



VERLOSKUNDIG SAMENWERKINGS VERBAND
ZOETERMEER

Ketenprotocol

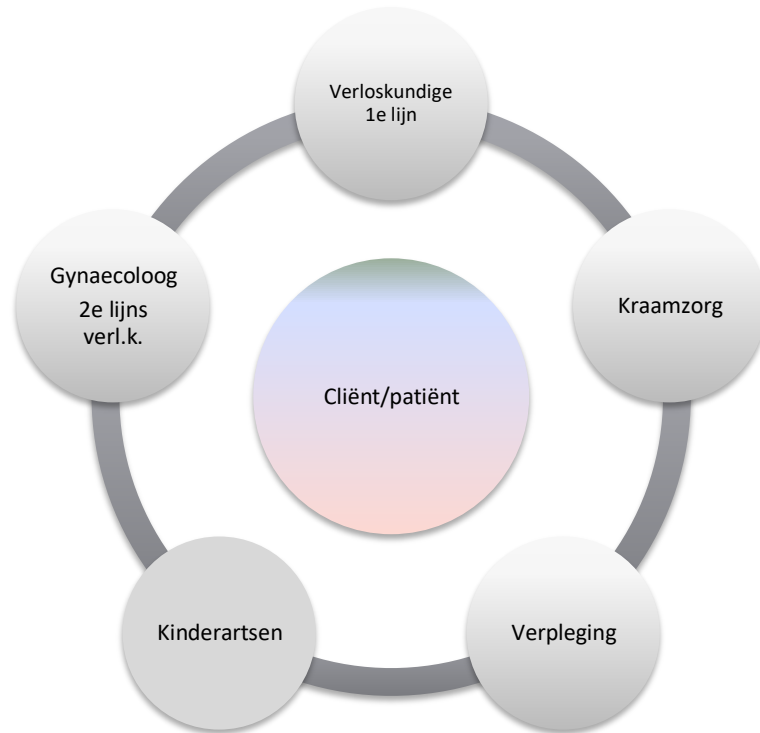
Preventie van vroeggeboorte door
toediening van progesteron bij
éénling zwangerschappen

Auteurs: Marieke de Jong en Hilde Maassen
Versie 1.0 Juni 2021

Algemeen

Het Verloskundig Samenwerkings Verband Zoetermeer (VSV Zoetermeer) is in 2012 formeel opgericht ter verbetering van de verloskundige zorg in Zoetermeer. Het uitgangspunt is het bieden van een samenhangend zorgtraject waarbij alle ketenpartners verantwoordelijk zijn binnen hun eigen domein.

Stroomdiagram verloskundige keten



Doel van dit protocol

Het maken van afspraken binnen de keten rondom de preventieve behandeling met progesteron (Utrogestan) bij eenling zwangerschappen; Voor vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, of als er in de huidige zwangerschap sprake is van een verkorte cervix (≤ 25 mm voor 24 weken amenorroe). Het uiteindelijke doel is het terugdringen van vroeggeboortes en daarmee de kans op neonatale morbiditeit en mortaliteit te verlagen.

Uitgangspunten

- Preventie van vroeggeboorte
- Terugdringen neonatale morbiditeit en mortaliteit

Betrokken disciplines bij dit protocol

Verloskundigen 1^e lijn

Verloskundigen 2^e lijn

Gynaecologen

Inhoudsopgave	2
Inleiding	3
Definities	4
Risicofactoren	5-6
Protocol: Counselen en voorschrijven van progesteron	7-9
Bronnen	10
Vaststelling protocol	11
Bijlage: Patiëntinfo	12

Inleiding:

Vroeggeboorte in Nederland is één van de meest voorkomende zwangerschapscomplicatie en de meest belangrijke oorzaak van neonatale mortaliteit (ongeveer 75% van de perinatale sterfte in Nederland) en morbiditeit, en ook van complicaties op de lange termijn. Er kan hierbij onderscheid worden gemaakt tussen spontane vroeggeboortes al dan niet voorafgegaan door het prematuur breken van de vliezen (PPROM) en iatrogene vroeggeboortes, die geïndiceerd zijn door het optreden van een andere zwangerschapscomplicatie bij moeder of kind. Vrouwen met een hoog risico op spontane vroeggeboorte hebben mogelijk baat bij het gebruik van progesteron. Er wordt in dit protocol tevens gesproken over behandeling met progesteron bij een cervix van ≤ 25 mm voor 24 weken AM. Andere preventieve behandelingen worden in dit protocol niet beschreven.

