

Richtlijn

Perinataal Beleid bij Extreme Vroeggeboorte

INITIERENDE VERENIGINGEN

Het ministerie van VWS heeft ZonMw verzocht een richtlijn te laten opstellen voor behandelbeslissingen rondom extreme vroeggeboorte, uitgevoerd door

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

PARTICIPERENDE VERENIGINGEN/ ORGANISATIES

Deze richtlijn geeft het standpunt weer van de medische beroepsgroep. Een maatschappelijke discussie kan op basis van dit standpunt volgen. Meegelezen hebben

- Vereniging Ouders van Couveusekinderen
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
- Verpleegkundigen neonatologie en verloskunde

CENTRALE ORGANISATIE EN UITVOERING

Perinatologische centra Leiden (LUMC) en Amsterdam (AMC), met ondersteuning van de NVOG

FINANCIERING

Het project Richtlijn Perinataal Beleid bij Extreme Vroeggeboorte is gefinancierd door ZonMw binnen het programma *Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg*.

REVISIE: ELKE 3 JAAR, OF ZOVEEL EERDER ALS ONTWIKKELINGEN DAAR AANLEIDING TOE GEVEN.

VERSIE: 4.3 – DD. 25 SEPTEMBER 2010

INHOUDSOPGAVE

SAMENSTELLING WERKGROEP

Samenstelling kernwerkgroep	4
Samenstelling klankbordgroep	4
Met dank aan:	4

HOOFDSTUK: 1 Inleiding

a. Achtergrond	5
b. Doelgroep en doelstelling	5
c. Samenstelling kernwerkgroep en klankbordgroep	5
d. Werkwijze richtlijnontwikkeling	6
e. Totstandkoming van de aanbevelingen	7
f. Patientenperspectief	7
g. Consultatieronde en autorisatie (toe te voegen na autorisatie)	7
h. Disseminatie, implementatie en indicatoren	7
i. Juridische betekenis van de richtlijn	8
j. Herziening	8

HOOFDSTUK 2: Samenvatting

Samenvatting aanbevelingen voor de klinische praktijk	9
---	---

HOOFDSTUK 3: Methoden ‘evidence based’ richtlijnontwikkeling

3.1 Huidige werkwijze ten aanzien van het beleid rondom extreem vroeg geboren kinderen in Nederland: de knelpuntanalyse	11
Inleiding	11
Methoden	11
Resultaten	11
Enquete vragen en antwoorden	12
Conclusie	13
3.2 Uitgangsvragen voor deze richtlijn	13

HOOFDSTUK 4: Resultaten per uitgangsvraag

4.1 <i>Vraag 1: Vanaf welke zwangerschapsduur wordt actieve neonatologische opvang aanbevolen?</i>	
4.1.1. Inleiding	14
4.1.2. Zoekstrategie	14
4.1.3. In- en exclusiecriteria	14
4.1.4. Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen	15
4.1.5. Beschrijving van de geselecteerde studies	16
4.1.6. Resultaten	19
4.1.7. Beschouwing van de evidence	22
4.1.8. Overige overwegingen	23
4.1.9. Aanbeveling voor de klinische praktijk	24
4.2 <i>Vraag 2: Spelen individuele prognostische factoren (geslacht, huidskleur, gewicht) een rol in het perinatologisch beleid?</i>	
4.2.1. Inleiding	25
4.2.2. Zoekstrategie	25
4.2.3. Selectie van artikelen	25
4.2.4. Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen:	25
4.2.5. Beschrijving van de geselecteerde studies	25

4.2.6. Resultaten.....	26
4.2.7. Conclusie	30
4.2.8. Overige overwegingen	31
4.2.9. Aanbeveling	31
<i>4.3 Vraag 3: Vanaf welke zwangerschapsduur wordt bij dreigende vroeggeboorte intra-uteriene verwijzing naar een perinatologisch centrum geadviseerd?</i>	
4.3.1. Inleiding	31
4.3.2. Zoekstrategie	31
4.3.3. Selectie van artikelen.....	32
4.3.4. Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen:	32
4.3.5. Resultaten.....	32
4.3.6. Conclusie	36
4.3.7. Overige overwegingen	36
4.3.8. Aanbevelingen	37
<i>4.4 Vraag 4: Vanaf welke zwangerschapsduur is het geven van corticosteroïden aan de moeder met een dreigende vroeggeboorte ter bevordering van de foetale longrijping geïndiceerd?</i>	
4.4.1. Inleiding	37
4.4.2. Zoekstrategie	37
4.4.3. Selectie van artikelen.....	38
4.4.4. Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen:	38
4.4.5. Resultaten.....	38
4.4.6. Beschouwing van de gerandomiseerde en cohort-evidence.....	39
4.4.7. Overige overwegingen	40
4.4.8. Aanbeveling	40
<i>4.5 Vraag 5: Vanaf welke zwangerschapsduur wordt een sectio caesarea aanbevolen indien hiertoe een foetale indicatie ontstaat bij spontane vroeggeboorte?</i>	
4.5.1. Inleiding	41
4.5.2. Methodologie	41
4.5.4. Resultaten.....	42
4.5.5. Beschouwing van de evidence	43
4.5.6. Overige overwegingen	44
4.5.7. Aanbeveling voor de klinische praktijk:	44
HOOFDSTUK 5: Eerste verkenning kosten en implementatie	
5.1 Kostenraming	45
Bijlagen en literatuurreferenties	
Bijlage bij vraag 1:.....	47
Bijlage bij vraag 2	62
Bijlage bij vraag 3	64
Bijlage bij vraag 4:.....	75
Bijlage bij vraag 5:.....	88
ADDENDUM 1 BIJ DE RICHTLIJN: aanbevelingen voor onderzoek.	102
ADDENDUM 2 BIJ DE RICHTLIJN: Morele en juridische overwegingen	104

SAMENSTELLING WERKGROEP

Samenstelling kernwerkgroep

- Mw. Dr. M.W.M. de Laat, perinatoloog, AMC Amsterdam, coördinator
- Prof. Dr. M. Offringa, neonatoloog, EKZ/AMC Amsterdam, projectleider
- Prof. Dr. F.J. Walther, neonatoloog, WAKJC/LUMC Leiden, projectleider
- Mw. Dr. N. Boluyt, kinderarts-methodoloog, EKZ/AMC Amsterdam, begeleider
- Prof. Dr. B.W.J. Mol, perinatoloog, AMC Amsterdam, begeleider
- Prof. Dr. J.A.M. van der Post, perinatoloog, AMC Amsterdam, begeleider
- Prof. Dr. J.M.M. van Lith, perinatoloog, LUMC Leiden, begeleider

Samenstelling klankbordgroep

- Mw. A.T.A.M. Claassen, verpleegkundige neonatologie, AMC Amsterdam
- Dr. A.H.L.C. van Kaam, neonatoloog, AMC Amsterdam
- Mw. Dr. E. Pajkrt, perinatoloog, AMC Amsterdam
- Mw. Dr. S.M. Mulder-de Tollenaar, neonatoloog, Isala Klinieken Zwolle
- Mw. Dr. K. Bloemenkamp, perinatoloog, LUMC Leiden
- Mw. P.M. de Jong, verpleegkundige neonatologie, LUMC Leiden
- Mw. I.M. Laan, verpleegkundige neonatologie, LUMC Leiden
- Dr. A. te Pas, neonatoloog, LUMC Leiden
- Dr. P. Andriessen, neonatoloog, Maxima Medisch Centrum Veldhoven
- Dr. G. Oei, perinatoloog, Maxima Medisch Centrum Veldhoven
- Drs. C.B. Meijssen, neonatoloog, Meander Medisch Centrum Amersfoort
- Dr. D. Bekedam, perinatoloog, OLVG Amsterdam
- Dr. A. van Kempen, neonatoloog, OLVG Amsterdam
- Dr. J.J. Duvekot, perinatoloog, Erasmus MC Rotterdam
- Mw. Dr. S. Horsch, neonatoloog, Erasmus MC Rotterdam
- Mw. drs. A. Rietveld, tweedelijns verloskundige, Erasmus MC Rotterdam
- Dr. P. Dijk, neonatoloog, UMC Groningen
- Mw. Dr. A. Jaarsma, neonatoloog, UMC Groningen
- Dr. M. van der Hoeven, neonatoloog, UMC Maastricht
- Mw. Dr. H.C.J. Scheepers, perinatoloog, UMC Maastricht
- Dr. A. van Heijst, neonatoloog, UMC Nijmegen St Radboud
- Mw. Dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, perinatoloog, UMCU Utrecht
- Dr. F. Groenendaal, neonatoloog, UMCU Utrecht
- Mw. Dr. A.C. Bolte, perinatoloog, VUMC Amsterdam
- Dr. F. van den Dungen, neonatoloog, VUMC Amsterdam

Met dank aan:

- Mw. Dr. A. Kwee, perinatoloog, UMC Utrecht
- Mw. Drs. M. Wiegerinck, arts-onderzoeker NVOG
- Mw. Drs. S. Blindenbach, arts-onderzoeker UMC Utrecht
- Mw. J. Limpens, clinical librarian, AMC Amsterdam
- Mw. M. Mol, clinical librarian in opleiding, AMC Amsterdam
- Drs. W. Onland, fellow neonatologie, AMC Amsterdam
- Mw. Dr. A. Ravelli, arts-epidemioloog, AMC Amsterdam
- Drs. E.G.J. Rijntjes-Jacobs, fellow neonatologie, LUMC Leiden
- Mr. Dr. A.A.E. Verhagen, kinderarts en jurist, UMC Groningen
- Werkgroep Otterlo, NVOG

HOOFDSTUK 1 Inleiding

a. Achtergrond

In de periode 2006-2007 was de prevalentie in Nederland van extreem premature partus bij een zwangerschapsduur van 22^{0/7} tot 26^{0/7} weken laag, circa 4 per 1000 geboorten, waarvan circa 2 levend geboren extreem prematuren per 1000 geboorten. De consequenties van een extreem vroege geboorte zijn echter zeer groot, zowel voor het kind als de ouders. De kans op overleving voor extreem vroeg geboren kinderen is de laatste twee decennia toegenomen, en neemt toe met elke week toegenomen zwangerschapsduur. Deze toename wordt toegeschreven aan verbeteringen in perinatale zorg. Belangrijke voorbeelden hiervan zijn regionalisatie van hoogrisico zwangerschappen, antenatale toediening van corticosteroïden, verbeterde beademingstechnieken, toediening van surfactant en meer geavanceerde monitoring van vitale parameters. Desalniettemin is de incidentie van matige tot ernstige handicaps bij overlevende kinderen substantieel, en lijkt deze niet duidelijk af te nemen met elke week toegenomen zwangerschapsduur. Dit resulteert in een stijging van het absolute aantal kinderen met ernstige morbiditeit. Veel van deze kinderen hebben langdurige intensieve zorg en lange termijn zorg nodig. De behandeling van een extreem vroeg geboren kind op de grens van levensvatbaarheid geeft dan ook aanleiding tot complexe medische, sociale en ethische beslissingen. Antenatale besluitvorming rondom het beleid bij een extreem vroeg geboren kind vereist daarom zorgvuldig en herhaaldelijk overleg tussen perinatoloog en neonatoloog en de ouders.

b. Doelgroep en doelstelling

Deze richtlijn betreft alle zwangere vrouwen met een dreigende spontane extreme vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 22^{0/7} weken tot een zwangerschapsduur van 26^{0/7} weken, en alle kinderen die bij deze zwangerschapsduur geboren worden. De richtlijn is geschreven voor alle medewerkers in de gezondheidszorg die te maken hebben met deze patiëntengroep in zowel de eerste, tweede- als derdelijnsgezondheidszorg. De preventieve aspecten van extreme vroeggeboorte vallen buiten het bestek van deze richtlijn (Noot: De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie ontwikkelt een aparte richtlijn over dit onderwerp). De besluitvorming rondom iatrogene extreme vroeggeboorte bij intra-uteriene groeirestrictie valt ook buiten het bestek van deze richtlijn.

Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere identificatie van zwangeren met een dreigende extreme vroeggeboorte, en optimaliseren van de zorg voor extreem vroeg geboren kinderen in Nederland. Om hierover gefundeerde aanbevelingen te kunnen doen, wordt een samenvatting gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken en kennis uit de praktijk volgens de moderne (inter)nationale standaard voor richtlijnontwikkeling: de Evidence Based Richtlijnen Ontwikkeling (EBRO) waaraan het Dutch Cochrane Centre en het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg Centraal Begeleidingsorgaan (CBO) hebben bijgedragen. De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken en als zodanig te documenteren.

c. Samenstelling kernwerkgroep en klankbordgroep

De kernwerkgroep is samengesteld uit neonatologen, perinatologen en methodologen. De klankbordgroep is multidisciplinair samengesteld: Gezondheidszorgmedewerkers uit uiteenlopende disciplines, betrokken bij behandeling van vrouwen met dreigende extreme vroeggeboorte en behandeling van extreem vroeg geboren kinderen, uit de tweede en derde lijn hebben geparticipeerd. Uit alle tien perinatologische centra in Nederland en een aantal tweedelijns ziekenhuizen werd een gynaecoloog-perinatoloog en een neonatoloog verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp, via de

betreffende (wetenschappelijke) verenigingen. Zij ontvingen voor hun aanwezigheid bij werkgroepvergaderingen een reiskostenvergoeding. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging voor deelname aan de werkgroep (de gynaecologen waren gemandateerd door de NVOG, de neonatologen waren aangewezen door de hoofden van de 10 neonatale centra in Nederland die samen in Neoned functioneren. Vanuit de NVK was collega Boluyt gemandateerd). Er zijn geen voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met de farmaceutische industrie gemeld. Doordat alle perinatologische centra in Nederland deelnamen aan de ontwikkeling van de richtlijn, is de kans op implementatie van de aanbevelingen in de richtlijn groot en kan de praktijkvoering in Nederland worden geharmoniseerd.

d. Werkwijze richtlijnontwikkeling

De richtlijn 'Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte' is ontwikkeld op verzoek van Staatssecretaris mw. J. Bussemaker van het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. De financiering voor het maken van de richtlijn werd toegekend door de Nederlandse Organisatie voor Gezondheidsonderzoek en Zorginnovatie (ZonMw) binnen het programma Kennisbeleid Kwaliteit Curatieve Zorg (KKCZ). Gedurende anderhalf jaar (december 2008-juni 2010) is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de klankbordgroep en de kernwerkgroep. Allereerst werd een vragenlijst gestuurd naar de perinatologen en neonatologen in alle 10 de perinatologische centra. Met deze vragenlijst werd de huidige werkwijze ten aanzien van het beleid rondom extreem vroeg geboren kinderen in Nederland in kaart gebracht en kon een 'knelpuntanalyse' worden uitgevoerd. Op basis van de resultaten van de knelpuntanalyse stelde de werkgroep de 5 belangrijkste uitgangsvragen op. Per vraag werd een uitgebreid literatuuronderzoek verricht. In eerste instantie werd gezocht naar evidence based richtlijnen. De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van het AGREE-instrument. Helaas werden geen valide richtlijnen gevonden die voldeden om een van de kernvragen te beantwoorden. Vervolgens werd gezocht naar systematische literatuuroverzichten. Deze werden op inhoudelijke en methodologische kwaliteit beoordeeld door hiervoor geselecteerde onderzoeksgroepen die standaard beoordelings-lijsten gebruikten. Bij het vinden van een valide systematische review (SR) voor beantwoording van één van de vragen, werd zowel de SR als ook de afzonderlijke studies besproken in de betreffende hoofdstukken. Vervolgens werd gezocht naar aanvullende studies vanaf het moment waar de zoekactie in de review eindigde. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde evidence. Voor de studies naar diagnostische tests werd aan elke conclusie een niveau van bewijskracht toegekend volgens onderstaande *Tabel 1*. Ook werden aanbevelingen geformuleerd. De volledige (evidence-based) uitwerking van de vragen met de daarbij geformuleerde conclusies werden voor elke vraag voorbereid door een onderzoeksgroep. In elke groep was tenminste een kernwerkgroeplid vertegenwoordigd. Tot slot formuleerde de gehele werkgroep de definitieve aanbevelingen. Naast de evidence werden hierbij ook "overige overwegingen" uit de praktijk, die expliciet genoemd worden, meegenomen. Voor deze werkwijze is gekozen om de ontwikkeling van de richtlijn efficiënter te laten verlopen en de kwaliteit te optimaliseren.

Tabel 1: Indeling van onderzoeksresultaten naar bewijskracht voor diagnostische tests:

A 1	Vergelijkend onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten of onderzoek, waarbij met behulp van beslistkundige modellen of multivariate analyses de toegevoegde informatie wordt beoordeeld van de te onderzoeken test ten opzichte van een referentietest
A 2	Vergelijkend onderzoek waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een beschrijving van de onderzochte klinische populatie, bovendien moet het een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden van de test, en de gouden standaard onafhankelijk zijn beoordeeld.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

e. Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs vaak andere aspecten van belang, zoals: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties of kosten.

Deze aspecten worden besproken bij de overige overwegingen. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure heeft als doel de transparantie van de richtlijn te vergroten. Het vergroot de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

Bij het zoeken naar wetenschappelijke bewijzen zijn kennishiaten gevonden. Aan deze richtlijn is een addendum toegevoegd met adviezen voor onderzoek waaraan behoefte is om deze hiaten in kennis te vullen.

f. Patientenperspectief

Om het patientenperspectief te waarborgen is de Vereniging van Ouders van Couveusekinderen benaderd om mee te lezen bij de richtlijnontwikkeling. Zij hebben commentaren geleverd op de conceptversie van de richtlijn, die zijn meegenomen bij schrijven van de definitieve richtlijntekst.

g. Consultatieronde en autorisatie

De conceptrichtlijn werd voorgelegd aan de staven neonatologie en perinatologie van de perinatologische centra. De conceptrichtlijn werd aangepast n.a.v. hun commentaren. In deze fase hebben ook de Vereniging voor Ouders van Couveusekinderen en de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen meegeleren, ook hun commentaren werden verwerkt. Op basis van de conceptrichtlijn en de door de wetenschappelijke verenigingen gehouden commentaarrondes werd de definitieve richtlijn op 15 september 2010 aangenomen na stemming in de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Op 24 september 2010 werd de richtlijn goedgekeurd door de sectie Neonatologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, daarna werd de richtlijn geaccordeerd door het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, die door haar leden hiertoe is gemandateerd. Beide verenigingen maakten echter uitdrukkelijk het voorbehoud dat er sprake is van de goedkeuring van een marsroute naar een volwaardige en implementeerbare richtlijn, die pas kan worden gebruikt als alle ermee samenhangende aspecten zoals organisatie, financiering en maatschappelijk draagvlak zijn onderzocht en akkoord zijn bevonden.

h. Disseminatie, implementatie en indicatoren

De definitieve richtlijn zal onder de verenigingen verspreid worden en elektronisch beschikbaar zijn. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zullen de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd worden. Op eerstkomende wetenschappelijke jaarvergaderingen zal de bespreking van de richtlijn geagendeerd worden.

In de fase hierna zullen resterende belemmeringen voor praktische implementatie geïdentificeerd worden evenals organisatorische knelpunten bij het invoeren van de richtlijn. Zie hiervoor de eerste verkenning in Hoofdstuk 5. Verder moet landelijk en lokaal gestart worden met training van personeel. Medisch technische aanpassingen nodig voor de (intensieve) behandeling voor hele kleine kinderen (beademingsapparatuur, centrale lijnen etcetera), en een plan voor de begeleiding van de ouders van deze kritisch zieke kinderen zijn in de volgende fase ook nodig.

Dan zullen indicatoren ontwikkeld moeten worden om te meten of de implementatie van de richtlijn daadwerkelijk effectief is geweest. Ook wordt er nu al gedacht over complicaties en factoren die de behandeling medisch kansloos of medisch zinloos maken – de z.g. stopfactoren.

Op dit moment wordt er nationaal patiëntenvoorlichtingsmateriaal ontwikkeld ter ondersteuning van de aanbevelingen in deze richtlijn.

Cruciaal bij de succesvolle implementatie van de aanbevelingen voor de klinische praktijk is het opstarten van het in deze richtlijn in het addendum aanbevolen *nationaal prospectief gezondheidsuitkomsten onderzoek*. In dit onderzoek worden van tevoren de uitkomstmaten vastgesteld. Hierbij is binnen de medische beroepsgroep per voorjaar 2010 de discussie op gang gekomen over welke resultaten van de voorgestelde aanpassingen in het beleid medisch ongewenst of zelfs onacceptabel zijn.

i. Juridische betekenis van de richtlijn

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Deze richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een zorgverlener in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een zorgverlener kan op basis van zijn professionele autonomie geargumenteerde afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een zorgverlener tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt en diens ouders. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de ouders van patiënt worden gedaan.

j. Herziening

De richtlijn dient elke 3 jaar gereviseerd te worden. Dit zal in 2013 voor de eerste keer plaatsvinden. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. Dit is ter beoordeling van de kernwerkgroep op advies van de klankbordgroep leden.

