort te houden en de laagste totale dosis te gebruiken die in klinische studies als effectief werd bewezen.</p> <p>In studies waarin magnesiumsulfaat werd onderzocht als neuroprotectief middel werd pas begonnen met de toediening van magnesiumsulfaat als de geboorte nakend was (meer dan 4 cm ontsluiting) en werd deze niet langer dan 24 uur aangehouden. Bij geplande vroeggeboorte suggereren richtlijnen om te streven naar toediening vier uur voor de geboorte. Vier uur was de gemiddelde tijd vanaf randomisatie tot de bevalling in de subgroepanalyse.³²</p> <p>De leden van de GDG adviseren de toediening van magnesiumsulfaat alleen wanneer de bevalling imminent is (dus zo dicht mogelijk bij de bevalling) en gedurende maximaal 24 uur.</p>
Niveau van bewijskracht	Hoog niveau van bewijs kracht
Kosten (toekenning van middelen)	Er is geen kostenbeoordeling uitgevoerd.
Waarden en voorkeuren van patiënten	Zie 4.2.2 'keuze van tocolyse'



5. DISCUSSIE

De gevolgen van vroeggeboorte blijven wereldwijd een belangrijke oorzaak van neonatale mortaliteit en morbiditeit⁵. In België maken vroeggeboortes nog bijna 7% uit van het totale aantal bevallingen. Dat toont aan hoe belangrijk het is om het probleem adequaat aan te pakken, vooral bij vrouwen met het hoogste risico. Daarom is deze richtlijn gericht op de secundaire en tertiaire preventie van vroeggeboorte.¹¹

Een opvallende vaststelling in onze beoordeling is het nut van transvaginale echografie in combinatie met fFN- of plGFBP-tests om de kans op vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen in te schatten. Momenteel wordt de overgrote meerderheid van de vrouwen met vroegtijdige weeën vóór 37 weken zwangerschap behandeld, terwijl slechts een minderheid van hen daadwerkelijk vroegtijdig zal bevallen. De voorgestelde strategie zou dus onnodige behandeling in een groot aantal gevallen kunnen voorkomen. Helaas wordt geen van deze tests momenteel in België terugbetaald. Gezien de mogelijke klinische voordelen, lijkt het redelijk om hun terugbetaling bij deze indicatie aan te bevelen.

Voor alle interventies die in deze richtlijn werden besproken, werd alleen het hoogste kwaliteitsniveau van bewijsmateriaal (RCT) in aanmerking genomen. Een constante methodologische zwakte van het gebruikte bewijsmateriaal betreft echter de indirectheid van de resultaten, dat wil zeggen het belangrijkste resultaat was meestal zwangerschapsduur bij de geboorte of de frequentie van vroeggeboorte, maar slechts zelden werden meer relevante resultaten zoals perinatale sterfte of neonatale morbiditeit bekeken. Dat is jammer omdat de verlenging van de zwangerschap, bedoeld om de gezondheid van de neonaat te verbeteren, ook kan leiden tot een langdurige blootstelling aan een suboptimale intra-uteriene omgeving. De preventie van vroeggeboorte is daarom geen gezondheidsresultaat als zodanig, maar eerder een surrogaat-eindpunt. Er was ook zeer weinig bewijsmateriaal over langetermijnresultaten van PTB.

Een andere vaak voorkomende beperking van de gebruikte studies was het beperkt aantal patiënten in de studies, met als resultaat onnauwkeurige resultaten. Bijgevolg kan alleen het bewijsmateriaal van antenatale corticosteroïden en magnesiumsulfaat voor neuroprotectie worden beoordeeld als zijnde van matige of hoge kwaliteit. Dit wil niet zeggen dat alle andere interventies misplaatst zijn, maar het wijst op de noodzaak van meer degelijk uitgevoerde studies. Vooral gerandomiseerde gecontroleerde studies met voldoende statistische onderscheidingsvermogen en met een follow-up op lange termijn (meerdere jaren) zijn nodig om het effect van de interventies op de gezondheid van kinderen te evalueren. Verdere studies zijn ook nodig om de optimale timing, de wijze van toediening en de dosering van toediening van progesteron, corticosteroïden, of magnesiumsulfaat te beoordelen. Het is verder essentieel dat we ons begrip van de pathofysiologie van PTB verbeteren en vervolgens de mogelijkheden om vroeggeboorte te voorkomen uit te breiden.

Deze richtlijn ten slotte is alleen gericht op de secundaire en tertiaire preventie van vroeggeboorte, maar we mogen het belang van de primaire preventie niet vergeten, waaronder een goede opvolging van elke zwangerschap. Onze KCE richtlijn voor prenatale zorg wordt momenteel geactualiseerd.