Incidentie

Een vroeggeboorte treedt het meeste op bij nulliparae onder de twintig jaar. En daarna in de groep multipara <20 jaar of >45 jaar. Het herhalingsrisico wordt geschat op ongeveer 15-20%.

In 2019 werden in Nederland 11.386 baby's te vroeg geboren (dit zijn zowel de levend als doodgeboren kinderen). Incidentie per zwangerschapsduur zag er als volgt uit:

22-25 wk am. 0,4 %

26-27wk am. 0,2%

28-29wk am. 0,3%

30-31wk am. 0,4%

32-36wk am. 5,6%

Bron: perined

Een verkorte cervix is een belangrijke risicofactor voor spontane vroeggeboorte. Echter routinematig meten van de cervix als voorspellende waarde voor het optreden van vroeggeboorte in een laag risico populatie is niet zinvol gezien de lage sensitiviteit. Indien er sprake is van een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis kan de cervixmeting wel ingezet worden om het recidief risico in te schatten.

Werking progesteron

Tijdens de zwangerschap is de uterus onder invloed van progesteron min of meer ongevoelig voor contracties. Progesteron speelt een belangrijke rol bij het op gang komen van de baring. De werking van progesteron berust na het eerste trimester van de zwangerschap zeer waarschijnlijk op meerdere mechanismen: remming van prostaglandine synthese en oxytocine productie, en vermindering van het aantal oxytocine receptoren en gap-junctions in het myometrium. Met deze kennis ontstond het idee dat toedienen van progesteron de zwangerschapsduur zou kunnen verlengen, en dus effectief zou kunnen zijn bij de preventie/behandeling van vroeggeboortes.

Definities:

Vroeggeboorte

De algemene definitie voor vroeggeboorte is spontane geboorte voor AD 37+0 weken. Hoe korter de amenorroeduur hoe groter de kans op (ernstige) complicaties voor het kind. Bij een zwangerschapsduur van meer dan 35 weken wordt het risico op morbiditeit en mortaliteit gering. Afhankelijk van de zwangerschapsduur bij geboorte zijnde onderstaande subgroepen te definiëren.

Laat preterm = spontane geboorte AD 34+0 - 36+6 weken

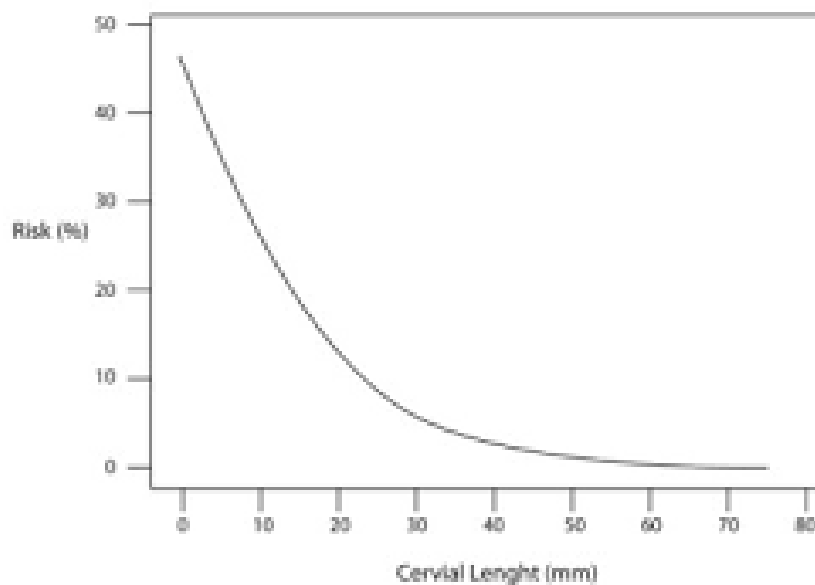
Matig preterm = spontane geboorte AD 32+0 - 33+6 weken

Vroeg preterm = spontane geboorte AD 26+0 - 31+6 weken

Extreem preterm = spontane geboorte AD 24+0 - 25+6 weken

Verkorte cervix

In de internationale literatuur worden verschillende definities gehanteerd. In Nederland wordt over het algemeen uitgegaan van een cervix \leq aan **25mm** voor 24 weken amenorroe. Dat is ook de definitie die we in dit protocol aanhouden. Hoe korter de cervix hoe groter de kans dat er daadwerkelijk een premature partus op zal treden. 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. Het is aangewezen om in hoogrisico zwangerschappen driemaal een cervixlengte te meten: tussen 14-17 weken, tussen 18 en 22 weken en bij 28 weken zwangerschap.