HOOFDSTUK 2 Samenvatting

De richtlijn 'Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte' betreft alle zwangere vrouwen met een dreigende spontane extreme vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 22^{0/7} weken tot een zwangerschapsduur van 26^{0/7} weken, en alle kinderen die bij deze zwangerschapsduur geboren worden. Deze richtlijn is ontwikkeld op verzoek van Staatssecretaris mw. J. Bussemaker van het Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. De financiering voor het maken van de richtlijn werd toegekend door de Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie (ZonMw).

Er werd een kernwerkgroep geformeerd, daarnaast werd een klankbordgroep geformeerd waarin neonatologen en perinatologen uit alle perinatologische centra en enkele perifere klinieken in Nederland zitting hebben genomen. Daarnaast waren ook de verpleegkundige en verloskundige disciplines vertegenwoordigd. De vereniging ouders van couveusekinderen heeft meegelezen met de concept richtlijn en deze becommentarieerd. De Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, en de Koninklijke Nederlandse Organisatie voor Verloskundigen gaven alle hun fiat voor het ontwikkelen van deze multidisciplinaire richtlijn op deze wijze. Gedurende anderhalf jaar is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de klankbordgroep en de kernwerkgroep. Allereerst werd een 'knelpuntanalyse' uitgevoerd, met inventarisering van de huidige stand van zaken. Op basis van de resultaten van de knelpuntanalyse stelde de klankbordgroep 5 uitgangsvragen op. Per vraag werd een uitgebreid literatuuronderzoek verricht. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde evidence. De resultaten van het onderzoek en overige overwegingen uit de praktijk inachtnemend werden door de klankbordgroep aanbevelingen geformuleerd.

Samenvatting aanbevelingen voor de klinische praktijk

1. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt neonatologische opvang aanbevolen?

De werkgroep is van mening dat er op grond van de beschikbare literatuur wetenschappelijke argumenten zijn om premature pasgeborenen vanaf een zwangerschapsduur van 24 0/7 weken actief bij de geboorte op te vangen*. Het beleid verandert hiermee ten opzichte van de consensusrichtlijn uit 2005 van "nee tenzij" in "ja tenzij" vanaf 24 0/7 weken. Voorafgaand aan de behandeling dient zo vroeg mogelijk overleg met de ouders door neonatoloog en perinatoloog plaats te vinden. Bij een zwangerschapsduur onder 24 0/7 weken lijkt op dit ogenblik een op comfort en familie gericht beleid meer gerechtvaardigd.

*Hiermee wordt bedoeld: het direct na de geboorte proberen de neonaat een zo goed mogelijke start te geven door actief begeleiden van de neonatale (pulmonale) transitie.

2. Spelen individuele prognostische factoren (geslacht, huidskleur, gewicht) een rol in het perinatologisch beleid?

De werkgroep is van mening dat individuele prognostische factoren dienen te worden meegenomen bij de counseling als biologische feiten. Zij kunnen een rol spelen in het perinatologisch beleid, waarbij echter de beperking in acht genomen moet worden dat tot op heden niet vaststaat welk gewicht aan individuele prognostische factoren toegekend moet worden, omdat deze nooit zijn geëvalueerd in de Nederlandse praktijkvoering.

3. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt intra-uteriene verwijzing naar een perinatologisch centrum geadviseerd?

De werkgroep adviseert om zwangeren met een dreigende spontane vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 23 4/7 weken te verwijzen naar een perinatologisch centrum.

Dreigende vroeggeboorte wordt gedefinieerd aan de hand van de aan- of afwezigheid van risicofactoren – alleen of in combinatie.

Intra uteriene overplaatsing naar een perinatologisch centrum wordt geadviseerd:

- Indien er sprake is van gebroken vliezen, ongeacht of er sprake is van weeënactiviteit.
 - Indien een patiënte met symptomen van dreigende vroeggeboorte een cervixlengte korter dan 15 mm heeft.
 - Indien er meer dan 3 cm ontsluiting is
 - Indien op andere gronden een snelle premature bevalling te verwachten is
- Hoewel iatrogene vroeggeboorte buiten het bestek van deze richtlijn valt, is er ook indien een iatrogene vroeggeboorte dreigt op maternale en/of foetale indicatie overleg met danwel overplaatsing naar een perinatologisch centrum geïndiceerd.

4. Vanaf welke zwangerschapsduur is het geven van corticosteroïden aan de moeder met een dreigende vroeggeboorte ter bevordering van de foetale longrijping geïndiceerd?

De werkgroep adviseert om bij een levensvatbare foetus corticosteroïden toe te dienen aan de moeder met dreigende vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 23 5/7 weken.

5. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt een sectio caesarea aanbevolen indien hiertoe een foetale indicatie ontstaat bij spontane vroeggeboorte?

Vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken kan overwogen worden een sectio caesarea te verrichten als tijdens een spontane vroeggeboorte de foetale conditie hier aanleiding toe geeft. Voordelen en nadelen van het uitvoeren van een sectio caesarea zullen met ouders in een zo vroeg mogelijk stadium zorgvuldig gewogen moeten worden, waarbij individuele factoren van medische, psychosociale en ethische aard een rol spelen. Moeders hebben het recht een sectio caesarea te weigeren.

Tabel: samenvatting aanbevelingen

Intrauteriene verwijzing naar perinatologisch centrum	Actieve neonatologische opvang	Antenale corticosteroïden	Sectio caesarea
Geadviseerd vanaf 23 4/7 weken bij dreigende spontane vroeggeboorte	Aanbieden vanaf 24 0/7 weken na zorgvuldig overleg met ouders, tenzij er zwaarwegende factoren zijn die een terughoudend beleid rechtvaardigen	Aanbieden vanaf 23 5/7 weken na zorgvuldig overleg met ouders	Vanaf 24 0/7 weken overwegen indien de foetale conditie hier durante partu aanleiding toe geeft, na zorgvuldig overleg met ouders. Vòòr 24 0/7 weken alleen op maternale indicatie

Hiernaast worden er per kernvraag aanbevelingen gedaan voor nader wetenschappelijk onderzoek op basis van kennishiaten. Deze aanbevelingen zijn samengevat in een addendum bij de richtlijn.

HOOFDSTUK 3 Methoden ‘evidence based’ richtlijnontwikkeling

3.1 Huidige werkwijze ten aanzien van het beleid rondom extreem vroeg geboren kinderen in Nederland: de knelpuntanalyse

Inleiding

Een van de doelstellingen van deze multidisciplinaire richtlijn is om de praktijkvoering rondom extreem prematuren in Nederland te harmoniseren. Daarom werd eerst geïnventariseerd wat het huidige beleid is rond behandeling bij extreem prematuur geboren kinderen om eventuele knelpunten in kaart te brengen.

Er bestaat een consensusovereenkomst daterend uit 2005, zie tabel I (Nota verwijzing naar een perinatologisch centrum, NVOG, versie 1.0, 2007). Ondanks deze consensusovereenkomst lijkt het beleid in verschillende klinieken in Nederland te verschillen.

Zwangerschapsduur in weken + dagen	Intrauteriene verwijzing	Antenale steroiden	Sectio caesarea	Neonatale behandeling op verloskamer
< 24 0/7	Neen	Neen	Alleen op maternale indicatie	Op familie en comfort gerichte zorg
24 0/7 - 24 6/7	Overlegsituatie	Kan overwogen worden	Alleen op maternale Indicatie	Op familie en comfort gerichte zorg tenzij een actief beleid gerechtvaardigd lijkt
25 0/7 - 25 6/7	Geïndiceerd	Ja	Zelden op foetale indicatie	Actief beleid, tenzij op comfort gericht beleid meer gerechtvaardigd lijkt
≥ 26 0/7	Geïndiceerd	Ja	Ja, tenzij een actief beleid niet gerechtvaardigd lijkt	Actief beleid, tenzij dit niet gerechtvaardigd lijkt (< 500 gram)

Indien een kind minder dan 500 gram weegt bij de geboorte wordt in principe afgezien van neonatale behandeling behoudens een behandeling welke is gericht op de familie en comfort van het kind.

Methoden

Om het huidige beleid in Nederland te inventariseren werd door de kernwerkgroep een vragenlijst “Beschrijving stand van zaken 2009” ontwikkeld (zie bijlage 6).

Deze vragenlijst werd gestuurd naar de neonatologen en perinatologen die uitgenodigd waren deel te nemen aan de werkgroep, van alle perinatologische centra in Nederland. Per centrum vulden de neonatoloog en perinatoloog gezamenlijk of apart de vragenlijst in.

Resultaten

Respons: 100 %

Enquete vragen en antwoorden

Perinataal beleid

Vraag	Antwoord	Consensus ?
1. Vanaf welke zwangerschapsduur is verwijzing naar een perinatologisch centrum geïndiceerd bij dreigende partus immaturus?	vanaf zwangerschapsduur van 24 0/7 weken	JA.
2. Vanaf welke zwangerschapsduur is het geïndiceerd om bij dreigende partus immaturus corticosteroïden toe te dienen aan de moeder om de foetale longrijping te bevorderen?	Varierend tussen de centra vanaf AD 24 0/7 weken tot AD 25 0/7 weken, in de meeste centra gegeven vanaf 24 5/7 weken.	NEE
3. Vanaf welke zwangerschapsduur is een sectio caesarea op foetale indicatie gerechtvaardigd?	Variërend van zelden/soms vanaf 24 0/7 weken tot niet beneden de 26 0/7 weken.	NEE
4. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt de neonat na een partus immaturus actief opgevangen?	Overwegend geen actieve opvang bij 24 weken (tenzij), overwegend wel actieve opvang vanaf 25 0/7 weken (tenzij). Lokaal verschillende afspraken over meewegende factoren zoals geboortegewicht, verschil in mening over primair intuberen of "eerst zich bewijzen".	NEE

Redenen om behandeling te staken bij kinderen <26 weken na opname op NICU

Reden behandeling te staken	Antwoord	Consensus ?
1. Veneus infarct CZS	Nee, tenzij	JA, veelal nuancering aangebracht.
2. Graad III intraventriculaire bloeding	Nee, tenzij	JA, veelal nuancering aangebracht.
3. Hydrocephalus	Nee, tenzij	JA, veelal nuancering aangebracht.
4. Periventriculaire leucomalacie	Nee/Ja	Lijkt JA, echter zonder nuanceringen aan te brengen is deze vraag niet goed te beantwoorden.
5. Kernicterus	Nee/Ja	NEE
6. Aanlegstoornissen	Nee/Ja	Lijkt JA, echter zonder nuanceringen aan te brengen is deze vraag niet goed te beantwoorden.
7. Airleaks long	Nee	JA

8. Massale longbloeding	Nee/Ja	Lijkt NEE, echter zonder nuanceringen aan te brengen is deze vraag niet goed te beantwoorden.
9. NO-behoefte	Nee, tenzij	JA, wordt echter niet in elke kliniek als behandeloptie gebruikt bij immaturen.
10. Dexamethason behoefte	Nee, tenzij	JA
11. Circulatoire shock	Nee, tenzij	JA
12. Congenitale hartafwijkingen	Nee/Ja	Lijkt JA, echter zonder nuanceringen aan te brengen is deze vraag niet goed te beantwoorden.
13. Necrotiserende enterocolitis stadium III	Nee/Ja	NEE
14. Andere, zoals laag geboortegewicht	Nee	JA, echter zonder nuanceringen aan te brengen is deze vraag niet goed te beantwoorden.

Conclusie

Er is in Nederland **geen** eenduidig beleid als het gaat om

- Vanaf welke zwangerschapsduur bij dreigende extreme vroeggeboorte corticosteroïden geïndiceerd zijn om de foetale longrijping te bevorderen
- Vanaf welke zwangerschapsduur een sectio caesarea op foetale indicatie gerechtvaardigd is bij spontane vroeggeboorte
- Vanaf welke zwangerschapsduur de neonat na een extreme vroeggeboorte actief wordt opgevangen

Hoewel er in de perinatologische centra consensus is over de zwangerschapsduur waarop intra-uteriene overplaatsing is geïndiceerd, blijken in de praktijk lang niet alle extreem vroeg geboren kinderen antenataal te worden overgeplaatst. Inzicht ontbreekt in de factoren die hierin een rol spelen.

Daarnaast blijkt het staken van een reeds gestarte behandeling in verband met optredende complicaties een zeer zorgvuldige afweging te vereisen van een combinatie van individuele factoren, niet in eenvoudige regels te vatten.

3.2 Uitgangsvragen voor deze richtlijn

De resultaten van de knelpuntenanalyse werden bediscussieerd in de werkgroep, en werden een vijftal uitgangsvragen geformuleerd die aan bod komen in deze richtlijn:

1. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt actieve neonatologische opvang aanbevolen?
2. Spelen individuele prognostische factoren (geslacht, huidskleur, gewicht) een rol in het perinatologisch beleid?
3. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt intra-uteriene verwijzing naar een perinatologisch centrum geadviseerd?

4. Vanaf welke zwangerschapsduur is het geven van corticosteroïden aan de moeder met dreigende vroeggeboorte ter bevordering van de foetale longrijping geïndiceerd?
5. Vanaf welke zwangerschapsduur wordt een sectio caesarea aanbevolen indien hiertoe een foetale indicatie ontstaat bij spontane vroeggeboorte?

Deze uitgangsvragen werden volgens een vast stramien uitgewerkt.

Stand van zaken	Discussiepunten	Trial evidence	Plan van aanpak	Aanbevelingen
Naar aanleiding van de enquetes ingevuld door leden werkgroep	Idem, en uit de discussie op de eerste Klankbordgroep bijeenkomst	Formuleren zoekstrategie, bespreken literatuur en identificatie kennishiaten	- voor actueel beleid - voor research gezien de kennishiaten	- voor actueel beleid - voor research gezien de kennishiaten

HOOFDSTUK 4 Resultaten per uitgangsvraag

4.1 Vraag 1: Vanaf welke zwangerschapsduur wordt actieve neonatologische opvang aanbevolen?

4.1.1. Inleiding

Uit de knelpuntenanalyse is gebleken dat er in Nederland anno 2009 geen uniform beleid bestaat ten aanzien van de zwangerschapsduur vanaf wanneer een neonat na een extreem premature partus actief wordt opgevangen. De ondergrens ligt in sommige ziekenhuizen bij 24 weken en in andere bij 25 weken. Vanaf 26 weken is actieve opvang 'common practice', tenzij er zwaarwegende factoren zijn hiervan af te zien.

In de ons omringende landen lijkt een actiever beleid gevoerd te worden met een ondergrens van 23-24 weken. Onderzoek van een aantal (buitenlandse) centra laat zien dat de overlevingskansen voor deze groep kinderen steeds beter worden en de vraag is of Nederland zich in zijn beleid hier niet bij aan moet sluiten.

Vanaf welke zwangerschapsduur een actieve neonatologische opvang gerechtvaardigd is, hangt mede af van de prognose van neonaten geboren bij deze zwangerschapsduur. Daarom is in de werkgroep besloten literatuuronderzoek te doen naar **de prognose van kinderen geboren bij een zwangerschapsduur van 22-26 weken**, waarbij de groep van 26 weken is meegenomen ter vergelijking. Het gaat hierbij om spontane vroeggeboorte. De prognose voor kinderen met intra-uteriene groeirestrictie na iatrogene extreme vroeggeboorte is aanmerkelijk slechter. Iatrogene vroeggeboorte bij deze subgroep valt buiten het bestek van deze richtlijn.

4.1.2. Zoekstrategie

Zie hiervoor de bijlage.

Er werd gezocht naar (een systematic review van) prognostische cohort studies of randomised controlled trials met uitkomsten van neonaten geboren bij AD 22-23-24-25-26 weken, met als uitkomstmaten mortaliteit, gezonde/intacte overleving en overleving met minor of major handicaps. Deze systematic review werd uitgevoerd door prof. dr. Frans J. Walther, dr. Sandra Horsch, drs. Esther G.J. Rijntjes-Jacobs, dr. Floris Groendaal en dr. Nicole Boluyt. De literatuursearch werd uitgevoerd in juli 2009. Selectie van artikelen op basis van titel en abstract, bij twijfel werd full-text artikel opgevraagd, 2 onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar. Er werd nog één studie toegevoegd met een publicatiedatum ná juli 2009, deze studie werd gevonden met behulp van handmatig zoeken.

4.1.3. In- en exclusiecriteria

Inclusiecriteria:

- Goed beschreven prospectief cohort of randomised controlled trial met een zwangerschapsduur van 22-26 weken of een population-based retrospectieve cohort studie met een prospectief protocol waar overleving en/of uitkomsten per zwangerschapsweek uitgesplitst worden gerapporteerd
- Niet alleen NICU opnames, maar alle (levend) geboren en geregistreerd
- Data gebaseerd op zwangerschapsduur ipv alleen geboortegewicht
- Ivm verbeterende prognose in de afgelopen jaren door onder andere het invoeren van surfactant-therapie is besloten cohortstudies te includeren met inclusie van neonaten vanaf 1995
- Geen taal restricties

Exclusiecriteria:

- Review, case-report
- Studies waarbij de uitkomsten voor de groep extreem prematuren van 22-26 weken niet apart worden beschreven

4.1.4 Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen

Methodologische beoordeling vond plaats aan de hand van standaard beoordelingsformulieren voor cohortonderzoek (www.cochrane.nl). Voor onze specifieke vraagstelling werden de volgende criteria gehanteerd:

1. Kan selectiebias voldoende worden uitgesloten?

Er is (mogelijk) sprake van selectiebias wanneer alleen het aantal NICU opnames wordt meegenomen. Immers, dan is onbekend hoeveel kinderen intra-uterien of op de verloskamer overleden.

2. Is de behandeling adequaat beschreven?

Hiervoor dient minimaal beschreven te worden

- a. Beleid bij moeders met dreigende extreme vroeggeboorte
- b. Corticosteroïden aan moeders gegeven?
- c. Sectio caesarea of vaginale partus?
- d. Behandeling op verloskamers/ operatiekamers?
- e. Eerst zichzelf bewijzen en zo ja, hoe is dit gedefinieerd?
- f. Primair geïntubeerd?
- g. Is surfactant gegeven?
- h. Thermoregulatie beschreven?
- i. Overige medicatie?
- j. Stopcriteria beschreven?

3. Komt het beschreven beleid overeen met het huidige beleid in Nederland?

4. Was de follow-up duur lang genoeg en kan selectieve loss-to-follow-up voldoende worden uitgesloten?

Maximaal acceptable loss to follow-up: 20%

5. Waren de definities en meetinstrumenten om major en minor handicaps vast te stellen adequaat?

Wisselend per studie, maar wel adequaat. Zie 4.1.5.

6. Zijn de belangrijkste confounders of prognostische factoren geïdentificeerd en is er adequaat rekening mee gehouden in het ontwerp van het onderzoek of in de analyse?

Hoe is de zwangerschapsduur bepaald?

1. Eerste dag laatste menstruatie (ELM)
2. Zwangerschapsdatering mbv echoscopisch onderzoek (Vroeg (< 11 weken) of Laat (> 11 weken)
3. Onbekend

Elke studie werd door twee onderzoekers onafhankelijk beoordeeld aan de hand van een formulier voor het beoordelen van de kwaliteit van cohortstudies.

4.1.5. Beschrijving van de geselecteerde studies

(zie voor opbrengst zoekstrategie de bijlage)

Er werden geen systematische reviews of RCTs gevonden. Wel werden er 16 cohortstudies gevonden die voldeden aan onze inclusiecriteria. Het betrof 7 prospectieve nationale 'population based' studies uit Frankrijk, UK, Zweden, Noorwegen, België, Canada en Israel. De toepasbaarheid van de resultaten van 'population based' cohortstudies is beter dan die van single center studies; bij deze laatste is de kans op zowel selectie- als publicatiebias beduidend groter. Hieronder beschrijven we in het kort de opzet en methodologische kwaliteit van de population based studies. Een aantal verschillende artikelen betrof publicaties over uitkomsten van hetzelfde cohort; bijvoorbeeld korte termijn en lange termijn uitkomstmaten. De uitkomsten qua overleving, korte en lange termijn uitkomsten van de verschillende studies zijn terug te vinden in de bijlage, waarin deze studies vetgedrukt worden aangegeven om het onderscheid met multicenter en single center studies.