■ BELEIDS- AANBEVELINGEN^a

Aan de wetenschappelijke en beroepsverenigingen in de verloskunde en de vroedkunde:

- De implementatie van deze richtlijn in de klinische praktijk dient te worden ondersteund via diverse kanalen, zoals websites of navormingsprogramma's.

Aan het College moeder en pasgeborene en de Nationale Raad voor Kwaliteitspromotie:

- Er zouden proces- en uitkomstindicatoren moeten worden ontwikkeld om de uitvoering van deze richtlijn te bevorderen en het gebruik ervan te bewaken.

Ter attentie van de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid, de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, het Verzekeringscomité, de Technisch Medische Raad:

- De terugbetaling van de foetaal-fibronectinetest en/of de pHGFBP-test en van vaginale echografie kan worden aanbevolen voor vrouwen met symptomen van vermoedelijke preterme arbeid.

Onderzoeksagenda:

- Er zouden RCT's moeten worden opgezet over de gezondheidsvoordelen op lange termijn en de risico's van de behandeling van preterme arbeid.

^a Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.



■ REFERENTIES

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
2. Cammu H, Martens E, Martens G, Van Mol C, Jacquemyn Y. Perinatale Activiteiten in Vlaanderen 2011. Brussel: 2011.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
4. European Foundation for the care of Newborn Infants. Too little, Too Late? Why Europe should do more for preterm infants. EU Benchmarking report 2009/2010
5. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
6. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379(9814):445-52.
7. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*. 2008;371(9608):261-9.
8. Boyle EM, Poulsen G, Field DJ, Kurinczuk JJ, Wolke D, Alfirevic Z, et al. Effects of gestational age at birth on health outcomes at 3 and 5 years of age: population based cohort study. *BMJ*. 2012;344:e896.
9. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*. 2004;114(3):663-75.
10. Hackney DN, Olson-Chen C, Thornburg LL. What do we know about the natural outcomes of preterm labour? A systematic review and meta-analysis of women without tocolysis in preterm labour. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2013;27(5):452-60.



11. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9607):164-75.
12. Lodewyckx K, Peeters G, Spitz B, Blot S, Temmerman M, Zhang W, et al. National recommendation for prenatal care. A base for a clinical pathway aimed at following pregnancy. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2004 24/12/2004. KCE Reports 6 Available from: <https://kce.fgov.be/publication/report/national-recommandation-for-prenatal-care-a-base-for-a-clinical-pathway-aimed-at-#.U7vGKUBGuSo>
13. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336(7652):1049-51.
15. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(1):148-55.
16. Alfirevic Z, Owen J, Carreras ME, Sharp AN, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):146-51.
17. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst.Rev*. 2013;5:CD007873.
18. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network meta-analysis. *Review. British Medical Journal*. 2012;345:e6226.
19. de Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b744.
20. Deshpande SN, van Asselt AD, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technol Assess*. 2013;17(40):1-138.
21. Tency IM, E. Martens, G. Foidart, J.M., Temmerman, M. College of Physicians for Mother and Newborn. Perinatal referral in Belgium. In. Brussels: Federal Public Service Health, Food chain safety and Environment; 2007.
22. van Baaren GJ, Vis JY, Grobman WA, Bossuyt PM, Opmeer BC, Mol BW. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):436 e1-8.
23. Defranco EA, Valent AM, Newman T, Regan J, Smith J, Muglia LJ. Adjunctive therapies to cerclage for the prevention of preterm birth: a systematic review. *Obstet Gynecol Int*. 2013;2013:528158.
24. Norton ME. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology*. 1997;56(4):282-92.
25. van Vliet EO, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:93.
26. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD004454.
27. FDA safety communications. FDA Recommends against prolonged use of magnesium sulphate to stop preterm labour due to bone changes in exposed babies. 2013. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>
28. Roos C, Spaanderman ME, Schuit E, Bloemenkamp KW, Bolte AC, Cornette J, et al. Effect of maintenance tocolysis with nifedipine in



- threatened preterm labor on perinatal outcomes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(1):41-7.
29. Salmeen KE, Jelin AC, Thiet MP. Perinatal neuroprotection. *F1000Prime Rep*. 2014;6:6.
 30. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst.Rev*. 2002(4):CD001060.
 31. Conde-Agudelo A, Romero R. Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. Review 48 refs. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):595-609.
 32. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection. Internet. <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/gui258CPG1106E.pdf>. 2011.