Het risico op een vroeggeboorte voor 35 weken als functie van cervixlengte is weergegeven in bovenstaande figuur.

Risicofactoren:

Bij de helft van de spontane vroeggeboorten is er geen risicofactor aan te wijzen.

Niet modificeerbare risicofactoren:

- Vroeggeboorte in de voorgeschiedenis*
- Cervix-lengte ≤ 25 mm voor 24 weken AM.*
- Leeftijd <20 of >45 jaar
- Lage sociaal economische status
- Slechte voedingstoestand / lage BMI
- Cervix beschadiging (2x LETZ of 1x conus)*
- Uterus anomalie*
- Premature ontsluiting (>2 cm) of verstrijken ($>80\%$)*
- Grote uitzetting (meerling, polyhydramnion)
- Kort zwangerschaps interval, <6 maanden
- Zwanger na IVF behandeling

Wees in geval van één of meerdere niet modificeerbare risicofactoren alert op signalen van een dreigende vroeggeboorte. Maak een notitie m.b.t. de aanwezigheid van de risicofactoren in het dossier. Plan laagdrempelig een meting van de cervix in. In geval van een risicofactor met een * zijn routinematige metingen van de cervix of vervolg metingen te allen tijde geïndiceerd. Routinematig meten van de cervix kan het beste gedaan worden tussen 14-17 weken, tussen 18 en 22 weken en bij 28 weken zwangerschap.

Modificeerbare risicofactoren:

- Roken en drugs
- Geen antenatale zorg
- Anemie
- Genitale infectie
- Bacteriële vaginose, wordt wisselend in de literatuur genoemd

Indien er sprake is van één of meerdere modificeerbare risicofactoren bespreek en organiseer adequate behandeling of bied actief begeleiding bij levensstijl verandering.

Risico op vroeggeboorte na een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis:

- Eén vroeggeboorte: 20%
- Twee vroeggeboorten: 42% (38-57% afhankelijk van de ernst van de vroeggeboorte)
- Een vroeggeboorte met daarna een à terme baring: 13%
- A terme partus met daarna vroeggeboorte: 21%
- Na twee à terme baringen: 5%
- Na premature gemelli partus in de voorgeschiedenis 10%

De boven beschreven risicopercentages zijn algemeen geformuleerd. Details uit de anamnese kunnen deze risico's nuanceren (eerder bloedverlies, PPRM, infectie) De fetal medicine foundation heeft aan de hand van wetenschappelijk onderzoek een module ontwikkeld om door middel van verschillende karakteristieken een persoonlijk risico op vroeggeboorte voor 34 weken zwangerschap te kunnen berekenen. Deze risicoberekening maakt het persoonlijk risico van een cliënt/patiënt voor de obstetrische zorgverlener concreet. Tevens kan deze berekening gebruikt worden bij de counseling om cliënten/patiënten inzichtelijk te maken wat hun persoonlijk risico is. De risico berekening kan gemaakt worden op www.fetalmedicine.org onder het kopje risk assesement: risk for spontaneous birth at <34weeks.

Counseling en voorschrijven van progesteron

Wanneer counselen voor preventieve behandeling met progesteron:

- Biedt een zwangere van een eenling met een spontane vroeggeboorte onder de 34 weken in de voorgeschiedenis het gebruik van progesteron aan.
- Overweeg en bespreek bij een zwangere van een eenling met een spontane vroeggeboorte tussen de 34 en 37 weken in de voorgeschiedenis het gebruik van progesteron.
- Indien in de zwangerschap echoscopisch een verkorte cervix ≤ 25 mm waargenomen wordt, kan afhankelijk van de zwangerschapsduur (voor 24 weken zwangerschap) op dat moment ook gecounseld worden voor het gebruik van progesteron.

Numbers needed to treat:

Cijfers die je kunt gebruiken bij counseling van cliënten/patiënten. Onderstaande cijfers zijn van toepassing op vrouwen met een vroeggeboorte in de voorgeschiedenis, de huidige kans die er is op het krijgen van een vroeggeboorte en wat toediening van progesteron voor effect heeft op het herhalingsrisico.