Population based studies

EXPRESS studie (EXPRESS study group. JAMA 2009;301(21):2225-2233)

Zweedse cohortstudie waarbij gekeken is naar mortaliteit en 1 jaars morbiditeit bij prematuren < 27 weken (levend- en doodgeboren; exclusief late zwangerschaps afbreking) in 2004-2007. Alle centra deden mee, geen gestandaardiseerde therapie. Beleid in Zweden algemeen: goed georganiseerde antenale zorg; actieve opvang vanaf 24+0, 97% van de vrouwen krijgt een echoscopisch onderzoek bij 17 of 18 weken en patienten met dreigende extreme vroeggeboorte worden overgeplaatst naar een tertiair centrum. Uitkomstmaten: IVH (vlgs Papile et al), PVL (de Vries et al), ROP (vlgs International Classification for Retinopathy of Prematurity) en NEC (vlgs Bell et al). Ernstige BPD werd gedefinieerd als zuurstofbehoefte > 30% na gecorrigeerde zwangerschapsduur van 36 weken.

Methodologische kwaliteit Zeer goed beschreven cohort, met ook behandeling redelijk goed beschreven. Weinig kans op selectiebias. Behandeling komt overeen met beleid in NL – behoudens wel 50% sectio caesarea bij 24 weken. Stopcriteria worden niet beschreven. Betrouwbare meetinstrumenten en definities van uitkomsten. Geen grote loss to follow-up.

Norwegian Extreme Prematurity Study Group (Markestad et al, Pediatrics 2005;115;1289-1298)

Noorse cohortstudie waarbij gekeken is naar mortaliteit en morbiditeit bij prematuren 22- 28 weken (levend- en doodgeboren) in 1999 en 2000. Beleid in Noorwegen algemeen: goed georganiseerde antenale zorg; overgrote merendeel (94%) krijgt een echoscopisch onderzoek bij 17 of 18 weken. Zwangerschapsduur bepaald op basis van echo en indien niet beschikbaar ELM. Uitkomstmaten: IVH (vlgs Papile et al), PVL (de Vries et al), ROP (vlgs International Classification for Retinopathy) en gehoorscreening.

Methodologische kwaliteit Zeer goed beschreven cohort, met ook behandeling redelijk goed beschreven. Weinig kans op selectiebias. Stopcriteria worden niet beschreven. Betrouwbare meetinstrumenten en definities van uitkomsten. Geen grote loss to follow-up.

EPIBEL (Vanhaesebrouck et al, Pediatrics 2004;114;663-675 & de Groote et al, Obstet Gynecol 2007;110:855–864)

Belgische cohortstudie waarbij gekeken is naar de mortaliteit en morbiditeit van alle geboortes tussen de 22-27 weken geboren in 1999 en 2000 in de 19 perinatale centra. Geëxcludeerd zijn extreem prematuren geboren buiten deze centra. 16% van de opnames op de NICU bij deze zwangerschapstermijn kwam vanuit een perifeer centrum; deze kinderen zijn niet meegenomen in de evaluatie. Zwangerschapsduur werd bepaald op basis van ELM of echoscopisch onderzoek < 20 weken. Uitkomst op de leeftijd van 3 jaar wordt alleen voor Vlaamse kinderen gerapporteerd.

Methodologische kwaliteit Hier is mogelijk sprake van selectiebias: alleen kinderen geboren in tertiair centrum zijn geëvalueerd. Van 5 (van de 19) centra geen gegevens van extreem prematuren die doodgeboren zijn of overleden op verloskamers.

CANADIAN NEONATAL NETWORK (Chan et al, Am J Obstet Gynecol 2001;185: 220-226)

Canadese prospectieve cohortstudie waarbij gekeken is naar de mortaliteit en morbiditeit van alle levengeborenen ≤ 25 weken geboren in 1996 tot oktober 1997 in 17 NICU's (75% van alle NICU's). Zwangerschapsduur werd bepaald op basis vroeg echoscopisch onderzoek of ELM. Uitkomsten waren mortaliteit, echoscopisch onderzoek schedel (bloeding, ventriculomegalie, hydrocefalus en leukomalacie), ROP $\geq$ stadium 3 (vlgs internationale criteria) en behandeling, zuurstofbehoefte bij 28 dagen en 36 weken gecorrigeerde leeftijd. Bij ontslag volgde een algemeen neurologisch onderzoek. Uitkomstmaten waren: mortaliteit, IVH (vlgs Papile et al), ROP (vlgs International Classification for Retinopathy).

Methodologische kwaliteit Mogelijk selectiebias: niet alle centra deden mee. Zwangerschapstermijn mogelijk onbetrouwbaar: op basis van ELM of echo, maar niet beschreven in hoeveel gevallen op basis van echoscopisch onderzoek. Behandeling redelijk beschreven: niet prenatale corticosteroïden. Geen loss to follow up. Valide definities en meetinstrumenten. Rapporteerde alleen ernstige handicaps (cerebral palsy, visus of gehoorsverlies, epilepsie, cq mentale ontwikkeling < 3 standaard deviaties beneden gemiddelde).

EPICURE (Costeloe et al, Pediatrics 2000;106;659-671; Wood et al, N Engl J Med 2000;343:378-84; Marlow et al., N Engl J Med 2005;352:9-19; Johnson et al., Pediatrics 2009;124:e249-e257)

Prospectieve cohortstudie uit UK en Ierland (276 ziekenhuizen) waarbij gekeken is naar de mortaliteit van alle (levend- en doodgeborenen) 20-26 weken geboren in 1995. Ook uitkomsten gerapporteerd op de leeftijd van 30 maanden, 6 jaar en 11 jaar. Zwangerschapsduur bepaald op basis van ELM of echoscopisch onderzoek. Uitkomstmaten waren mortaliteit, afwijkingen op echoscopisch onderzoek schedel: bloedingen, ventriculomegalie en parenchymale cysten ('ernstig' werd gedefinieerd als er parenchymale cysten op scan en/ of hydrocephalus werd gezien). ROP werd gerapporteerd als behandeling geïndiceerd was met laser of cryotherapie. Zuurstofbehoefte bij 36 en 40 weken werd gerapporteerd.

Uitkomsten op de leeftijd van 30 maanden: Neurologische en psychomotorische ontwikkeling

Er werd bij 283 kinderen van het cohort een algemeen en neurologisch onderzoek afgenomen, gehoor en visus, en psychomotorische ontwikkeling. Hiervoor werd de BSID (2) gebruikt.

Uitkomsten op de leeftijd van 6 jaar: neurologische en psychomotorische ontwikkeling

241 kinderen en 160 gemaakte controles (klasgenootjes). Onderzoekers waren geblindeerd. Van 16% (47) geen follow-up gegevens meer, waarvan op de leeftijd van 30 maanden 62% een handicap had. Cognitieve functies middels Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) of Griffiths Scale of Mental Development voor kinderen met ernstige handicaps. *Uitkomsten op de leeftijd van 11 jaar: psychomotorische ontwikkeling, academische verworvenheid en extra schoolbegeleiding*

219 van de 307 overlevende (71%) werden op 11 jarige leeftijd getest op: cognitief functioneren - IQ (K-ABC), academische verworvenheid (Wechsler Individual Achievement Test (WIAT-2 – lezen en rekenen) en vergeleken met 153 klasgenootjes. Het merendeel van de "loss to follow up" werd veroorzaakt doordat ouders niet reageerden op een uitnodiging. Deze kinderen hadden op de leeftijd van 30 maanden en 6 jaar vaker slechte scores op cognitieve ontwikkeling dan de klasgenoten.

Methodologische kwaliteit Goed beschreven cohort, met ook behandeling redelijk goed beschreven. Weinig kans op selectiebias. Geen grote loss to follow-up, echter wel voor de lange termijn uitkomsten. Criteria voor staken van de behandeling niet beschreven. Zelfs scheelzien of refractie afwijkingen zonder visuele beperking worden als een milde handicap geclassificeerd. Het

is discutabel of refractie afwijkingen de kwaliteit van leven zodanig aantasten dat het als milde handicap geldt. Dit cohort verschilt duidelijk van de situatie in Nederland: zorg is niet gecentraliseerd, hoog percentage geboorten buiten de centra, hoge mortaliteit, veel hogere incidentie van BPD en toediening van postnatale steroïden dan in de PrePre 2007 studie.

EIPAGE (Larroque et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004;89:F139–F144)

Alle geboorten of late zwangerschapsafbrekingen tussen 22 en 32 weken zwangerschapsduur in 9 regio's in Frankrijk. Goede beschrijving van sterfte vanaf geboorte tot ontslag: 722 late afbrekingen, 772 doodgeborenen, 2901 levendgeborenen. Overleving bij 24 weken 31% van levendgeborenen, 50% van 25 wekers en 56% van 26 wekers. 50% van de sterfte op basis van beslissing. Verschillende artikelen beschrijven follow-up van het cohort, maar niet gespecificeerd naar zwangerschapsweken. Ancel et al (Pediatrics 2006;117:828-835) beschrijven incidentie van CP bij 2 jaar: 19,4% bij 24-25 weken en 22,0% bij 26 weken, meer dan de helft van de kinderen met CP had cysteuze PVL of IPH op neonatale echo's.

Methodologische kwaliteit Alleen goede informatie over sterfte, geen informatie over neonatale morbiditeit en de beschikbare lange termijn uitkomsten zijn niet gespecificeerd naar zwangerschapsduur.

ISRAEL NEONATAL NETWORK (Bader et al, Pediatrics 2010;125:696-703)

Prospectieve landelijke population based study van 1995-2006 in Israel, waarbij gekeken is naar mortaliteit van alle levendgeborenen in 28 neonatale centra in Israel (met meer dan 99% van de landelijk geboren extreem prematuren). Opvallend is de significante ondervertegenwoordiging van meisjes voor alle weken zwangerschapsduur. Zwangerschapsduur werd bepaald op basis van vroege echo/ELM. Sectiopercentage en percentage resuscitatie goed beschreven. Mortaliteit uitgesplitst naar weken zwangerschapsduur van 23 t/m 26 weken, mortaliteit tot aan ontslag uit kliniek is gerapporteerd. Geen informatie over morbiditeit en geen lange termijn follow up. Sterfte van 1995-2006 (n=3768): 23 wk 93%, 24 wk 75%, 25 wk 54% en 26 wk 32%. Voor de groep uit 2004-2006 (n=900) significant betere resultaten. Mortaliteit 23 wk 89%, 24 wk 68%, 25 wk 46%, 26 wk 27%).

Methodologische kwaliteit Zeer goed beschreven cohort, met ook behandeling redelijk goed beschreven. Weinig kans op selectiebias. Stopcriteria worden niet beschreven. Geen grote loss to follow-up.

Multicenter studies

Multicenter studies werden gepubliceerd door Fily et al (Pediatrics 2006;117:357-366 <onderdeel van de EIPAGE studie>), Serenius et al (Acta Paediatr 2004;93:1081-1089 en 1090-1097) en Tyson (N Engl J Med 2008;358, 1672-1681). Gezien het belang van de Tyson studie wordt de methodologie hieronder besproken.

Tyson et al (National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network/USA)

Prospectieve studie van een cohort van 4446 pasgeborenen geboren na een zwangerschapsduur van 22 tot 25 weken (op basis van 'best obstetrical estimate') in het Neonatal Research Network (19 centra) van het National Institute of Child Health and Human Development om risico factoren die bij of voor de geboorte aanwezig zijn te correleren met overleving en met overleving met of zonder ernstige neuromotorische handicap op de gecorrigeerde leeftijd van 18-22 maanden. Neuromotorische handicap was gedefinieerd als <-SD MDI of PDI op de Bayley test, matige of ernstige CP, bilaterale blindheid of bilateraal gehoorsverlies met amplificatie. Ernstige handicap = Bayley score <50 of GMFS=5. Deze studie laat zien dat geslacht, antenatale corticosteroïden, eenling of meerling geboorte en geboortegewicht de meest belangrijke voorspellende risico factoren voor de latere uitkomst zijn. Op 18-22 maanden was 44% van de 24 wekers overleden,

61% was overleden of had een ernstige handicap en 72% was overleden of had een handicap, bij 25 weken waren deze percentages 25%, 38% en 54%.

Methodologische kwaliteit Exclusie van prematuren met een majeure aangeboren afwijking, geboortegewicht >1000 g of >97^{ste} percentiel voor zwangerschapsduur of een geboortegewicht <401 gram en van prematuren die geen beademing nodig hadden. Geen informatie hoe zwangerschapsduur werd bepaald. Intensive care was gedefinieerd als noodzaak van mechanische beademing. Alleen op de NICU opgenomen prematuren, geen informatie over doodgeboorten, sterfte in verloskamer, behandelstrategie of stoppen van behandeling. Cave selectiebias. Alleen ernstige en zeer ernstige handicaps worden beschreven, geen informatie over milde of matige handicaps. Hypothese gerichte studie.

Single center studies

Steinmacher et al (J Pediatr 2008;152:771-6) en Kutz et al (Acta Paediatr 2009;98:1451-5) beschrijven cohorten uit respectievelijk Ulm en Essen in Duitsland.

Nederlands onderzoek

Nederlandse onderzoek dat aan de inclusiecriteria voldoet ontbreekt.

De studie van Rijken et al. (Pediatrics 2003;112:351-358) rapporteert over een Nederlandse regionale (Leiden, Den Haag, Delft) prospectieve cohort studie naar mortaliteit en morbiditeit van 266 levendgeborenen < 32 weken, geboren in 1996 en 1997 en opgenomen op de NICU van het LUMC of het JKZ. Uitkomstmaten waren mortaliteit, BPD, IVH, PVL, ROP en de conditie bij ontslag. Kinderen werden op de leeftijd van 2 jaar gezien voor neurologisch onderzoek, psychomotore ontwikkeling (BSID-2) en gedrag. Echter de uitkomsten worden niet per zwangerschapsweek gepresenteerd en het aantal 23-24 (n=4) en 25 weken (n=7) is erg klein.

Een recente studie door Groenendaal et al. (Acta Paediatr. 2010;99(3):354-358) beschrijft de uitkomsten van een Utrechts cohort, maar ook hierbij werden de uitkomsten niet naar zwangerschapsweken uitgesplitst.

De PrePre 2007 studie registreerde overleving en neonatale morbiditeit van prematuren uit de 10 perinatale centra met een zwangerschapsduur <27 weken, maar de lange termijn uitkomsten zijn nog niet beschikbaar.

Recente data van de korte termijn uitkomsten van 24 en 25 weken die in 2009 op de NICU van het Erasmus MC werden behandeld laten een overleving zien van 61% resp. 81% van de levenggeborenen kinderen met een zwangerschapsduur van resp. 24 en 25 weken (bijlage tabel 6).

4.1.6. Resultaten

In de bijlage wordt de opbrengst van de literatuur search en het inclusie – exclusie proces en de uitkomsten voor de diverse studies in tabellen weergegeven.

Mortaliteit

In totaal werden 10 studies geïncludeerd (6 population-based, 2 multicenter, 2 single center).

Overleving als percentage (met range tussen individuele studies) van alle geboren (N=6)

GA (wk)	N	Levend geboren	NICU opnamen	Overleving tot ontslag kliniek
21	10	40 (25-100)	0	0
22	363	23 (3-36)	8 (0-27)	2 (0-9)
23	483	45 (22-95)	33 (4-95)	17 (0-50)
24	543	67 (37-95)	60 (23-95)	39 (11-85)
25	737	77 (58-97)	72 (46-97)	56 (29-83)
26*	762	80 (66-89)	77 (59-87)	60 (37-73)

GA: zwangerschapsduur, *: 4 studies

Overleving als percentage (met range tussen individuele studies) van alle levend geboren (N=11)

GA (wk)	N	NICU opnamen	Overleving tot ontslag kliniek
21	260	8 (0-3)	0
22	339	22 (16-75)	5 (0-25)
23	634	59 (10-100)	24 (8-61)
24	1028	82 (64-100)	38 (26-63)
25	1347	89 (79-100)	53 (43-83)
26*	645	97 (89-100)	74 (56-87)

*: 5 studies

Overleving als percentage (met range tussen individuele studies) van alle op NICU opgenomen neonaten (N=10)

GA (wk)	N	Overleving tot ontslag kliniek
21	8	0
22	73	22 (0-100)
23	374	40 (0-75)
24	843	46 (30-89)
25	1203	59 (29-91)
26*	623	77 (63-87)

*: 5 studies

Het percentage overleving (tot ontslag uit het ziekenhuis) van alle pasgeborenen is minder dan 20% bij een zwangerschapsduur van 21-23 weken, 39% bij 24 weken, 56% bij 25 weken en 60% bij 26 weken. Overleving als percentage van alle levendgeborenen is 24% bij 23 weken, 38% bij 24 weken, 53% bij 25 weken en 74% bij 26 weken. De overleving van alle NICU opnames is 40% bij 23 weken, 46% bij 24 weken, 59% bij 25 weken en 77% bij 26 weken. In alle 3 indices is de overleving bij 24 weken <50% en bij 25 weken >50%. De data bij 26 weken zijn minder betrouwbaar omdat niet alle studies gegevens over deze groep vermelden.

Korte termijn morbiditeit

In totaal werden 5 studies geïnccludeerd (4 population based, 1 multicenter). Slechts 2 van deze studies rapporteerden ook uitkomsten bij 26 weken, dit zijn juist de studies met de beste uitkomsten voor mortaliteit en morbiditeit. Dit maakt dat de vergelijking met de groep geboren bij 26 weken met voorzichtigheid geïnterpreteerd moet worden, als alleen de uitkomsten van deze 2 studies voor de andere zwangerschapsduren worden weergegeven verschuiven die uitkomsten naar de onderste range.

Korte termijn morbiditeit als percentage van overlevers, weergegeven met range tussen studies

GA (wk)	overleving	n: Aantal overlevend	BPD	IVH3, PVHI	PVL	ROP	NEC
22	10-14	8	33-40	0-20	0	33-80	0
23	20-52	149	26-85	7-19	0-9	18-62	0-14
24	34-67	435	51 (31-77)	12 (5-14)	7 (6-11)	31 (17-48)	10 (0-13)
25	52-81	720	48 (33-70)	12 (4-16)	6 (5-8)	16 (9-32)	5 (0-9)
26	84-85	257	21 (24-30)	5 (4-5)	5 (5-5)	13 (0-19)	5 (4-5)

GA= zwangerschapsduur, BPD= bronchopulmonaire dysplasie, gedefinieerd als zuurstofbehoefte bij GA 36 wk, IVH= intraventriculaire bloeding, PVHI= periventriculair hemorragisch infarct, PVL= periventriculaire leucomalacie, ROP= retinopathie bij prematuriteit, NEC= necrotiserende enterocolitis

Uit de studies bleek, dat de studies die de hoogste overleving rapporteerden, ook de laagste percentages korte termijn morbiditeit rapporteerden. Er zijn dus geen aanwijzingen dat een hoger percentage overlevende kinderen leidt tot een onevenredige toename van korte termijn morbiditeit. Er bestaat overigens wel een verschil in morbiditeit tussen kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 24 en 25 weken. BPD, PVL, ROP en NEC treden vaker op bij kinderen met een kortere zwangerschapsduur.

Lange termijn morbiditeit

In totaal werden 7 studies geïnccludeerd (4 population based, 1 multicenter en 2 single center). In de studies wordt ernstige lange termijn morbiditeit gedefinieerd als gestandaardiseerde ontwikkelingsschalen zoals Bayley scales meer dan 3 SD onder het gemiddelde, cerebraal palsy, doofheid en blindheid. Matige en milde handicaps worden vaak minder uitgebreid beschreven, maar gebruiken veelal 2 SD als cut-off (zie bijlage voor precieze definities in de studies). De gebruikte testen worden universeel gebruikt en zijn gevalideerd om lange termijn morbiditeit bij ex-prematuren vast te stellen.

GA (wk)	Sterfte of ernstige morbiditeit	Overlevers			
		Ernstige handicaps	Zonder ernstige handicaps	Milde handicaps	Geen handicaps
22	75-100	0-60	40-100	-	0-50
23	39-93	0-39	61-100	17-50	13-44
24	33-79	12-36	64-88	33-36	14-50
25	25-66	6-29	71-94	11-39	16-65

Uit de studies blijkt, dat de studies die de hoogste overleving rapporteren, ook de laagste percentages lange termijn morbiditeit laten zien. Er zijn dus geen aanwijzingen dat een hoger percentage overlevende kinderen leidt tot een onevenredige toename van lange termijn morbiditeit. Er zijn geen gegevens bekend van een follow up langer dan 11 jaar.

Sterfte na een zwangerschapsduur van 24 weken is hoger dan bij 25 weken, maar overleving zonder ernstige of matige handicap verschilt niet significant tussen de twee groepen (zie bijlage). Daarnaast treden er meer milde beperkingen op bij kinderen geboren bij 24 weken zwangerschapsduur dan bij kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 25 weken.

De EPICURE studie is de langste follow-up studie en biedt meerdere follow-up punten en evaluatie op 30 maanden (Wood et al), 6 jaar (Marlow et al) en 11 jaar (Johnson et al).

4.1.7. Beschouwing van de evidence

De 6 grote population-based cohortstudies laten een overleving zien van 26%-67% voor 24 weken en 44%-81% voor 25 weken. Over het algemeen wordt ernstige “korte termijn” morbiditeit vaker gezien bij 24 dan bij 25 weken. Overleving zonder ernstige handicaps (geen neurologische afwijkingen) was in de EPIBEL studie 19% voor 24 weken en 32% voor 25 weken. De EPICURE liet de slechtste resultaten zien met meer dan de helft van de 24 en 25 weken met parenchymale cysten en/of hydrocephalus en/of BPD bij ontslag. De recente Scandinavische studies laten de beste resultaten zien, maar rapporteren alleen nog korte termijn ernstige morbiditeit. Van de kinderen die in deze studie overleden was dit in 40% van de gevallen ten gevolge van het staken van de behandeling. Wat hier de criteria voor waren is niet bekend. Opvallend in deze studies was het hoge percentage sectio caesarea's: 50% bij 24 weken.

Lange termijn uitkomsten worden gerapporteerd in de EPIBEL, EPICURE en de NICHD Neonatal Network studies. Er worden verschillende uitkomstmaten gebruikt. Veelal wordt gekeken naar neurologische ontwikkeling, cerebraal palsy, psychomotorie ontwikkeling (Bayley), gedrag en in de EPICURE ook naar schoolprestaties en het nodig hebben van extra schoolbegeleiding op de leeftijd van 11 jaar. Ernstige handicaps/ afwijkingen worden grofweg bij ongeveer 30% van de overlevende 24/ 25 weken gezien: afhankelijk van gebruikte meetinstrumenten en definities. In de EPICURE studie had 22% van de overlevende 24 weken en 11% van de overlevende 25 weken op 11 jarige leeftijd een ernstige cognitieve handicap versus 1.3% van de klasgenoten. Ongeveer 60% kreeg extra begeleiding op school. De prevalentie van ernstige handicaps lijkt stabiel over de jaren: rond de 11-29%. De recente Zweedse EXPRESS studie daarentegen laat bij follow-up opvallend goede uitkomsten van de Bayley testen zien, publicatie hiervan is nog in voorbereiding.

Over de laatste jaren zijn een aantal ‘single center’ studies gepubliceerd, die betere resultaten laten zien ten aanzien van mortaliteit en korte termijn morbiditeit. De vraag is of hier sprake kan zijn van selectie van de kinderen met de beste prognose. Ook de kans op publicatiebias is groot: een ‘single center’ met slechte uitkomsten zal de resultaten liever niet publiceren.

De beschikbare literatuur biedt voldoende data over overleving en korte termijn uitkomsten van pasgeborenen met een zwangerschapsduur onder de 27 weken, maar de data over lange termijn uitkomsten zijn relatief beperkt en alleen de EPICURE studie rapporteert lange termijn uitkomsten op de lagere school leeftijd en heeft meerdere meetpunten. De uitkomsten van de EPICURE studie tonen een relatief hoge sterfte in vergelijking met de Scandinavische studies, en het laagste percentage overleving zonder handicaps. Bij de beschrijving van handicaps wordt meer gefocust op ernstige handicaps dan op matige-milde handicaps en de meeste studies geven weinig informatie over de selectie criteria voor IC opname en de toegepaste behandeling.

De data laten zien dat bij extreme vroeggeboorte de overleving met elke week toename van zwangerschapsduur stijgt. De uitkomsten van extreem prematuur geboren kinderen lijken sterk afhankelijk van behandelingsstrategie en expertise/skills, waarbij er grote internationale verschillen zijn. Centra/landen met meer actieve behandelingsstrategieën hebben de laagste mortaliteit maar ook de laagste morbiditeitscijfers. Bias kan niet altijd worden uitgesloten, waarbij o.a. gedacht moet worden aan de manier waarop de zwangerschapsduur is vastgesteld, maar ook aan opname in een perinataal centrum (zie bijlage).

Voor de 38% overlevende kinderen geboren bij een zwangerschapsduur van 24 weken is de kans op overleven zonder ernstige handicap tussen 64-88%. Kans op ongunstige uitkomst, te weten overlijden of overleven met ernstige handicap is grofweg 73%. Voor de 53% overlevende kinderen bij een zwangerschapsduur van 25 weken is de kans op overleven zonder ernstige handicap 71-94%. Kans op ongunstige uitkomst, te weten overlijden of overleven met ernstige handicap is grofweg 58%. Er zijn verschillen in morbiditeit en in percentages kinderen zonder handicaps: kinderen geboren na 24 weken hebben een iets minder gunstige uitkomst dan kinderen geboren na 25 weken. Toch is na het informeren en instemming van de aanstaande ouders een actief beleid wel degelijk te rechtvaardigen bij een zwangerschapsduur van 24 weken, gezien de relatief

geringe verschillen in ernstige handicaps ten opzichte van kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 25 weken. Op deze wijze sluit Nederland aan bij de praktijk in de ons omringende landen.

De gerapporteerde uitkomsten lijken valide en zijn waarschijnlijk toepasbaar in de Nederlandse situatie, hoewel weinig Nederlandse neonatologen getraind zijn in de behandeling van prematuren met een zwangerschapsduur onder de 25 weken. Verlaging van de behandelgrens van prematuren vraagt echter niet alleen om expertise met de behandeling van deze jongere groep kinderen, maar heeft ook belangrijke financiële en organisatorische gevolgen. Immers, de behoefte aan neonatale IC bedden zal toenemen en het NICU personeel zal in deze nog intensievere vorm van zorg moeten worden (bij)geschoold. Verder is het uitermate belangrijk hoe (aanstaande) ouders hierin staan.

4.1.8. Overige overwegingen

- Counseling van ouders is van uitermate groot belang, zowel mondeling als schriftelijk. Een informatiebrochure is noodzakelijk en wordt ontwikkeld door leden van de klankbordgroep.
- Ouders hebben recht op inspraak of hun kinderen volledig moeten worden behandeld, met name als er sprake is van een zwangerschapsduur onder de 26 weken.
- In vervolg op deze aanbeveling zal ook gediscussieerd moeten worden over wanneer een ingezette behandeling bij ernstige complicaties gestopt kan worden.
- De behandeling van extreem vroeggeboren kinderen is de laatste decennia sterk verbeterd (aangepaste beademingsstrategieën, vroeg starten van CPAP, niet-invasieve beademing, minder gebruik van postnatale corticosteroïden, lagere saturatie grenzen, betere toepassing van antenatale corticosteroïden, betere voeding, betere obstetrische zorg, vooruitgang in verpleegkundige zorg, etc) en heeft geresulteerd in toegenomen overleving en minder morbiditeit. “Technische Expertise” met de opvang van extreem vroeggeborenen is in Nederland nog niet op het niveau van de ons omringende landen waar kinderen al jaren actief worden opgevangen vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken en nog jonger. Een nationale follow up studie om de Nederlandse resultaten prospectief te evalueren is van groot belang.
- Aangezien het gaat om kinderen die bij overleven langdurig op de NICU verblijven, zal het nodig zijn de capaciteit van de Nederlandse NICU's hierop aan te passen. Het zal gaan om circa 75 extreem prematuur geboren kinderen per jaar. Een aanzet tot een analyse van de kosten vindt u in hoofdstuk 5.
- Met deze aanbeveling gaat het advies voor de behandelgrens omlaag ten opzichte van de consensusrichtlijn uit 2005. Het beleid verandert van "nee tenzij" in "ja tenzij" vanaf 24 0/7 weken. Het "ja tenzij" betekent dat een actief beleid gerechtvaardigd is, *tenzij* er zwaarwegende factoren zijn die maken dat een terughoudend beleid, gericht op comfort en familie, gerechtvaardigd is. Er kan bijvoorbeeld worden afgezien van een actief beleid wanneer de prognose van het kind ongunstiger is door een extreem laag geboortegewicht, of bij sterke aanwijzingen voor longhypoplasie na langdurig gebroken vliezen, of bij een ernstige congenitale hartafwijking die niet geopereerd kan worden bij een extreme prematuur.
- Er moet ruime aandacht aan implementatie van de nieuwe aanbeveling worden gegeven, zowel onder artsen als bij verpleegkundigen. Verder is het belangrijk rekening te houden met de voorgeschiedenis van moeder en spelen de wensen van de ouders een cruciale rol.
- In de aanbeveling wordt gesproken over “actieve opvang bij de geboorte”. Hiermee wordt bedoeld: het direct na de geboorte proberen de neonaat een zo goed mogelijke start te geven, door het actief begeleiden van de neonatale transitie, met name de pulmonale transitie. In de meeste gevallen zal dit bestaan uit stimulatie en CPAP met of zonder insufflatie, zo nodig met extra zuurstof en zo nodig door middel van intubatie. De exacte invulling wordt overgelaten aan de centra, waar de expertise bestaat over hoe dit best te doen. Dit gebeurt nu immers ook bij kinderen die geboren worden na een langere

zwangerschapsduur. De praktijk van “eerst de handen volledig op de rug houden en het kind zich laten bewijzen” is hiermee verlaten (zie ook Hoofdstuk 2).

4.1.9 Aanbeveling voor de klinische praktijk

De werkgroep is van mening dat er op grond van de beschikbare literatuur wetenschappelijke argumenten zijn om premature pasgeborenen vanaf een zwangerschapsduur van 24 0/7 weken actief bij de geboorte op te vangen*. Het beleid verandert hiermee ten opzichte van de consensusrichtlijn uit 2005 van "nee tenzij" in "ja tenzij" vanaf 24 0/7 weken. Voorafgaand aan de behandeling dient zo vroeg mogelijk overleg met de ouders door neonatoloog en perinatoloog plaats te vinden. Bij een zwangerschapsduur onder 24 0/7 weken lijkt op dit ogenblik een op comfort en familie gericht beleid meer gerechtvaardigd.

*Hiermee wordt bedoeld: het direct na de geboorte proberen de neonaat een zo goed mogelijke start te geven door actief begeleiden van de neonatale (pulmonale) transitie.

4.2 Vraag 2: Spelen individuele prognostische factoren (geslacht, huidskleur, gewicht) een rol in het perinatologisch beleid?

4.2.1. Inleiding

Uit de knelpuntenanalyse is gebleken dat er in Nederland anno 2009 geen uniform beleid bestaat t.a.v. het zogenaamde individualiseren van beleid rond de geboorte van extreem vroeg geboren kinderen. Er zijn centra die van mening zijn dat, gegeven eenzelfde zwangerschapsduur, kinderen met bepaalde kenmerken bij de geboorte een slechtere prognose hebben dan kinderen zonder deze risicofactoren. Het zou zo kunnen zijn dat op grond van deze biologische verschillen in de kans op een gunstige gezondheidsuitkomst er onderscheid wordt gemaakt in het wel of niet ingrijpen, of starten van neonatale resuscitatie en opname op een NICU. Of het gerechtvaardigd is om individuele factoren te laten meewegen bij behandelingsbeslissingen, hangt af van hun invloed op de prognose. Daarom is in de werkgroep besloten literatuuronderzoek te doen naar de invloed op prognose van de factoren geslacht, ethniciteit, gewicht, antenatale behandeling met corticosteroïden en eenling- versus meerlingzwangerschap. Daarnaast is een vraag of de start cq conditie van de neonat bij de geboorte een individuele prognostische factor is die de gezondheidsuitkomst voorspelt. Het huidige beleid in Nederland is ook hieromtrent niet uniform, er zijn klinieken waar direct actief wordt opgevangen, indien nodig inclusief intubatie, terwijl in andere klinieken het kind zichzelf 'eerst dient te bewijzen', hier wordt de start cq conditie bij de geboorte meegewogen om te beslissen al of niet actief op te vangen.

4.2.2. Zoekstrategie

Voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag werd gebruik gemaakt van de studies geselecteerd voor onderzoeksvraag 1. Studies werden geselecteerd die uitkomsten van neonaten geboren bij AD 22-23-24-25-26 weken rapporteerden, met beoordeling van individuele prognostische factoren geboortegewicht, geslacht, toediening van corticosteroïden antenataal, eenling- of meerlingzwangerschap en ethniciteit, waarbij zoveel mogelijk blootlegging van bias. Deze literatuursearch werd uitgevoerd door prof. dr. Frans Walther, dr. Sandra Horsch, prof. dr. Martin Offringa en dr. Monique de Laat. Selectie van artikelen op basis van beoordeling abstract en zo nodig full-text artikel, 2 onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar.

4.2.3. Selectie van artikelen

Inclusiecriteria en exclusiecriteria: Selectie uit de studies geselecteerd voor onderzoeksvraag 1, zie criteria vraag 1, uitkomsten voor de groep extreem prematuren van 22-26 weken dienen apart te zijn beschreven. Daarnaast werd een recente studie geïnccludeerd die niet binnen de inclusiecriteria van vraag 1 valt, omdat rapportage over survival naar zwangerschapsduur in weken voor de gehele onderzoeksgroep ontbreekt, maar die wel relevante resultaten oplevert voor beantwoording van onze onderzoeksvraag over de invloed van het geboortegewicht. Geen enkele studie gevonden bij de literatuursearch van vraag 1 beantwoordde de vraag of de start cq conditie van de neonat bij de geboorte een individuele prognostische factor is die de gezondheidsuitkomst voorspelt. Er werd geen aparte literatuursearch uitgevoerd om deze vraag te beantwoorden, wel rapporteren we de resultaten van een recente studie van Manley et al.

4.2.4 Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen:

Zie hiervoor paragraaf 4.1.4.

4.2.5. Beschrijving van de geselecteerde studies

Van de 16 cohortstudies gevonden bij de literatuursearch van vraag 1 waren 5 studies die rapporteerden over de invloed van individuele prognostische factoren. Er waren 4 studies die informatie gaven over de invloed van geboortegewicht. Er waren 4 studies die informatie gaven over de invloed van geslacht. Er waren 6 studies die informatie gaven over de invloed van antenatale toediening van corticosteroïden. Er waren 3 studies die informatie gaven over invloed van eenling- versus meerlingzwangerschap. Er waren 2 studies die informatie gaven over de invloed van ethniciteit.

De methodologische kwaliteit van de studies is beschreven in hoofdstuk 4.1.5.

In aanvulling op hoofdstuk 4.1.5 dient vermeld te worden dat **Tyson et al (National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network/USA)** niet rapporteren over reëel geobserveerde gezondheidsuitkomsten, maar over de potentiële maximale gunstige uitkomsten. Hierbij is aangenomen dat kinderen bij wie afgezien werd van IC behandeling even gunstige uitkomsten gehad zouden hebben als ze wel een IC behandeling gekregen hadden, als de kinderen bij wie wel intensive care gegeven werd. Beide groepen (wel en geen IC behandeling) verschilden echter in zwangerschapsduur, geboortegewicht, toediening van antenatale corticosteroïden en modus partus. De absolute kansen zoals Tyson et al die presenteren zijn dus (té) optimistische schattingen. Derhalve kijken we hier naar de relatieve maten (odds ratio's).

Naast de studies geïncludeerd in de search van vraag 1 werd nog 1 studie gevonden die relevante resultaten oplevert voor beantwoording van onze onderzoeksvraag over de invloed van het geboortegewicht.

Het betreft de **PREM-study (Cole et al, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2010 95: F14-F19)**.

Population-based cohortstudie in 2 regio's in de UK: Noord Engeland en Trent, van 2000-2004, waarbij gekeken is naar de invloed van zwangerschapsduur, gewicht en geslacht op de overleving (de complexe interactie tussen deze factoren in de voorspelling van de kans op overleving wordt grafisch weergegeven).

Rapportage over uitkomsten per week zwangerschapsduur. Exclusie van ante partum foetale sterfte en van kinderen met lethale afwijkingen. Datering zwangerschap obv ELM en vroeg echoscopisch onderzoek. Geen informatie over sterfte op verloskamers, geen informatie over opvang, antenatale corticosteroïden, sectio caesarea. Geen informatie over korte/lange termijn morbiditeit.

Methodologische kwaliteit Alleen goede informatie over sterfte, geen informatie over korte en lange termijn morbiditeit. De gebruikte geboortepercentielen zijn uit een andere referentiepopulatie dan in Nederland gebruikt wordt.

Naast de studies geïncludeerd in de search van vraag 1 werd nog 1 studie gevonden die rapporteert over het effect van ethniciteit op de overleving. **Alexander et al (Pediatrics. 2003 Jan;111(1):e61-6)** rapporteren in een cohort van meer dan 10 miljoen neonaten een effect van ethniciteit op overleving. In de studie is de neonatale sterfte (uit de nationale sterfteregisters) van 0-27 dagen beschreven voor blanke, zwarte en mediterrane (hispanic) eenlingen. Deze studie werd door ons **niet** geïncludeerd omdat er geen uitsplitsing heeft plaatsgevonden naar zwangerschapsduur in weken. Gezien de grootte van de onderzoeksgroep en het feit dat vaak gerefereerd wordt aan deze studie bespreken we toch de resultaten. Behandeling van moeders en neonaten wordt niet beschreven, sterfte na 27 dagen wordt niet beschreven. Zwangerschapsduur werd bepaald op basis van ELM of imputatie vanuit geboortegewicht.

4.2.6. Resultaten

In verband met de onvolledigheid van de rapportage in de afzonderlijke artikelen en heterogeniteit van de wel gepresenteerde gegevens was het niet mogelijk een formele meta-analyse te verrichten. Daarom is besloten om de effecten van de risicofactoren op de gezondheidsuitkomsten in de relevante studies te presenteren als odds-ratio's met betrouwbaarheidsinterval, separaat voor de individuele studies. Deze odds-ratio's werden in alle studies verkregen na een multivariate analyse, en zijn derhalve (binnen die analyses) aangepaste of 'onafhankelijke' schatters van de rol van de risicofactoren.

Geboortegewicht			
Studie	Uitkomst	OR	95% C.I.
Serenius 23-25 wk	Overleving	Per 100 g: 1.91	1.45-2.51
Tyson 22-25 wk	Overleving overleving zonder handicaps	Per 100 g: 1.67 Per 100 g: 1.64	1.54-1.81 1.52-1.79
Express 22-26	Overleving indien SGA < p10	0.59	0.39-0.89
Bader 23-26	Overleving	Per 100 g: 1.5 tot 3.1*	Niet gegeven noch berekenbaar

*Berekend voor elke zwangerschapsweek afzonderlijk

In de PREM-study worden geen odds-ratio's gerapporteerd voor invloed van geboortegewicht op overleving, maar een hieronder besproken logistisch regressiemodel.

Geslacht			
Studie	Uitkomst	OR	95% C.I.
Serenius 23-25 wk	overleving, meisjes	3.33	1.65-6.75
Tyson 22-25 wk	overleving, meisjes	1.56	1.33-1.82
Epicure 22-25	CP, meisjes Ernstige motorische handicap, meisjes Development index, meisjes	0.44 0.43 Unit points + 4.3	0.24-0.83 0.19-0.97 1.34-7.26
Cole 22-31	overleving, meisjes	1.52	1.04-2.22
Bader 23-25	Overleving, meisjes	1.22	1.03-1.45

Antenatale corticosteroïden			
Studie	Uitkomst	OR	95% C.I.
Serenius 23-25 wk	Overleving	2.95	1.46-5.98
Tyson 22-25 wk	Overleving overleving zonder handicaps	1.82 1.89	1.52-2.22 1.52-2.38
Express 22-26 wk	Overleving	2.44	1.23-5.00
Markestad 22-27 wk	Overleving	1.30	0.80-2.40 NS
Epicure 22-25 wk	Severe motor disability	0.36	0.15-0.84
Bader 23-26 wk	Overleving	2.8 tot 5.8*	Niet gegeven noch berekenbaar
<i>PRN data 22-26 wk</i>	<i>Overleving</i>	<i>5.62</i>	<i>4.06-7.81</i>

* Berekend voor elke zwangerschapsweek afzonderlijk

In Nederland was het beleid vóór invoering van de huidige richtlijn volgens de consensusovereenkomst uit 2005 dat corticosteroïden geadviseerd werden vanaf 25 weken, vanaf 24 weken kon toediening overwogen worden. De odds-ratio berekend met de PRN (Perinatale Registratie Nederland)-data van 2000-2006 tonen het effect op overleving in deze Nederlandse situatie, met een hoge mate van selectiebias.