Vroeggeboorte;

<37 wk i.a. progesteron vermindert risico met factor 0,62, NNT 8,4

<34 wk i.a. progesteron vermindert risico factor 0,55, NNT 11,6

<28 wk i.a. geen statistisch significant effect.

Voor de groep vrouwen met een verkorte cervix ≤ 25 mm bij 20 wk en een vroeggeboorte i.a. geldt;

<37 wk progesteron behandeling geen verschil risico

<34 wk progesteron vermindert risico met factor 0,65, NNT 11

<28 wk progesteron vermindert risico met factor 0,67, NNT 27

Uitkomsten voor het kind:

Het effect van progesteron op de samengestelde uitkomstmaat respiratoir distress syndroom, necrotiserende enterocolitis en neonatale sepsis is niet significant verschillend gebleken.

Het optreden van intraventriculaire bloeding en neonatale/perinatale mortaliteit is wel significant lager met progesteron behandeling.

Counseling:

De counseling omtrent het gebruik van progesteron in de zwangerschap ter preventie van een vroeggeboorte kan zowel in de eerste als de tweedelij plaatsvinden. Indien er in de eerstelij twijfel bestaat of een zwangere, op basis van haar obstetrische voorgeschiedenis, een indicatie heeft voor toediening van progesteron kan de casus in het MDO ingebracht worden. In geval van een verkorte cervix dient op het moment dat dit in de eerstelij wordt vastgesteld, overleg plaats te vinden met de dienstdoende gynaecoloog. Er dient dan ook een vaginale kweek voor GBS afgenomen te worden, ook dit kan in de eerste lijn uitgevoerd worden.

Bij counseling is het belangrijk de zwangere te informeren over het preventieve effect wat beoogt wordt door de toediening van progesteron. Tevens dient zij geïnformeerd te worden over de eventuele bijwerkingen die gebruik van progesteron met zich mee kunnen brengen.

Dosering:

Er zijn twee toedieningsvormen gangbaar in Nederland:

- 17-Hydroxyprogesteron. 1 x per week 250 mg i.m.
- Progesteron 1 dd 200 mg capsules (Utrogestan).

Toediening:

Voorkeur gaat uit naar de vaginale capsules dit is het meest effectief gebleken. Toediening vanaf 16 tot 36 weken amenorroeduur. Er dient bij voorkeur gestart te worden met het gebruik van progesteron tussen de 16-20 weken zwangerschap. De capsules dienen diep in de vagina ingebracht te worden bij voorkeur voor de nacht.

Bijwerkingen:

De hieronder beschreven bijwerkingen zijn de meest voorkomende klachten bij gebruik van vaginale progesteron:

(prevalentie 1-10%)

- | | |
|---------------------------------|------------------|
| -Hoofdpijn | - Slaperigheid |
| -Opvliegers | - Misselijkheid |
| -Buikpijn of -krampen | - Opgezette buik |
| -Obstipatie | - Uterus spasmen |
| -Pijnlijke of gevoelige borsten | - Vermoeidheid |

(prevalentie 0,1-1%)

- Vaginaal bloedverlies
- Vaginale klachten (jeuk, droogte, branderig gevoel)
- Stemmingswisselingen (depressieve klachten)
- Huiduitslag

Contra-Indicaties voor toediening vaginale progesteron:

- Soja/pinda allergie
- Onverklaarde vaginale bloeding
- Voorgeschiedenis van arteriële of veneuze trombo-embolie, cerebrovasculair accident of ernstige tromboflebitis
- Ernstig leverfalen of ernstige leveraandoening
- Acute porfyrie

Teratogenese:

Bij de mens, onvoldoende gegevens. De beschikbare gegevens wijzen niet op een toegenomen kans op aangeboren afwijkingen. Het is onduidelijk of het gebruik van progesteron een hoger risico geeft op het ontstaan van hypospadie. De gegevens hierover zijn tegenstrijdig.