Eenlingen versus meerlingen			
Studie	Uitkomst	OR	95% C.I.
Tyson 22-25 wk	overleving, eenling	1.30	1.09-1.54
	overleving zonder handicaps, eenling	1.43	1.18-1.72
Express 22-26 wk	overleving, eenling	1.70	1.04-2.77
Bader 24 wk	Overleving, eenling	1.4	Niet gegeven noch berekenbaar
25 wk		1.9	
PRN data 22-26 wk	overleving, eenling	0.68	0.53-0.87

Ethniciteit			
Studie	Uitkomst	OR	95% C.I.
Tyson 22-25 wk	Overleving	geen verschillen, geen OR gerapporteerd	
Epicure 22-25	Overleving, kaukasisch	0.88	0.63-1.23 NS

Alexander et al rapporteren in een cohort van meer dan 10 miljoen neonaten een effect van ethniciteit op overleving. Uitsplitsing vond plaats naar zwangerschapsduur in perioden van 2 weken. Voor 22-23 weken was de overleving van blanke, mediterrane en zwarte neonaten in dit cohort respectievelijk 26%, 35% en 36%, Voor 24-25 weken was de overleving van blanke, mediterrane en zwarte neonaten respectievelijk 63%, 68% en 73%, Voor 26-27 weken was de overleving van blanke, mediterrane en zwarte neonaten respectievelijk 85%, 87% en 88%. De verschillen in overleving tussen de diverse ethnische groepen zijn beduidend kleiner dan het verschil van 1 week toegenomen zwangerschapsduur. Absolute aantallen extreem prematuren uitgesplitst naar zwangerschapsduur in weken worden niet gemeld in de studie, odds ratios met betrouwbaarheidsinterval kunnen daardoor niet berekend worden (proportie levend geboren beneden 28 weken bedroeg 0,35% voor kaukasische, 0,45% voor mediterrane en 1,39% voor zwarte eenlingen).

Predictiemodellen

Tyson et al. ontwikkelden een web-based multivariate predictie-tool (www.nichd.nih.gov/neonatalestimates), de individuele prognostische factoren worden hier gewogen en een prognose wordt geschat. Er heeft echter nog géén interne of externe validatie plaatsgevonden van dit prognostisch model. Daarom is het absoluut te vroeg voor invoering van deze tool in de Nederlandse praktijkvoering.

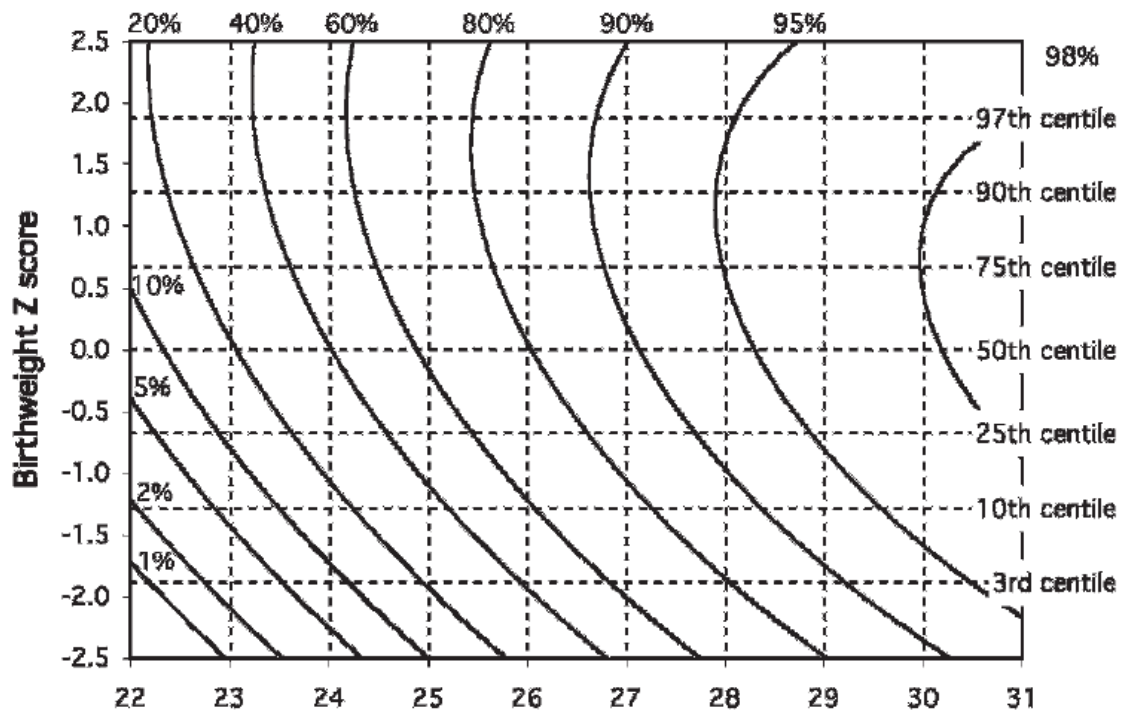
Cole et al. ontwikkelden de PREM-score: Grafieken geven effect op mortaliteit van zwangerschapsduur en geboortegewicht/geboortepercentiel weer. Deze studie bevestigt en valideert een eerder gepubliceerd model (abstract) over predictie van mortaliteit bij prematuren van 22-31 wk. Interne validatie heeft dus plaatsgevonden, externe validatie nog niet. Hierbij is van belang dat de gebruikte geboortegewichtpercentielen niet de percentielen zijn die in de Nederlandse praktijk gehanteerd worden. Daarom geldt hier dat terughoudendheid voor invoering van deze tool in de Nederlandse praktijkvoering op zijn plaats is.

Uit de grafische samenvatting van het logistisch regressiemodel (PREM score figuur 1 en 2) kan wel duidelijk worden afgelezen dat de prognose bij intra-uteriene groeirestrictie aanmerkelijk slechter is dan bij normale groei. Nogmaals benadrukken we dat de prognosecijfers van Vraag 1 dan ook géén betrekking hebben op de groep met intra-uteriene groeirestrictie.

Bader et al. ontwikkelden een predictiemodel, waarin meegenomen geboortegewicht-kwartiel, antenatale corticosteroiden en eenling versus meerlingzwangerschap. Geslacht

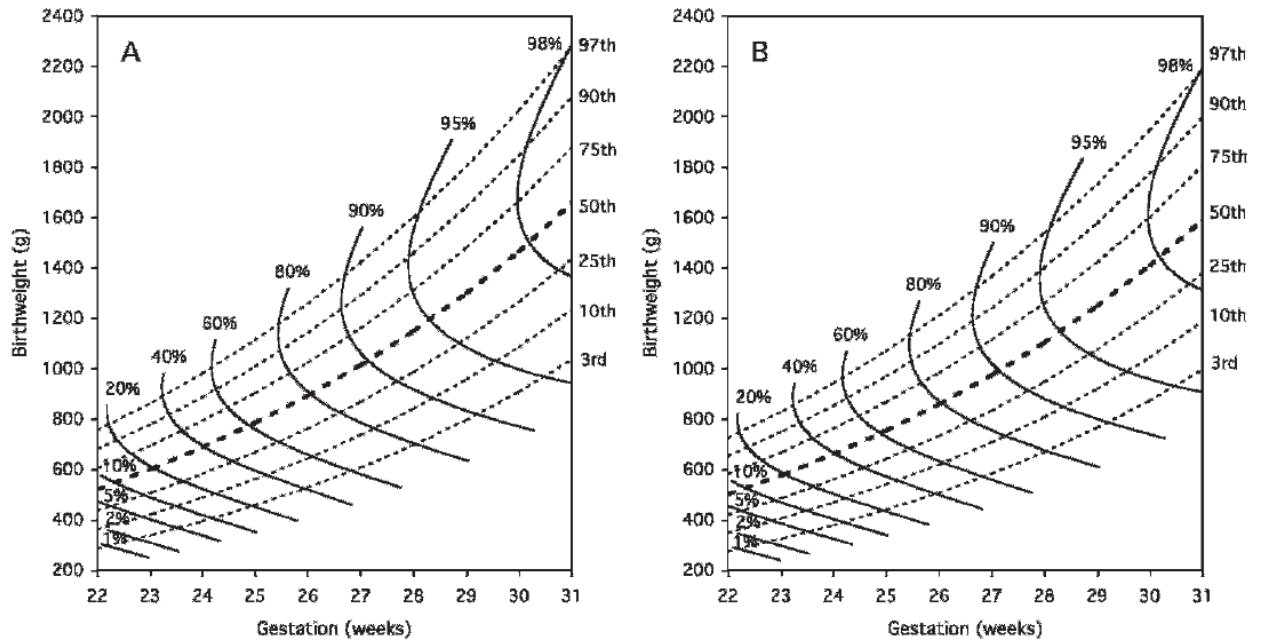
was in dit multivariate model niet significant van invloed. Ook van dit prognostisch model heeft geen interne of externe validatie plaatsgevonden. Het model is te vinden als Bijlage figuur 4.2.4.

Wanneer de predictiemodellen onderling vergeleken worden lopen de resultaten aanzienlijk uiteen. Zo wordt de prognose in het model van Tyson circa 10-25% gunstiger ingeschat dan in het model van Bader. Ook vergelijking met de PREM-score levert aanzienlijke verschillen in prognoseschattingen op. (Bijvoorbeeld: kans op overleven voor een meisje van 800 g, geboren bij 24 weken, voorbereid met corticosteroiden en deel van een meerling: in predictiemodel Tyson overlevingskans 79%, in model Cole circa 50% en in model Bader 59%). Welk model de meest accurate schatting geeft voor Nederlandse kinderen indien actief opgevangen is onbekend.



PREM-score Figuur 1: De relatie tussen zwangerschapsduur & geboortegewichts-percentielen en de kans op overleving tot aan de a terme datum voor neonaten van 22-31 weken. De gebogen lijnen ("isocurven") verbinden punten met een gelijke kans op overleving.

Als voorbeeld: de overlevingskans voor een neonaat van 25 weken op de 3^e percentiel is in dit model gelijk aan de overlevingskans voor een neonaat van 23 weken op de 50^e percentiel.



PREM-score Figuur 2: De relatie tussen zwangerschapsduur & geboortegewicht en de kans op overleving tot aan de a terme datum voor (A) jongens en (B) meisjes van 22-31 weken. De gebogen lijnen ("isocurven") verbinden punten met een gelijke kans op overleving.

Conditie van de neonat bij de geboorte

Recent verscheen een studie van Manley et al (Clinical assessment of extreme premature infants in the delivery room is a poor predictor of survival. *Pediatrics* 2010;125(3):e559-564). Deze studie onderzocht of neonatologen en fellows neonatologie overleving van neonaten adequaat konden voorspellen op basis van de conditie/ start bij de geboorte, met achtergrondinformatie. Zij bekeken daarbij video's van de eerste 5 minuten vanaf de geboorte, inclusief informatie over zuurstofsaturatie en hartfrequentie. In deze studie bleken zij nauwelijks beter te voorspellen dan op basis van toeval. Zie bijlage figuur 4.2.1 en 4.2.3. Aangezien inschatting van de conditie bij de geboorte slechts zeer matig de uitkomst kan voorspellen, lijkt het niet gerechtvaardigd de neonat eerst zichzelf te laten bewijzen, in de periode dat afgewacht wordt kan de conditie en daarmee de prognose verslechteren.

4.2.7. Conclusie

Een hoger geboortegewicht, vrouwelijk geslacht, voorbereid zijn met corticosteroïden hebben een positief effect op de overleving. Ethniciteit heeft mogelijk een effect op de overleving. Deel van een meerling zijn heeft een negatief effect op de overleving in de internationale studies. De Nederlandse PRN data laten juist een positief effect op de overleving zien.

Deze gegevens komen uit heterogene studies in heterogene populaties. Bij invoering van individuele prognostische factoren in de verschillende gepubliceerde predictiemodellen blijken de prognoseschattingen behoorlijk te verschillen tussen de verschillende modellen. Welk model de meest accurate schatting geeft voor de kans op overleving voor Nederlandse kinderen is onbekend. Momenteel zijn er dus onvoldoende gegevens beschikbaar om deze positieve danwel negatieve effecten voor de individuele factoren in maat en getal uit te drukken voor de Nederlandse situatie. In een counselingsgesprek met de ouders dienen deze factoren en de beperkingen van de stand van de wetenschap aan de orde te komen. Met inachtneming van deze beperkingen kunnen de factoren in individuele gevallen wel een rol spelen in het perinatologisch beleid (zoals bijvoorbeeld een extreem laag geboortegewicht, dan lijkt een meer terughoudend beleid aangewezen).

4.2.8. Overige overwegingen

- Het geboortegewicht is duidelijk van invloed op de prognose. Er is echter geen precies afkappunt bekend wat gebruikt kan worden als ondergrens waar beneden het handelen 'medisch zinloos' geacht kan worden. Bij counseling van de ouders dient wel het echoscopisch geschatte foetale gewicht in de counseling meegenomen te worden. Hierbij dient aan de orde te komen dat deze gewichtsschatting onnauwkeurig is, met een marge van 10-15 % overschatting of onderschatting.
- De mogelijkheden om een kind met laag geboortegewicht op te vangen worden begrensd door technische factoren.
- Laag geboortegewicht zou uiteindelijk wel mee kunnen wegen bij "stop-criteria" om een niet verder zinvol geacht behandeltraject te staken.

4.2.9. Aanbeveling voor de klinische praktijk

"De werkgroep is van mening dat individuele prognostische factoren dienen te worden meegenomen bij de counseling als biologische feiten. Zij kunnen een rol spelen in het perinatologisch beleid, waarbij echter de beperking in acht genomen moet worden dat tot op heden niet vaststaat welk gewicht aan individuele prognostische factoren toegekend moet worden, omdat deze nooit zijn geëvalueerd in de Nederlandse praktijkvoering."

4.3 Vraag 3: *Vanaf welke zwangerschapsduur wordt bij dreigende vroeggeboorte intra-uteriene verwijzing naar een perinatologisch centrum geadviseerd?*

4.3.1. Inleiding

Uit de knelpuntenanalyse is naar voren gekomen dat er in de perinatologische centra consensus is over de zwangerschapsduur waarop intra-uteriene overplaatsing is geïndiceerd. Alle centra hebben aangegeven dat er een indicatie is voor intra-uteriene overplaatsing vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken. In de consensusrichtlijn van 2005 werd intra-uteriene overplaatsing geadviseerd vanaf 25 weken. Het moment waarop intra-uteriene overplaatsing geadviseerd moet worden hangt nauw samen met het moment waarop actieve opvang van de neonaat aanbevolen wordt, maar ook van het daadwerkelijke risico dat een zwangere patiënte loopt om binnen afzienbare tijd prematuur te bevallen. Een aanzienlijk deel van de vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte bevalt soms pas weken later, of zelfs in de à terme periode.

Enerzijds moeten de extreem prematuren zoveel mogelijk in de derde lijn geboren worden, anderzijds moet dit niet leiden tot een grote toestroom van patiënten naar de perinatologische centra die uiteindelijk deze zorg niet nodig blijken te hebben omdat ze niet (extreem) vroeg bevallen. Daarom heeft de klankbordgroep geadviseerd een prognostisch profiel op te stellen waarin duidelijk wordt welke risicofactoren de kans op vroeggeboorte dermate verhogen dat intra-uteriene overplaatsing gewenst is. De werkgroep is van mening dat intra-uteriene overplaatsing in elk geval noodzakelijk is wanneer sprake is van 3 of meer centimeter ontsluiting vanwege het hoge risico op een extreem premature partus in deze gevallen (niet door middel van search geobjectiveerd). Om die reden heeft dit hoofdstuk betrekking op patiënten met symptomen van dreigende vroeggeboorte bij een amenorroeduur van 22^{0/7} tot 26^{0/7} weken met minder dan 3 centimeter ontsluiting.

4.3.2. Zoekstrategie

Op basis van discussie in de klankbordgroep en literatuuronderzoek werd besloten de volgende prognostische factoren te onderzoeken:

- Voorspellende waarde van symptomen van dreigende vroeggeboorte:
 - PPROM (preterm prelabor rupture of membranes)
 - Contractiliteit van de uterus
 - Vaginaal bloedverlies
- Voorspellende waarde van diagnostische testen:
 - Fibronektine test

- Transvaginale cervixlengte meting
- Urinesediment

Door middel van systematic reviews werd onderzocht of deze factoren bij kunnen dragen aan het voorspellen van het risico op vroeggeboorte binnen 48 uur -7 dagen na presentatie bij zwangere vrouwen bij wie op grond van de klinische presentatie een verdenking bestaat op (extreem vroege) vroeggeboorte (met oog op gewenste moment van overplaatsing, en het al of niet toedienen van corticosteroïden aan de moeder ter bevordering van de foetale longrijping).

Deze systematic reviews werd uitgevoerd door drs. M.M.J. Wiegerinck, drs. J. Limpens, mevr. M. Mol, dr. M.W.M. de Laat en Prof. Dr. B.W. Mol. Selectie van artikelen op basis van titel en abstract, bij twijfel werd de volledige tekst van een artikel opgevraagd.

4.3.3. Selectie van artikelen

Zie hiervoor bijlage 4.3.3.

In eerste instantie werd gezocht naar prospectieve studies, zowel RCT's, als cohort studies, al dan niet samengevat in reviews. In de studies diende latentietijd beschreven te worden.

Retrospectieve studies werden niet geïnccludeerd, tenzij er onvoldoende relevante prospectieve studies gevonden werden. Per vraagstelling werd gezocht naar studies met het optimale design voor die specifieke vraagstelling. Wanneer deze niet beschikbaar waren werd gezocht naar typen studies met het daaropvolgende beste design, en zo verder.

4.3.4 Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen:

De algemene criteria worden niet specifiek vermeld in de richtlijn, maar zijn wel opgenomen in de evidence tabellen in de bijlage.

4.3.5. Resultaten

a. *PPROM*

Antwoord op deze vraagstelling bleek uit een systematische review van Kenyon en collegae te kunnen worden afgeleid. Deze review vergeleek bij vrouwen met PPRM antibioticabehandeling met placebo. In de placebogroep bleek 67.5% binnen 7 dagen en bijna 40% binnen 48 uur te bevallen, als PPRM voor 37 weken optrad. Omdat niet duidelijk is of deze resultaten ook generaliseerbaar zijn voor die groep vrouwen met extreem premature contracties tussen 22 en 26 weken amenorroeduur¹, werd verder gezocht naar prospectieve cohort studies.

De zoekactie leverde één resultaat op. In dit onderzoek van Pasquier en collegae beviel van de vrouwen met PPRM opgetreden tussen de 24 en 34 weken (n=598) bijna 60% binnen 7 dagen na presentatie. Dit percentage lijkt niet anders voor de groep vrouwen met PPRM tussen 24 en 25^{6/7} week (zie figuur 1 in de bijlage). In deze studie werden zowel vrouwen met als zonder contracties geïnccludeerd, echter die vrouwen die binnen 12 uur na het breken van de vliezen bevielen werden alsnog geëxcludeerd².

Samenvattend valt uit de literatuur op te maken dat de meerderheid van de vrouwen met PPRM binnen 1 week na presentatie bevalt en dit geldt ook voor de groep bij wie PPRM tussen de 24 en 26 weken amenorroeduur optreedt, ongeacht de aan- of afwezigheid van contracties. Mate van bewijs: B

b. *Contractiliteit van de uterus*

Diverse onderzoeken wijzen uit dat contracties op zichzelf een matige voorspeller zijn voor vroeggeboorte.³ Ongeveer 50-60% van de vrouwen die zich melden met preterm contracties bevalt a term.⁴⁻⁶

Er werden geen studies gevonden die de door ons gezochte uitkomstmaat, namelijk bevallen binnen 7 dagen na presentatie met preterm contracties bij 22-26 weken amenorroeduur, als primaire uitkomstmaat behandelden. Wel werd één systematische review gevonden over de voorspellende waarde van cervixlengtemeting bij vrouwen die

zich presenteren met dreigende vroeggeboorte, waarin tevens beschreven wordt dat in die studies waarin vrouwen met preterm contractiliteit voor 34 weken amenorroeduur geïnccludeerd waren, 12.6% (range 8.4%-31.0%) van deze vrouwen binnen 1 week bevallen was. Er was echter niet uit af te leiden hoeveel van deze vrouwen een verkorte cervix hadden, wat de gemiddelde amenorroeduur was en hoe de precieze definitie van preterm contractiliteit luidde⁷.