Bronnen:

- *Perinatale zorg in Nederland anno 2018*. Landelijke perinatale cijfers en duiding.
- *The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study*. Van der Ven AJ, van Os MA, Kazemier BM et al.
- *Preventie recidief spontane vroeggeboorte*. NVOG-richtlijnen versie 1.0, 28-03-2007: 1-12
- *Voorkomt progesteron vroeggeboorte?* Referaat TvV 1 mei 2011, Yvonne Smit.
- *Module-Progesteron, NVOG 2019*: <https://www.nvog.nl/wp-content/uploads/2019/09/module-Progesteron-NVOG-2019-def.pdf>
- *Progesteron ter preventie van vroeggeboorte*, Arianne C. Lim, Ben Willem J. Mol en Hein W. Bruinse, Ned Tijdschr Geneesk. 2010;154:A1730
- *Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment*. E. CELIK*, M. TO*, K. GAJEWSKA*, G. C. S. SMITH† and K. H. NICOLAIDES* on behalf of The Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group 2008.
- *Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11–13 weeks*. Jarek Beta1,2, Ranjit Akolekar1, Walter Ventura1, Argyro Syngelaki1,2 and Kypros H. Nicolaides1,2* 2011.
- *Protocol vroeggeboorte*, Regionaal protocol Noord-Nederland, UMCG, Obstetrie 2016
- *Geneesmiddeleninformatiebank*: Bijsluiter, Utrogestan 200 mg, zachte capsules voor vaginaal gebruik.
- *Lareb*
- *Farmacotherapeutisch kompas*
- *Perined cijfers 2019*, <https://www.volksgezondheidszorg.info/onderwerp/vroeggeboorte-en-laag-geboortegewicht/cijfers-context/trends>

Vaststelling protocol

Verantwoordelijk voor implementatie : Leden VSV Zoetermeer

Versie 1.0 goedgekeurd op : 09-06-2021

Ingangsdatum : 09-06-2021

Revisiedata van het protocol

Volgende revisiedatum : juni 2024

Ingangsdatum :

Alle protocollen van het VSV Zoetermeer zijn terug te vinden op het publieke deel van de website www.vsvzoetermeer.nl

In het LangeLand Ziekenhuis is er via het programma iProva een link naar de ketenprotocollen van het VSV Zoetermeer.

De herzieningstermijn van VSV-protocollen is 3 jaar.



Informatiefolder:

Toediening van progesteron (Utrogestan) ter voorkoming van een vroeggeboorte.

Deze folder geeft uitleg over het gebruik van progesteron. Deze medicatie is aan u voorgeschreven omdat hier een indicatie voor is. Uw verloskundig hulpverlener heeft deze indicatie met u besproken.

Progesteron is een hormoon wat ook door uw eigen lichaam aangemaakt wordt. Dit hormoon is belangrijk om zwanger te worden en zwanger te blijven. De baarmoeder wordt onder invloed van progesteron minder gevoelig voor weeën. Uit onderzoek is gebleken dat extra toedienen van het hormoon progesteron een preventieve werking kan hebben; bij vrouwen die een verhoogde kans hebben op een vroeggeboorte, bij vrouwen die al eerder te vroeg zijn bevallen.

Toediening: De capsules die worden voorgeschreven zijn voor vaginaal gebruik. U moet deze medicijnen iedere dag gebruiken vanaf 16 weken zwangerschap (of later bij het vaststellen van een verkorte baarmoedermond) tot de 36ste week van de zwangerschap. Het beste kunt u de capsule 's avonds voor het slapen gaan diep in de vagina inbrengen. Het is belangrijk daarna te blijven liggen zodat de medicatie opgenomen kan worden.

Bijwerkingen: Er is altijd een kans dat u door het gebruik van medicatie klachten krijgt. De kans op bijwerkingen bij het gebruik van progesteron is klein. De hieronder beschreven bijwerkingen zijn de meest voorkomende klachten bij gebruik van vaginale progesteron:

Sommige vrouwen ervaren wat meer vaginale afscheiding. Andere bijwerkingen (komen voor bij 1-10% van de vrouwen) zijn: hoofdpijn, buikpijn, misselijkheid, stemmingswisselingen (depressieve klachten), vaginale jeuk, huiduitslag en baarmoederkrampen.

Er zijn in de gepubliceerde studies geen schadelijke effecten gemeld van progesteron voor de baby. De lange-termijn-effecten voor het kind zijn nog onvoldoende onderzocht.

Kosten: De kosten voor het gebruik van de progesteron zijn deels afhankelijk van uw zorgverzekering. Informeer bij uw eigen zorgverzekeraar wat dit in uw situatie betekent.

Neem bij twijfel en/of vragen altijd contact op met uw verloskundig hulpverlener

Deze folder werd gemaakt in opdracht van het verloskundig samenwerkingsverband in Zoetermeer. ©2021