In het algemeen dient opgemerkt te worden dat het ontbreekt aan een goede definitie voor contractiliteit van de uterus en voor dreigende vroeggeboorte waardoor het geven van een betrouwbaar antwoord ernstig bemoeilijkt wordt. Dit wordt versterkt doordat vele studies het gebruik van tocolyse niet of niet goed vermelden.

Daarnaast lijkt deze vraag voor de praktijk enkel relevant bij overdrachtsituaties van 1^e naar 2^e lijn. In de 2^e lijn zal aanvullende diagnostiek worden verricht, die de uitkomst nauwkeuriger kan voorspellen dan de aanwezigheid van contracties alleen. Voor de 1^e lijn geldt dat alle vrouwen met preterm contracties ingestuurd worden naar de 2^e lijn, waarbij de klinische inschatting van de verloskundige onmisbaar is. Concluderend blijkt de aanwezigheid van contracties een matige voorspeller van vroeggeboorte. Er is geen betrouwbare uitspraak te doen over de kans om binnen 7 dagen te bevallen na presentatie met preterm contracties. Dit lijkt klinisch ook weinig relevant.

c. Vaginaal bloedverlies (met onbekende oorzaak)

Hoewel de relatie tussen vaginaal bloedverlies (met en zonder bekende oorzaak) en het verhoogde risico op vroeggeboorte in de literatuur is aangetoond, blijkt er weinig informatie beschikbaar over het aantal vrouwen dat binnen 7 dagen bevalt na presentatie met vaginaal bloedverlies (met onbekende oorzaak) en contracties.^{8,9}

Een systematische review werd niet gevonden. Wel was er één prospectieve studie naar de voorspellende factoren van vroeggeboorte binnen 48 uur tot 7 dagen na presentatie met dreigende vroeggeboorte voor 35 weken amenorroeduur. Vaginaal bloedverlies bleek een onafhankelijke voorspeller voor vroeggeboorte binnen 7 dagen na presentatie bij vrouwen die zich meldden met pijnlijke contracties bij een amenorroeduur van 24-33^{6/7} week (OR 19 (95% BI 3.9-97)).¹⁰ Een belangrijke beperking van dit onderzoek is dat de oorzaak van vaginaal bloedverlies niet gespecificeerd is, waardoor het niet bekend is of ook vrouwen met bijvoorbeeld een abruptio placentae in deze groep meegenomen zijn. Bovendien betrof het hier een secundaire uitkomstmaat waardoor het onderzoek voor deze vraagstelling mogelijk underpowered is.

Samenvattend lijkt er sprake van een verhoogd risico op vroeggeboorte binnen 7 dagen bij vrouwen die zich presenteren met contracties (al of niet mild) en vaginaal bloedverlies e.c.i. ten opzichte van vrouwen met contracties zonder vaginaal bloedverlies. Mate van bewijs: C

d. Fibronectine test

De voorspellende waarde van de fibronectinetest bij de evaluatie van vrouwen met dreigende vroeggeboorte is enkel van belang als er ook klinische consequenties zijn. Mogelijk kan de fibronectinetest van waarde zijn bij besluitvorming over noodzaak tot intra-uteriene overplaatsing. Daarnaast is een belangrijke klinische consequentie de afname van het aantal vroeggeboorten. Er werd één Cochrane review (van 5 RCT's) gevonden die de vraagstelling behandelde of kennis van de uitslag van een fibronectinetest kan bijdragen aan het verminderen van het aantal vroeggeboorten. In de geïnccludeerde RCT's werden patiënten in twee groepen gerandomiseerd, namelijk een groep waarin de zorgverlener de uitslag van de fibronectinetest wel wist, en een groep waarin de zorgverlener deze uitslag niet te weten kreeg. In de eerste groep bleek sprake van een significante afname van vroeggeboorte voor 37 weken (RR 0.5 (95% BI 0.3 - 0.9)), echter dit gold niet voor vroeggeboorte voor 34 weken (RR 1.0 (95% BI 0.4-2.5)).¹¹ Opgemerkt dient te worden dat

bij deze trials geen standaard beleid werd gekoppeld aan de fibronectinetest uitslagen waardoor het verschil in behandeling in de twee groepen niet duidelijk is. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat enkel de negatief voorspellende waarde van fibronectine klinisch relevant is en zo overbehandeling kan voorkomen, waardoor een afname van het aantal vroeggeboorten (de hier gekozen uitkomstmaat) niet plausibel is. Extra beperkingen zijn dat vroeggeboorte in geen enkele van deze studies de primaire uitkomstmaat is, en dat het gebruik en daarmee de invloed van tocolyse niet uit de studies te achterhalen is.

Over de predictieve waarde van de fibronectinetest voor vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen zijn in het jaar 2009 twee systematische reviews verschenen.^{6,12} De meta-analyse van Sanchez-Ramos en collegae includeerde tot 2008 in totaal 32 prospectieve cohort studies (n=5355). De populatie bestond uit vrouwen met een amenorroeduur van <37 weken bij wie in verband met dreigende vroeggeboorte een fibronectinetest werd gedaan. De auteurs concluderen dat fibronectine bepaling een matige voorspeller is voor vroeggeboorte binnen 7 dagen na het testen (LR+ 4.20 (95% BI 3.53-4.99) en LR- 0.29 (95% BI 0.22-0.38)).⁶ Het betreft echter wel heterogene groepen waardoor het de vraag is of de resultaten van de studies gepoold hadden mogen worden. Opvallend is bovendien dat de regressieanalyse toont dat de test-accuracy beïnvloed wordt door de prevalentie van het aantal patiënten dat binnen 7 dagen bevalt. Bij dit onderzoek is niet duidelijk of de resultaten ook voor de groep vrouwen geldt met extreem premature contracties (bij een AD van 22-26 weken).

In het doelmatigheidsonderzoek van Honest en collegae uit 2009 is ook een systematische review naar fibronectinemeting opgenomen, waarin tot 2005 18 studies geïnccludeerd werden. De resultaten komen overeen met de meta-analyse van Sanchez-Ramos (LR+ 4.12 (95% BI 3.40–4.98) en LR- 0.36 (95% BI 0.28–0.47)).¹²

Er is nog één relevante diagnostische studie verschenen na de inclusiedatum van beide systematische reviews, namelijk een prospectief cohort onderzoek van Wilms en collegae, uitgevoerd bij 108 vrouwen in Nederland. Deze studie heeft, evenals een aantal eerder gepubliceerde studies¹³⁻¹⁵, als belangrijkste bevinding een hoge negatief voorspellende waarde (98%, bij een PVW van 27%, een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 60%), wat suggereert dat de test mogelijk patiënten met een zeer lage kans op vroeggeboorte (op korte termijn) zou kunnen identificeren.¹⁶

Zonder kennis over de behandelconsequenties is er ondanks de veelbelovende toepassing van fibronectine om patiënten met laag risico op vroeggeboorte te identificeren, onvoldoende bewijs om fibronectine bepaling routinematig toe te passen en hier beleidsconsequenties aan te verbinden. Het is ook niet duidelijk of de fibronectinetest naast cervixlengtemeting aanvullende klinische waarde heeft. In Nederland loopt momenteel de zogenaamde APOSTEL I studie die de waarde van de Fibronectine bepaling bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte onderzoekt.¹⁷ Mate van bewijs: B

e. Transvaginale cervixlengte meting

Ook voor de voorspellende waarde van de cervixlengte meting bij de evaluatie van vrouwen met dreigende vroeggeboorte geldt dat deze enkel van belang is als er ook klinische consequenties zijn. Er werd één Cochrane review (van 5 RCT's) gevonden die de vraagstelling behandelde of kennis van de cervixlengte kan bijdragen aan het verminderen van het aantal vroeggeboorten.¹⁸ In de geïnccludeerde RCT's werden patiënten in twee groepen gerandomiseerd, namelijk een groep waarin de zorgverlener de uitslag van de cervixlengte wel wist, en een groep waarin de zorgverlener deze uitslag niet te weten kreeg.

De review toont dat het weten van de uitslag van de cervixlengte geassocieerd was met een niet significante afname van vroeggeboorte voor 37 weken (22.3% versus 34.7%, respectievelijk; RR 0.59, 95% BI 0.26 tot 1.32). Het aantal vrouwen met vroeggeboorte voor

28 en 34 weken was in beide groepen gelijk. Ook bij deze trials (evenals bij fibronectine) werd geen standaard beleid gevoerd bij de verschillende cervixlengte uitslagen, waardoor het verschil in behandeling in de twee groepen niet duidelijk is. Bovendien is ook in deze studie de invloed van tocolyse niet uit de studies te achterhalen.

Er werd vervolgens gezocht naar systematische reviews over de voorspellende waarde van cervixlengte meting op vroeggeboorte bij vrouwen met symptomen van een dreigende vroeggeboorte (met name contractiliteit) met als uitkomstmaat de kans om binnen 7 dagen na presentatie bevallen te zijn. De meest recente systematische review is een meta-analyse van Sotiriadis uit 2010 (28 studies) waarin werd gekeken naar verschillende afkapwaarden van de cervixlengte. De auteurs concludeerden dat een cervixlengte <15mm (6 studies, 1781 vrouwen) een aanzienlijk deel van de vrouwen herkent bij wie vroeggeboorte binnen zeven dagen optreedt (LR+ 5.7 (95% BI 3.8-8.7) LR- 0.5(95% BI 0.3-0.8), zie figuur 2 en 3), maar dat wanneer uitsluitend gekeken werd naar de vier studies die alleen patiënten tot een amenorroeduur van 34 weken includeerden de nauwkeurigheid van de studie minder werd (LR+ 5.2 (95% CI, 2.3–11.7) en 0.4 (95% CI, 0.1–1.3)).

Voor de volgende afkapwaarden werd geen specifieke subgroepanalyse (<34 weken AD) uitgevoerd; een cervixlengte < 20mm (4 studies, LR+ 3.7 (2.8-5.1) LR- 0.3 (0.2-0.7)), <25mm (4 studies, LR+ 2.8 (2.2-3.6) LR- 0.3(0.2-0.5)) en < 30mm (1 studie, LR+ 1.6 (1.4-1.8) LR- 0.15 (0.04-0.6)).⁷ Deze laatste studie (met afkapwaarde 30 mm) was een prospectieve diagnostische studie waarin 395 vrouwen waren geïnccludeerd die waren opgenomen wegens preterme contracties (30 seconden, 4 per 30 minuten, geverifieerd met tocometrie). Het risico op een vroeggeboorte bij een cervixlengte langer dan 30mm was uitermate laag (negatief voorspellende waarde van 99% (95-100%).¹⁵

De belangrijkste beperking van de meta-analyse is de behoorlijke mate van heterogeniteit tussen de verschillende onderzoeken. Redenen hiervoor zouden logischerwijs kunnen zijn het verschil in inclusiecriteria en een niet eenduidige definitie van preterme contracties. Er werd ook gekeken naar het verschil in uitvoering van cervixlengtemeting maar alle studies leken eenzelfde goede methode toe te passen, hoewel de vaardigheid van de uitvoerend persoon niet gekwantificeerd kon worden. Mogelijk werden methodologische gebreken niet of onvoldoende gerapporteerd in enkele studies. Het blijft bovendien de vraag in hoeverre deze resultaten zich vertalen naar de specifieke subgroep waarin wij geïnteresseerd zijn, namelijk die vrouwen met dreigende vroeggeboorte bij een amenorroeduur van 22^{0/7} tot 26^{0/7} weken.

Samenvattend identificeert een cervixlengte van minder dan 15mm bij symptomatische vrouwen een aanzienlijk deel van de vrouwen bij wie vroeggeboorte binnen 7 dagen na presentatie zal optreden terwijl een cervixlengte van meer dan 30 mm dit zo goed als uitsluit. Bij vrouwen met een cervixlengte tussen 15 en 30mm is nog onduidelijk of hun risico op bevallen binnen 1 week dermate laag is dat behandeling met corticosteroïden en tocolyse achterwege gelaten kan worden en is klinisch inzicht van de behandelaar extra van belang. Mate van bewijs: B

f. Urinesediment

De systematische zoekstrategie leverde geen systematische reviews of prospectieve studies op die de voorspellende waarde van een afwijkend urinesediment op vroeggeboorte binnen 7 tot 14 dagen onderzocht, bij vrouwen die zich tussen 22 en 26 weken amenorroeduur presenteren met contracties (al dan niet met dysurie). Hoewel een retrospectieve studie een matig design is voor deze vraagstelling werd hier om die reden toch naar uitgeweken.

Mazor-Drazay en collegae hebben in een onderzoek uit 2009 de gegevens van 4890 vrouwen met en zonder urineweginfectie (positieve urinekweek) met elkaar vergeleken, met als uitkomstmaat vroeggeboorte voor 34 weken. Vrouwen met asymptomatische bacteriurie

werden geëxcludeerd. Er werd een significante associatie tussen een urineweginfectie en vroeggeboorte voor 34 weken aangetoond (OR 2.2 (1.9-2.6) $p < 0.001$) ongeacht behandeling met antibiotica.¹⁹ Of deze resultaten ook gelden voor vrouwen met extreem preterm contracties (AD 22-26 weken) is onbekend. (21)

Voor urineweginfecties en vroeggeboorte in het algemeen geldt dat de relatie tussen pyelonefritis en vroeggeboorte in het pre-antibiotica tijdperk is aangetoond.²⁰ Dit geldt echter niet zonder meer voor asymptomatische bacteriurie, waarvan de resultaten niet eenduidig zijn. Er zijn aanwijzingen dat het geassocieerd is met medisch geïnduceerde vroeggeboorte maar niet met spontane vroeggeboorte.²⁰ Mate van bewijs C

4.3.6. Conclusie

Extreem vroeg geboren kinderen hebben een betere prognose wanneer de eerste opvang plaatsvindt in een perinatologisch centrum. Derhalve dienen vrouwen bij wie een extreme vroeggeboorte aannemelijk lijkt overgeplaatst te worden naar de derde lijn.

Een premature partus is aannemelijk bij vrouwen met prematuur gebroken vliezen en vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte met een cervixlengte korter dan 15 mm. Zij lopen een hoog risico te bevallen binnen een week, en intra-uteriene overplaatsing dient dan ook onverwijld plaats te vinden.

Voor symptomatische patiënten met een cervixlengte van 15-30 mm is nog onduidelijk of hun risico op bevallen binnen 1 week dermate laag is dat behandeling met corticosteroïden en tocolyse achterwege gelaten kan worden. Mogelijk gaat de fibronectine test hier een rol spelen.

Symptomatische vrouwen met een cervixlengte langer dan 30 mm hebben een zeer kleine kans toch binnen 1 week te bevallen. Intra-uteriene overplaatsing, tocolyse en corticosteroïden hoeven bij deze vrouwen (nog) niet geïnitieerd te worden, wel is kortdurende observatie van eventuele progressieve cervixlengteverkorting gewenst. Momenteel is er onvoldoende evidence om het gebruik van fibronectine test in de standaard zorg te adviseren of af te raden.

Vrouwen die zich presenteren met dreigende vroeggeboorte met een urineweginfectie hebben een verhoogd risico om prematuur te bevallen hoewel het risico op vroeggeboorte binnen 7 dagen na presentatie niet uit de literatuur af te leiden is. Vrouwen met contracties en vaginaal bloedverlies e.c.i. lijken een verhoogd risico te hebben op vroeggeboorte binnen 7 dagen ten opzichte van vrouwen met contracties zonder vaginaal bloedverlies. Alhoewel er geen specifieke maatregelen voorhanden zijn is waakzaamheid bij deze groep geboden.

4.3.7. Overige overwegingen

- Aangezien een actief beleid geadviseerd is vanaf 24 0/7 wk, zal intra-uteriene overplaatsing vanaf 23 4/7 wk geadviseerd moeten worden, zodat er voldoende tijd is voor evaluatie, (herhaaldelijke) counseling door perinatoloog en neonatoloog en toediening van corticosteroïden ter bevordering van de foetale longrijping.
- Counseling zal in het perinatologisch centrum binnen 24 uur moeten kunnen plaatsvinden.
- Aangezien het naar voren schuiven van deze grens zal leiden tot een toegenomen aanbod van patiënten met een dreigende extreem premature partus, zal hier de capaciteit van de derdelijns perinatologische centra op moeten worden aangepast.
- Hoewel deze literatuursearch zich heeft toegespitst op risicofactoren voor spontane vroeggeboorte, dienen ook patiënten met een naderende noodzaak tot iatrogene extreem premature partus verwezen te worden. Zowel maternale factoren, zoals preëclampsie, placenta praevia e.d. als foetale factoren zoals groeirestrictie kunnen redenen zijn voor intra-uteriene overplaatsing.

4.3.8 Aanbevelingen

a. Aanbevelingen voor de klinische praktijk

De werkgroep adviseert om zwangeren met een dreigende spontane vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 23 4/7 weken te verwijzen naar een perinatologisch centrum.

Dreigende vroeggeboorte wordt gedefinieerd aan de hand van de aan- of afwezigheid van risicofactoren – alleen of in combinatie (zie tekst hierboven).

Intra uteriene overplaatsing naar een perinatologisch centrum wordt geadviseerd:

- Indien er sprake is van gebroken vliezen, ongeacht of er sprake is van weeënactiviteit.
 - Indien een patiënte met symptomen van dreigende vroeggeboorte een cervixlengte korter dan 15 mm heeft.
 - Indien er meer dan 3 cm ontsluiting is
 - Indien op andere gronden een snelle premature bevalling te verwachten is
- Hoewel iatrogene vroeggeboorte buiten het bestek van deze richtlijn valt, is er ook indien een iatrogene vroeggeboorte dreigt op maternale en/of foetale indicatie overleg met danwel overplaatsing naar een perinatologisch centrum geïndiceerd.

4.4 vraag 4: Vanaf welke zwangerschapsduur is het geven van corticosteroïden aan de moeder met een dreigende vroeggeboorte ter bevordering van de foetale longrijping geïndiceerd?

4.4.1. Inleiding

Uit de knelpuntenanalyse is gebleken dat er in Nederland anno 2009 geen uniform beleid bestaat t.a.v. vanaf welke zwangerschapsduur bij dreigende extreme vroeggeboorte corticosteroïden gegeven worden om de foetale longrijping te bevorderen. In internationale richtlijnen van de beroepsgroepen van perinatologen wordt veelal aangeraden corticosteroïden toe te dienen bij dreigende vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 24^{0/7} weken. Als corticosteroïden, echter beneden een bepaalde zwangerschapduur niet werkzaam blijken – bijvoorbeeld in de periode dat er nog geen longblaasjes zijn - is het denkbaar dat wordt aanbevolen om af te zien van deze behandeling die – bij herhaalde kuren - potentieel bijwerkingen heeft met effecten op de groei van het kind en het zich ontwikkelende brein.

4.4.2. Zoekstrategie

Een systematic review werd verricht naar de effecten van antenatale toediening van corticosteroïden bij zwangeren met een dreigende vroeggeboorte beneden een zwangerschapsduur van 26^{0/7} weken. Deze systematic review werd uitgevoerd door drs. W. Onland, Dr. M.W.M. de Laat, prof. Dr. B.W.Mol en prof. Dr. M. Offringa. Het PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org/>) is gevolgd voor uitvoering van deze review.

Allereerst werd gezocht naar internationale richtlijnen betreffende het toedienen van corticosteroïden ter bevordering van de foetale longrijping. Selectie van artikelen op basis van titel en abstract, bij twijfel werd full-text artikel opgevraagd (zie figuur IV.1a). Deze richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld met behulp van de AGREE criteria (<http://www.agreecollaboration.org>).

Geen enkele richtlijn voldeed aan de belangrijkste AGREE criteria, en derhalve kon geen enkele internationale richtlijn gebruikt worden als goede basis voor het beantwoorden van onze onderzoeksvraag. Opvallend is dat geen enkele richtlijn zich kan baseren op specifieke evidence voor het toedienen van corticosteroïden bij een zwangerschapsduur beneden de 26 weken, maar dat alle richtlijnen -behoudens 1- als aanbeveling doen corticosteroïden toe te dienen vanaf een zwangerschapsduur van 24^{0/7} weken (zie tabel IV.1a).

Vervolgens werd een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd naar bestaande randomised

controlled trials en systematische reviews naar de effecten van corticosteroïden bij dreigende vroeggeboorte (zie figuur IV.1b).

De systematische review van de Cochrane Collaboration werd gebruikt als basis voor dit literatuuronderzoek. Aangezien in deze review studies geïncludeerd werden tot oktober 2006, werd een aanvullende search uitgevoerd vanaf deze datum tot augustus 2009. Selectie van artikelen op basis van titel en abstract, bij twijfel werd full-text artikel opgevraagd, 2 onderzoekers selecteerden onafhankelijk van elkaar (W. Onland en M. de Laat).

4.4.3. Selectie van artikelen

Zie hiervoor de bijlage tabel IV.1b.

Inclusiecriteria: Gerandomiseerde trials. Patienten met dreigende vroeggeboorte met een zwangerschapsduur beneden de 26 weken zijn in de studie geïncludeerd. Geen taalrestricties.

Exclusiecriteria: Studies die uitsluitend herhaalde kuren corticosteroïden onderzoeken, waarbij zowel index- als controlegroep een eerste gift corticosteroïden kregen toegediend. Loss to follow up van meer dan 20%

4.4.4 Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen:

a. onderzoekspopulatie relevant voor onze klinische vraag?

b. is er sprake van selectiebias?

De studiekenmerken en beoordeling van de methodologische kwaliteit van de studies vindt u in tabellen IV.1b en IV.1c

4.4.5. Resultaten

In totaal werden 8 studies geïncludeerd. Een subgroepanalyse beneden de 26 weken bleek niet uitvoerbaar, aangezien de studies niet apart rapporteerden over uitkomsten in deze subgroep. Het bleek wel haalbaar een subgroepanalyse te verrichten met als afkapwaarde inclusie in de trial beneden versus boven 28 weken.

Subgroep meta-analyse naar mediane zwangerschapsduur op moment van inclusie in trial beneden/boven de 28 weken

Uitkomsten	MGA ≤ 28 weken		MGA > 28 weken		
	N (n)	RR (95% CI)	N (n)	RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Foetale en neonatale sterfte	2 (173)	0.98 (0.57, 1.67)	5 (723)	0.62 (0.40, 0.96)*	21 (10.8, 267.8)
Neonatale sterfte	2 (173)	0.86 (0.48, 1.53)	5 (723)	0.68 (0.43, 1.09)	
RDS	3 (196)	0.95 (0.79, 1.14)	7 (851)	0.58 (0.45, 0.75)*	9 (5.8-15.5)
PDA	2 (169)	1.10 (0.82, 1.45)	2 (134)	0.45 (0.27, 0.73)*	7 (3.3-344.2)
NEC	1 (96)	1.04 (0.25, 4.38)	2 (256)	0.34 (0.05, 2.11)	
IVH alle graden	2 (131)	0.90 (0.63, 1.31)	3 (375)	0.52 (0.32-0.82)*	7 (3.7, 23.2)
IVH graad 3-4	2 (131)	0.23 (0.07, 0.76)* NNT 13 (8-32.5)	3 (375)	0.54 (0.30, 0.95)*	17 (-)

MGA = mean zwangerschapsduur, N = aantal geïncludeerde studies, CI = confidence interval, * = statistically significant, RDS: respiratory distress syndrome, PDA = patent ductus arteriosus, NEC = necrotiserende enterocolitis, IVH = intraventriculaire bloeding

De uitkomsten van meta-analyse en meta-regressie met subgroepanalyses bij zwangerschapsduur ≤ 28 weken en > 28 weken suggereren een afname van het gunstig effect op de foetale en neonatale sterfte ≤ 28 weken (figuur IV.2), evenals een afname van het gunstig effect op de incidentie van respiratory distress syndrome (figuur IV.3), persisterende ductus botalli en alle graden intraventriculaire bloedingen ≤ 28 weken. Wel werd een significant gunstig effect gevonden op incidentie van intraventriculaire bloedingen graad III-IV ≤ 28 weken, zoals in de grotere groep ook wordt gezien. In deze subgroep is

echter dit effect gebaseerd op een zeer klein aantal van twee casus. Er zijn geen data over ontwikkelen van bronchopulmonaire dysplasie en lange termijn neurologische uitkomsten.

4.4.6. Beschouwing van de gerandomiseerde en cohort-evidence

In totaal werden 8 randomised controlled trials geïnccludeerd. Binnen deze trials bleek op grond van de beschikbare gegevens geen subgroepanalyse mogelijk voor patiënten met dreigende vroeggeboorte beneden de 26 weken. Wel werd een subgroepanalyse verricht met als afkapwaarde inclusie in de trial beneden versus boven 28 weken. De gerandomiseerde evidence toont geen gunstig effect van corticosteroïden voor patiënten met dreigende vroeggeboort beneden de 26 weken. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de studies niet gepowered waren om uitspraken te doen over een subgroep beneden 26 danwel 28 weken, en dat er dus ook onvoldoende grond is om een gunstig effect van corticosteroïden beneden de 26 weken totaal te verwerpen. Om meer duidelijkheid te krijgen over de werkzaamheid en veiligheid van corticosteroïden bij extreem prematuur geboren kinderen is een Individuele Patient Data meta-analyse gewenst.

In afwachting van beschikbaarheid van deze data hebben we gekeken of er aanvullende gegevens te verkrijgen zijn uit studies met een lager niveau van bewijsvoering, namelijk cohortstudies. Hiervoor verwijzen we naar uitgangsvraag 2: In een vijftal grote cohortstudies heeft het voorbereid zijn met corticosteroïden een (veelal significant) gunstig effect op overleving bij extreme prematuren (met odds ratio's op overleving na voorbehandeling met corticosteroïden variërend van 1.30 tot 2.95). Tevens vond men in de Epicure studie in de groep voorbehandeld met corticosteroïden significant minder ernstige motorische handicaps bij overlevende kinderen. Hoewel gevoelig voor (selectie en performance) bias, zijn deze gegevens aanmoedigend om in twijfel wel vóór toediening van corticosteroïden te kiezen.

Aanvullend hebben we data geanalyseerd van de Stichting Perinatale Registratie Nederland. Hierbij maakten we gebruik van de database van 2000 tot en met 2006 (recentere gegevens nog niet ter beschikking), bij een zwangerschapduur van 22 t/m 27 weken, uitgesplitst per week. In deze periode werd het effect onderzocht van toediening van antenatale corticosteroïden op de neonatale overleving tot 4 weken. Aangezien in de tweede lijn vrijwel geen kinderen geboren werden die antenataal voorbereid waren met corticosteroïden, besloten we ons te beperken tot levend geboren kinderen in de derde lijn. In totaal werden in de onderzoeksperiode 1659 kinderen extreem prematuur geboren in de derde lijn (exclusief zwangerschapsafbrekingen). Bij zwangerschapsduren van 22 en 23 weken kwam antenatale toediening van corticosteroïden niet voor. Bij een zwangerschapduur van 24 weken bedroeg de neonatale sterfte binnen 28 dagen 93% in de groep zonder voorbereiding met corticosteroïden versus 40% in de groep voorbereid met corticosteroïden. Bij 25 weken waren deze percentages 60 versus 28 %, bij 26 weken 26 versus 18 % en bij 27 weken 20 versus 11 %. Voor de groep 24 en 25 wekers gecombineerd was de odds ratio op overleving na voorbehandeling met corticosteroïden versus zonder voorbehandeling 6.64 (95% BI 3.89-11.32). Beoordeelden we separaat de groep met een spontane vroeggeboorte (na exclusie van zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie, intra uteriene groeirestrictie beneden de 10^e percentiel en primaire sectio caesarea), dan waren de getallen vergelijkbaar. In totaal waren er 1055 spontane vroeggeboorte. Bij een zwangerschapduur van 24 weken bedroeg de neonatale sterfte binnen 28 dagen 93% in de groep zonder voorbereiding met corticosteroïden versus 40% in de groep voorbereid met corticosteroïden. Bij 25 weken waren deze percentages 59 versus 29 %, bij 26 weken 22 versus 14 % en bij 27 weken 16 versus 8 %. Voor de groep 24 en 25 wekers gecombineerd was de odds ratio op overleving na voorbehandeling met corticosteroïden versus zonder voorbehandeling 6.10 (95% BI 3.50-10.62). Ook hier moet rekening gehouden worden met selectie- en performance bias: kinderen die voorbehandeld waren met corticosteroïden zijn mogelijk vaker actief opgevangen dan kinderen die niet

voorbehandeld waren (al verwachten we in principe vanaf 26 weken wel dat elke neonat actief wordt opgevangen, en ook in deze groepen vinden we een voordeel van corticosteroïden voorbehandeling). Bovendien zijn de aantallen klein, met name van voorbehandelde kinderen bij een zwangerschapsduur van 24 weken, omdat dit momenteel geen gangbaar beleid is in Nederland. De absolute aantallen gebruikt voor deze berekeningen (tabellen IV.3 en IV.4) en de bijbehorende staafdiagrammen (figuren IV.4 en IV.5) vindt u in de bijlage.

4.4.7. Overige overwegingen

- Vrijwel alle (inter-) nationale richtlijnen adviseren toediening van corticosteroïden vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken, zonder overtuigende evidence uit randomised controlled trials. De power van de subgroep analyses is onvoldoende om gunstig effect geheel uit te sluiten.
- Grote cohortstudies beschrijven wel duidelijk positieve effecten van corticosteroïden beneden de 26 weken (weliswaar gevoelig voor bias), maar het potentiële voordeel van corticosteroïden voor deze groep extreem prematuren is groot. Cel- en dierstudies geven wisselende resultaten, en de toepasbaarheid bij de mens is arbitrair.
- Een reductie van het aantal ernstige intracraniële bloedingen is een valide reden om corticosteroïden toe te dienen, zelfs als het gunstige effect op de andere uitkomstmaten ontbreekt.
- De evidence voor blijvende schade aan het kind bij een eenmalige kuur is niet overduidelijk. Indien patienten niet bevallen voor 26 wk ontstaat vervolgens discussie over herhaling van de kuur, met mogelijk negatieve effecten. Daarom is het belangrijk corticosteroïden alleen toe te dienen op strikte indicatie: dreigende vroeggeboorte binnen 7 dagen. Het effect werkt waarschijnlijk na 2 weken uit. Herhalings kuren zijn potentieel schadelijk. Het is daarom wenselijk de besluitvorming omtrent het toedienen van corticosteroïden te laten plaatsvinden in (of in overleg met) een perinatologisch centrum.
- Concluderend is er geen evidence uit randomised controlled trials dat het geven van corticosteroïden zinvol is beneden een zwangerschapsduur van 26 weken, maar ook geen evidence dat het niet zinvol is. Er is dus een kennishiaat. Door de Klankbordgroep is besloten om in deze twijfel op basis van alle hierboven genoemde overige overwegingen te kiezen vóór toedienen van corticosteroïden aan patienten met een dreigende extreem premature partus. Omdat een actief beleid geadviseerd wordt vanaf 24^{0/7} weken, adviseert de werkgroep corticosteroïden behandeling te starten vanaf een zwangerschapsduur van 23^{5/7} weken, op strikte indicatie.

4.4.8 Aanbeveling voor de klinische praktijk:

“De werkgroep adviseert om bij een levensvatbare foetus corticosteroïden toe te dienen aan de moeder met dreigende vroeggeboorte vanaf een zwangerschapsduur van 23 5/7 weken.”

4.5 Vraag 5: Vanaf welke zwangerschapsduur wordt een sectio caesarea aanbevolen indien hiertoe een foetale indicatie ontstaat bij spontane vroeggeboorte?

4.5.1. Inleiding

Vooralsnog was men in Nederland zeer terughoudend met het verrichten van een keizersnede onder de 26 weken zwangerschapsduur (Nota "verwijzing naar een perinatologisch centrum 2007, tabel 2, NVOG/NVK). Een keizersnede werd voor deze termijn niet geacht verbetering van de neonatale uitkomst te geven bij een spontane vroeggeboorte. Prematuren staan tijdens de partus bloot aan risico's op asfyxie en trauma (inclusief intraventriculaire bloedingen), en na de partus aan complicaties van prematuriteit zoals respiratory distress syndrome. Een sectio caesarea zou mogelijk het risico op asfyxie en trauma durante partu kunnen verminderen. In de praktijk blijkt dat beleid om een primaire (preterm) sectio te verrichten leidt tot een kortere zwangerschapsduur. Een expectatief beleid kan leiden tot meer tijd voor maturatie in utero, en meer tijd voor inwerken van corticosteroïden omdat de diagnose 'in partu zijn' niet altijd gemakkelijk is. De partus zelf zou mogelijk ook leiden tot versnelling van maturatie ten gevolge van stress. Voor de moeder levert een sectio caesarea een verhoogd risico op morbiditeit op in vergelijking met een vaginale partus. Om de uitgangsvraag goed te kunnen beantwoorden is het dan ook belangrijk de gevolgen van de vroeg premature sectio caesarea voor moeder en kind te kennen. Bij deze operatie wordt vaak een laag corporele incisie of verticale incisie in de baarmoederspier uitgevoerd in tegenstelling tot de a terme sectio, waarbij deze in het onderste uterus segment wordt gedaan, onderdeel van de baarmoedermond. De laatste techniek zou minder risico geven bij latere zwangerschappen. Daarnaast is het van belang de prognose, in casu goede overleving, van de neonat te betrekken bij deze besluitvorming. (Deze vraag wordt in vraag 1 van deze richtlijn beantwoord). Zwangerschapsduur speelt hierbij de belangrijkste rol. De prognose voor kinderen met intra-uteriene groeirestrictie na iatrogene extreme vroeggeboorte is aanmerkelijk slechter. Besluitvorming over interventies bij deze subgroep valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Door de werkgroep is na horen van de klankbordgroep besloten deze onderzoeksvraag op te splitsen in twee delen:

- 5a. Wat betekent een keizersnede met een laag corporele incisie of verticale incisie voor de gezondheid van de moeder en voor de toekomstige reproductieve gezondheid?
- 5b. Wat zijn de voordelen en nadelen van een vaginale baring voor de neonat.

4.5.2. Methodologie

B1. Vraagstelling

5a. Is er bij een zwangerschapsduur van 24-26 weken een verhoogd risico voor de gezondheid van de moeder bij een sectio caesarea met laag corporele incisie? Hierbij dienen directe complicaties en latere effecten op de toekomstige reproductieve gezondheid van moeder (complicaties lange termijn) vergeleken te worden met sectio caesarea bij latere zwangerschapsduur, bijvoorbeeld een a terme graviditeit.

5b. Wat is het verschil in morbiditeit en mortaliteit van een sectio vergeleken met een vaginale baring bij neonaten met een zwangerschapsduur van 22-26 weken.

B2. Zoekstrategie

Om deze vragen te beantwoorden werd

- a. een systematische review gedaan naar uitkomsten van sectio caesarea bij extreem prematuren (22-26 weken) versus sectio caesarea op een later termijn, met als uitkomstmaten incidentie uterusruptuur en/ of dehiscentie bij een volgende partus, incidentie klassieke sectio, directe morbiditeit moeder, lange termijn morbiditeit moeder (inclusief gevolgen verdere reproductieve gezondheid) en succes TOL (trial of labor). Hierbij werd getracht zoveel mogelijk bias bloot te leggen.
- b. een systematische review gedaan naar de uitkomsten van kinderen die vaginaal of per sectio werden geboren bij een zwangerschapsduur van 22-26 weken.

Deze systematic review werd uitgevoerd door drs. S. Blindenbach en dr. A. Kwee.

B3. Selectie van artikelen

Zie hiervoor bijlage 5.1.

- a. Eerst werd gezocht naar systematische literatuuroverzichten in Medline, Embase en de Cochrane database. De reviews werden beoordeeld met een standaard methodologische vragenlijst. Wanneer een valide systematisch literatuuroverzicht werd gevonden, werd aanvullend naar gerandomiseerde studies gezocht vanaf het jaartal waarin de zoekactie in de review eindigde. Er werd naar (aanvullende) studies gezocht in de databases Medline, Embase tot oktober 2009. De referentielijsten van de geïncludeerde artikelen werden tevens geraadpleegd.
- b. Waren er geen systematische literatuuroverzichten en geen goede gerandomiseerde studies, dan werd gezocht naar prospectieve cohortstudies (of case-control studies). Deze werden op kwaliteit beoordeeld met een standaard methodologische vragenlijst.
- c. Waren er geen prospectieve cohortstudies, dan werd gezocht naar retrospectieve cohortstudies (of case-control studies)

Een op de in- en exclusiecriteria gebaseerd selectieformulier werd voor elk abstract door twee beoordelaars onafhankelijk ingevuld. Bij onduidelijkheden werd het full-text artikel opgevraagd en gelezen. Bij verschil van mening werd in overleg een beslissing genomen over in- of exclusie. In principe werden de volgende studies geïncludeerd: RCT's en cohortstudies zowel prospectief als retrospectief. Geëxcludeerd werden studies over moeders met specifieke aandoening, case reports, loss to follow-up > 20%, studies gepubliceerd na 1986 indien het artikel niet full-text online te vinden was.

B4 Kwaliteitsbeoordeling van geselecteerde artikelen

1. Elke studie werd door twee onderzoekers onafhankelijk beoordeeld aan de hand van de standaard methodologische vragenlijst voor het beoordelen van de kwaliteit van de studies (zie website Cochrane groep: er zijn verschillende beoordelingslijstjes voor systematic reviews, RCTs, cohort studies en diagnostische studies). Studiekarakteristieken: welk studietype, patientenpopulatie, interventie (of diagnostische test of prognostische factor), uitkomstmaten, follow-up duur etc. Zie tabel in Bijlage.

4.5.4. Resultaten

Methodologische kwaliteit van de studies:

De methodologische kwaliteit van de gevonden studies was niet hoog. Bij de meeste studies zijn gegevens als blinding voor uitkomst, intention to treat analyse en andere kwaliteitscriteria niet duidelijk beschreven.

Beperkingen van de geïncludeerde onderzoeken:

- a. Is de onderzoekspopulatie relevant voor onze klinische vraag? Met name in de studies naar maternale morbiditeit is de inclusie m.b.t. zwangerschapsduur ten tijde van de sectio caesarea variërend van 24-37 weken. Uit de studies is het aandeel sectio's 24-26 weken (ons domein) meestal niet te destilleren. Zeer waarschijnlijk is het aantal sectio's, dat in deze periode is verricht slechts een klein percentage. De resultaten moeten dan ook met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd en onderschatting van de kans op complicaties is een reële mogelijkheid.
- b. Is er sprake van selectiebias? Ja, voor beide vragen geldt dat er selectiebias zal zijn geweest. Voor confounding by indication kan niet worden gecorrigeerd. Juist een sectio bij het kind met een goede prognose of juist bij het kind met foetale nood, de indicatie voor de sectio is vaak niet precies beschreven. Dit maakt de resultaten, met name m.b.t. de neonatale uitkomst, minder goed generaliseerbaar. Verder zijn uitkomsten van de studies zijn niet goed te vergelijken: de definities verschillen vaak.
- c. Was meta analyse mogelijk? Omdat de studies zeer heterogeen waren met betrekking tot de gebruikte definitie, interventies en uitkomstmaten, was een meta-analyse niet mogelijk.

In totaal zijn 6 pogingen tot klinische trials gedaan, deze zijn echter allemaal vroegtijdig afgebroken i.v.m. inclusieproblemen. De resultaten hiervan zijn samengevat in een Cochrane review (Grant et al, Cochrane Library 2009). In deze review is de electieve sectio caesarea bij

vrouwen in partu vroege prematuren vergeleken met een expectatief beleid met bereidheid tot sectio op foetale indicatie bij deze kinderen. Ook werd gekeken naar ernstige maternale morbiditeit. In totaal werden 122 vrouwen geïnccludeerd. In de interventiegroep (electieve primaire sectio, n=62, waarvan 10 vaginaal bevielen) werd meer ernstige maternale morbiditeit gevonden (OR 6.44, 95% CI 1.48-27.9, n=7 versus n=1) dan in de expectatieve groep (n=60, waarvan 11 een sectio ondergingen. Voor de neonaten werden geen significante verschillen in uitkomsten gevonden, behoudens iets frequenter een lage pH in de electieve sectio caesarea groep (OR 10.8, 95 % CI 1.60-73.2) en minder respiratory distress (OR 0.43, 95 % CI 0.18-1.06).

Omdat de bewijslast gevonden in deze review beperkt is, werd verder gezocht naar cohortstudies (prospectief en retrospectief). Bij gebrek aan klinische trials is de zoekactie uitgebreid met cohortstudies. Aangezien prospectieve cohortstudies ontbraken zijn vervolgens retrospectieve cohortstudies geïnccludeerd.

5a. Wat betekent sc met laag corporele incisie voor gezondheid moeder en voor toekomstige reproductieve gezondheid moeder?

In totaal werden 9 studies geïnccludeerd. Het betrof alleen retrospectieve cohortstudies, prospectieve cohortstudies werden niet gevonden. In één onderzoek werd een duidelijk verhoogd risico op uterusruptuur in een volgende zwangerschap gevonden (preterm sectio versus a terme sectio), en in één onderzoek met duidelijk verhoogd risico op directe complicaties (in het merendeel van deze gevallen was een klassieke, corporele, sectio uitgevoerd met een verticale incisie in de uterus spier). Bij extreme vroeggeboorte werd vaker een klassieke sectio uitgevoerd (20-55%, gebaseerd op slechts 2 studies).

Wanneer een dwars corporele incisie kan worden uitgevoerd, zijn de moederlijke nadelen niet wezenlijk groter dan bij een a terme sectio.

De volgende uitkomstmaten zijn weergegeven in de tabellen 5.2 t/m 5.8 in de bijlage: incidentie uterusruptuur en/ of dehiscentie bij een volgende partus, incidentie klassieke sectio, directe morbiditeit moeder, lange termijn morbiditeit moeder (inclusief gevolgen verdere reproductieve gezondheid) en succes TOL (trial of labor).

5b. Wat zijn de voordelen/nadelen van een vaginale baring voor neonat

In totaal werden 7 studies geïnccludeerd. Het betrof alleen retrospectieve cohortstudies, prospectieve cohortstudies werden niet gevonden. Eén studie beschreef een significant lagere mortaliteit (binnen vier weken na geboorte of tot ontslag uit het ziekenhuis) in de groep kinderen die per sectio caesarea geboren werden, één studie toonde juist een hogere mortaliteit in deze groep. Een significant verschil in ernstige morbiditeit werd in geen van de studies gevonden, niet significant minder intraventriculaire bloedingen bij sectio caesarea (2 studies), en niet bewezen minder asfyxie (1 studie). Helaas wordt uit deze cohortstudies niet duidelijk op welke indicatie de sectio's zijn uitgevoerd, en of juist de bedreigde kinderen per sectio geboren werden, of juist de kinderen met vooraf een gunstige prognose. De ongetwijfeld hoge mate van selectiebias geeft problemen bij de interpretatie van de resultaten van deze studies.

De uitkomstmaten zijn weergegeven in tabel 5.9 t/m 5.12 in de bijlage.

4.5.5. Beschouwing van de evidence

Er is dus geen evidence om een electieve sectio caesarea aan te bevelen bij extreem prematuren, en er zijn geen randomised trials naar voordelen versus nadelen van een sectio caesarea op foetale indicatie. In één onderzoek werd een duidelijk verhoogd risico op uterusruptuur in een volgende zwangerschap gevonden, en in één onderzoek met duidelijk verhoogd risico op directe maternale complicaties. In het merendeel van deze gevallen was

een klassieke sectio uitgevoerd, vaker uitgevoerd bij extreem premature sectio's. Wanneer een dwars corporele incisie kan worden uitgevoerd, zijn de moederlijke nadelen niet wezenlijk groter dan bij een a terme sectio.

Als de neonatale prognose een sectio rechtvaardigt bij een obstetrische indicatie (foetale nood, liggingsafwijking etcetera), lijken de moederlijke nadelen niet wezenlijk groter dan bij een a terme sectio, mits een laag corporele dwarse incisie in de uterus gemaakt wordt. Mogelijk verlaagt een sectio caesarea op foetale indicatie de neonatale mortaliteit, maar goede bewijsvoering hiervoor ontbreekt.

4.5.6. Overige overwegingen

- De risico's van een sectio caesarea, met name de directe maternale morbiditeit en de consequenties voor haar toekomstige reproductieve gezondheid spelen een belangrijke rol bij de aanbevelingen.
- De counseling heeft veel aspecten van de counseling zoals deze ook in de a terme periode wordt gevoerd en hiervoor wordt verwezen naar de NVOG-richtlijn "Zwangerschap en partus na een eerdere sectio". In geval van een vroeg-premature sectio horen de volgende aspecten ook besproken te worden. De kans op een klassieke sectio en dientengevolge grotere kans op directe maternale complicaties en gevolgen voor de reproductieve toekomst moeten worden ingeschat en worden besproken.
- Cijfers over wat de kans op een klassieke sectio in Nederland is bij vroegprematuren ontbreken vooralsnog. De kans dat het kind ondanks optimale opvang toch overlijdt is veel groter dan bij de laat premature en a terme sectio (zie vraag 1). Van belang is de context van het paar te betrekken (o.a. leeftijd moeder, prognose in een volgende zwangerschap en verdere toekomstige kinderwens) in de afwegingen.
- Bereid zijn tot een sectio caesarea op foetale indicatie betekent dat er een indicatie is voor foetale bewaking op dezelfde wijze als bij verder gevorderde zwangerschappen. De sectio caesarea zal alleen op strikte indicatie moeten worden uitgevoerd, expertise met beoordelen van cardiotocogrammen tijdens extreem preterm partus moet opgebouwd worden.

4.5.7. Aanbeveling voor de klinische praktijk:

Vanaf een zwangerschapsduur van 24 weken kan overwogen worden een sectio caesarea te verrichten als tijdens een spontane vroeggeboorte de foetale conditie hier aanleiding toe geeft. Voordelen en nadelen van het uitvoeren van een sectio caesarea zullen met ouders in een zo vroeg mogelijk stadium zorgvuldig gewogen moeten worden, waarbij individuele factoren van medische, psychosociale en ethische aard een rol spelen. Moeders hebben het recht een sectio caesarea te weigeren.

HOOFDSTUK 5. Eerste verkenning kosten en implementatie

5.1 Kostenraming

Indien het advies om vanaf 24 weken een actief beleid te voeren bij extreem prematuur geboren kinderen wordt geïmplementeerd, zal dit leiden tot een toename van opnames van deze extreem jonge prematuren op de Nederlandse Neonatale Intensive Care Units (NICUs).

Hieronder doen wij een eerste verkenning van welke uitbreiding van de neonatale intensive care capaciteit dit noodzakelijk maakt. Per jaar worden in Nederland circa 70 kinderen levend geboren bij een zwangerschapsduur van 24 weken. Daarnaast sterven bij 24 en 25 weken nog circa 21 kinderen tijdens de bevalling.

Gegevens over aantal geboorten uit Perinatale Registratie Database 2006-2007.

	jaar	Alle geboorten	Ante partum sterfte	Sterfte durante partu	Levend geboren	Perinatale sterfte t/m 28 dagen (%)	Percentage overlevers levend geboren
22 wk	2006	206	74	72	60	206 (100)	0
	2007	242	79	92	71	242 (100)	0
23 wk	2006	236	90	66	80	234 (99.2)	2.5
	2007	262	78	89	95	260 (99.2)	2.1
24 wk	2006	134	53	13	68	129 (96.3)	7.4
	2007	114	34	7	73	106 (93.0)	11.0
25 wk	2006	162	52	15	95	106 (65.4)	58.9
	2007	143	33	7	103	87 (60.8)	54.4

Capaciteit NICUs

In 2006-2007 was de overleving van levend geboren 24 wekers circa 9 %. De kinderen die bij 24 en 25 weken opgenomen werden op de NICU lagen in 2007 gemiddeld 35 dagen (± 27) op de intensive care en totaal 42 (± 34) dagen op de NICU (IC + HC) (ter vergelijking: de kinderen die bij 26 en 27 weken geboren werden lagen gemiddeld 31 (± 21) dagen op de IC en totaal 40 (± 26) dagen op de NICU (IC + HC).

Naar schatting zullen er 75 kinderen per jaar bij een zwangerschapsduur van 24 0/7 t/m 24 6/7 weken levend geboren worden. Invoeren van actief beleid zal ertoe leiden dat naar schatting jaarlijks 39 (25-58) van deze kinderen aan een intensieve en belastende behandeling worden blootgesteld die uiteindelijk toch overlijden. Daarnaast zullen er 36 (25-58) kinderen overleven per jaar. Naar schatting zullen 9-27 kinderen overleven met ernstige handicaps, 25-27 kinderen zullen overleven met milde handicaps, en 11-38 kinderen zullen gezond overleven. De kosten die het overleven van een kind met ernstige handicaps met zich meebrengt voor de maatschappij, zullen de kosten van de NICU opname in hoge mate overschrijden.

Intensive care behandeling starten bij vrijwel alle levend geboren kinderen bij 24 weken zwangerschapsduur resulteert naar verwachting in tenminste 2688 extra NICU dagen (namelijk de 91% van de jaarlijks geboren 70 kinderen die tot heden niet op de NICU werden opgenomen, maal gemiddeld 42 dagen). Als foetale bewaking en actieve interventie bij de baring de durante partu sterfte bij 24 en 25 weken zou kunnen halveren komen hierbij nog 420 extra NICU dagen (namelijk circa 10 kinderen). Verdeeld over de 10 perinatale centra zal het gaan om tenminste 7 kinderen en 311 NICU dagen per centrum per jaar. Hierin is meegenomen de verwachte sterfte van de kinderen gedurende de NICU opname.

Ervan uitgaand dat een opnamedag op de intensive care 1260 euro kost, en een dag

op de post-intensive care/high care 573 euro, komen de totale medische kosten op 3.562.655 euro per jaar. Exclusief de kosten van de kindergeneeskundige poliklinische nazorg en heropnamen bedragen deze kosten dus circa 100.000 euro per overlevend kind (en 81 NICU dagen per overlevend kind).

In 2006 bedroeg landelijk het totale aantal opnamedagen op de NICUs: 71.226, in 2007: 65.079. Uitbreiding van de zorg met de extreem prematuren betekent een uitbreiding van opnamedagen van 4.6%.

Capaciteit Perinatologische Centra

Het advies om vanaf 23 0/7 weken intra-uteriene overplaatsing naar een perinatologisch centrum te laten plaatsvinden bij patiënten met een dreigende extreem premature partus, zal leiden tot een toename van opname van patiënten op de (high risk) zwangerenafdelingen en verloscentra van de 10 Nederlandse perinatologische centra. Aangezien slechts 20-50 % van de zwangeren met dreigende vroeggeboorte daadwerkelijk bevalt binnen enkele weken, leidt de voorgestelde vervroeging van de termijn van intra uteriene overplaatsing tot een aantal extra opnames van patiënten, en tot extra opnamedagen. Rond de implementatie van de aanbevelingen in deze richtlijn dient een kwantitatieve analyse worden gemaakt van het gebruik van extra capaciteit in Nederland.

Implementatie volgt na verkenning en besluitvorming

Alvorens overgegaan kan worden tot implementatie van de aanbevelingen in de praktijk, moet de benodigde extra NICU-capaciteit gerealiseerd en gewaarborgd zijn, en dienen de gevolgen voor het gebruik van de capaciteit van de Perinatologische Centra in kaart te zijn gebracht.

Implementatie van de richtlijn is alleen mogelijk indien de Nederlandse samenleving bereid is zowel tijdens de neonatale periode als daarna op een menswaardige wijze zorg te dragen voor de extreem vroeg geboren kinderen, ook als er beperkingen en handicaps zijn. Zowel de extra kosten voor de neonatale periode als die voor het verdere leven (zorg en bijzonder onderwijs) moeten als consequenties geaccepteerd worden.

Bijlagen en literatuurreferenties

Bijlage bij vraag 1:

Materiaal en methoden: Flow charts en tabellen

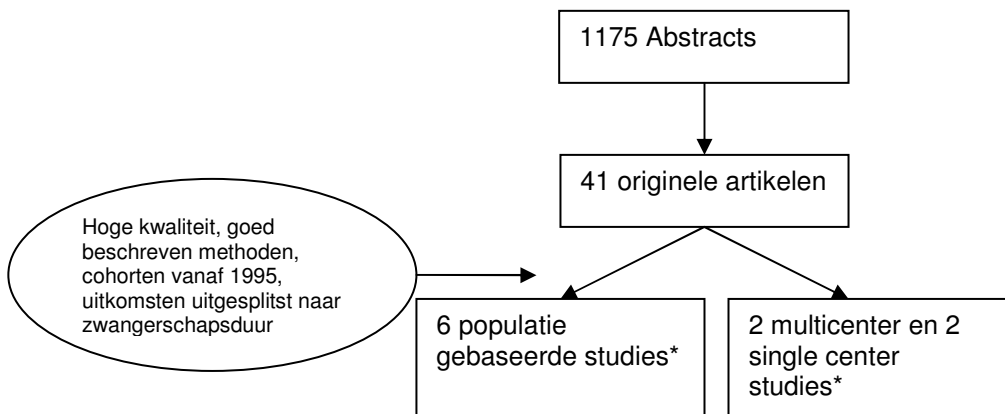
I. Literatuursearch

Totaal 2-7-2009: 1175 referenties, afkomstig uit:

- PubMed: 604 refs
- EMBASE: 163 refs d.d. 2-7-2009, waarvan 63 uniek
- Cochrane 505 refs d.d. 2-7-2009, waarvan 382 uniek:
- CINAHL: 52 refs d.d. 2-7-2009, waarvan 4 uniek
- Web of Science: 275 refs d.d. 2-7-2009, waarvan 122 uniek

Gebruikte zoektermen PubMed: *Nadruk op prematuren & weeks: 409 refs d.d. 1-7-2009; 486 met extremely 604 met preterm infant* ("infant, premature"[Majr] OR "premature infants"[ti] OR "premature infant"[ti] OR "immature infants"[ti] OR "immature infant"[ti] OR "fetal infants"[ti] OR "fetal infant"[ti] OR "foetal infants"[ti] OR "foetal infant"[ti] OR "preterm infant"[ti] OR "preterm infants"[ti]) AND ("very preterm"[ti] OR (extreme[ti] AND preterm[ti]) OR "extremely preterm"[ti] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Majr] OR "Very Low Birth Weight"[ti] OR "Extremely Low Birth Weight"[ti] OR "Extreme Low Birth Weight"[ti] OR ((22[tw] OR 23[tw] OR 24[tw] OR 25[tw] OR 26[tw]) AND (weeks[ti] OR week[ti]))) AND ("Outcome and Process Assessment (Health Care)"[Mesh] OR outcome OR outcomes OR mortality OR morbidity OR handicap OR handicaps OR handicapped OR disability OR disabled) AND ("Epidemiologic Study Characteristics as Topic"[Mesh] OR prospective OR randomised OR randomized OR RCT) NOT ("Parents"[majr] OR "counseling"[majr])

II. Overleving

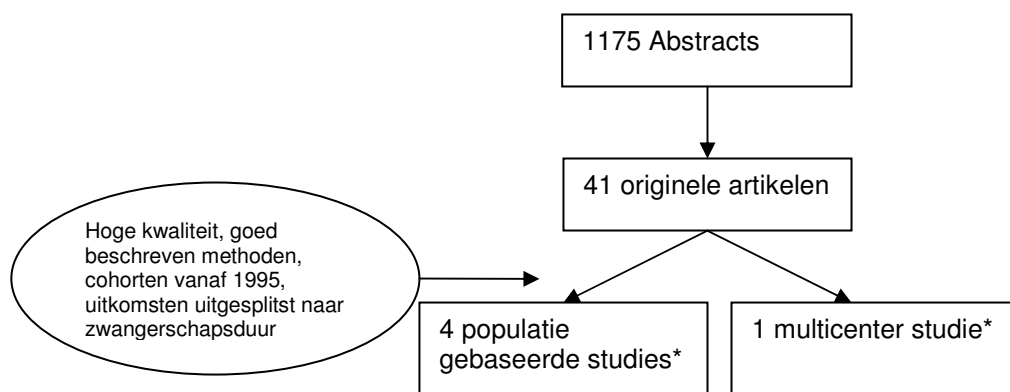


Tabel 1: Studies die overleving rapporteren, uitgesplitst naar zwangerschapsduur bij geboorte in weken.

Author	Year	Country	GA in wk	GA estimate	Level 3 inborn	Survival			Treatment adequately reported?				Follow up
						All births	Liveborn	NICU	Antenatal steroids	C section	Prim intubation	Stop criteria described?	
EXPRESS Group	2009	Sweden	22 ⁺⁰ -26 ⁺⁶	US 95%, LMP 2%	70%	520/1011 (51%)	520/707 (74%)	520/649 (80%)	87%	50%	61%	No	1 year
Steinmacher	2008	Ulm, Germany	23 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	US/LMP	100%	74/115 (64%)	74/92 (80%)	74/91 (81%)	90%	?	?	No	6 year
Fily	2006	Nord-Pas-de-Calais, France	22 ⁺⁰ -32 ⁺⁶	?	83% <28 wk	?	548/634 (86%)	548/597 (92%)	73%	55%	?	No	2 years
Markestad	2005	Norway	22 ⁺⁰ -27 ⁺⁶	US (LMP)	95%	290/510 (57%)	290/400 (73%)	290/366 (79%)	83%	37%	?	No	Until discharge
Serenius ®	2004	Uppsala & Umea, Sweden	23 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	US 94%. LMP 6%	82%	55/74 (74%)	55/71 (77%)	55/71 (77%)	92%	48%	85%	No	Until discharge
Larroque	2004	EPIPAGE	22 ⁺⁰ -32 ⁺⁶	LMP/US	?	2459/3673 (67%)	2459/2901 (85%)	2459/2774 (89%)	?	?	?	Yes	Until discharge
Costeloe	2000	EPIcure	20 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	US/LMP	71%	314/4004 (8%)	314/1289 (24%)	314/811 (39%)	65%	16%	?	No	11 year
Vanhaesebrouck	2004	EPIBEL	22 ⁺⁰ -26 ⁺⁶	US/LMP	?	175/525 (33%)	175/322 (54%)	175/303 (58%)	?	?	?	No	Until discharge
Kutz ®	2009	Essen, Germany	22 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	LMP/US	100%	?	47/83 (57%)	47/68 (69%)	?	?	?	No	Until discharge
Chan	2001	Canadian Neonatal Network (CNN)	21 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	US (LMP, Ballard)	73%	?	173/949 (18%)	173/551 (31%)	?	33%	?	No	Until discharge

® Retrospective cohort study. **Vetgedrukt**: populatie gebaseerde studies.

III. Korte termijn follow-up



Tabel 2: Studies die ernstige korte termijn morbiditeit rapporteren, uitgesplitst naar zwangerschapsduur bij geboorte in weken.

Author	Year	Country	GA estimate	Survival n/%			Population based/multicenter	Treatment adequately reported?				Follow up
				All births	Live births	NICU admission		Prim intubation %	Antenatal steroids %	c. section %	Stop criteria described ?	
EXPRESS	2009	Sweden	US/LMP	497/1011 (49%)	497/707 (70%)	497/649 (77%)	Population based	61%	87%	50%	N	1 year
Markestad	2005	Norway	US/LMP	290/510 (57%)	290/400 (72%)	290/366 (70%)	Population based	?	83%?	37%	N	Until discharge
Serenius	2004	Uppsala & Umea, Sweden	US/LMP	55/174 (32%)	55/71 (77%)	55/71 (77%)	Multicenter	85%	92%	48%	N	Until discharge
Costeloe	2000	EPI CURE	US/LMP	314/4004 (8%)	314/1289 (24%)	314/811 (39%)	Population based	?	65%	16%	N	11 year
Chan	2001	Canadian Neonatal Network (CNN)	US/LMP	N	173/949 (18%)	173/551 (31%)	Multicenter	?	?	33%	N	Until discharge

Vetgedrukt: populatie gebaseerde studies.

Tabel 3: Korte termijn morbiditeit voor de studies uitgesplitst per week zwangerschapsduur.

22 weken	Express	Markestad	Serenius Umeå/ Uppsala	Costeloe EPICURE	Chan CNN
Survival in % of liveborns	10% (5)	0%	0%	9.1% (2)	14% (3)
BPD O2 GA 36w	40%				33%
IVHIII/ PVHI	20%				0%
PVL	0%				
ROP	80%				33%/25 % treated
NEC	0%				0%

23 weken	Express	Markestad	Serenius Umeå/ Uppsala	Costeloe EPICURE	Chan CNN
Survival in % of liveborns	52% (53)	39% (9) NICU	43% (17)	20% (26)	40% (44)
BPD O2 GA 36w	26% severe	67%	53%	85%	55%
IVHIII/ PVHI	19%	11%	18%		7%
PVL	9.4%	0%			
ROP	62%	33% treated	18%	26% treated	55% /23% treated
NEC	1.9%	0 surgical	0%		14%

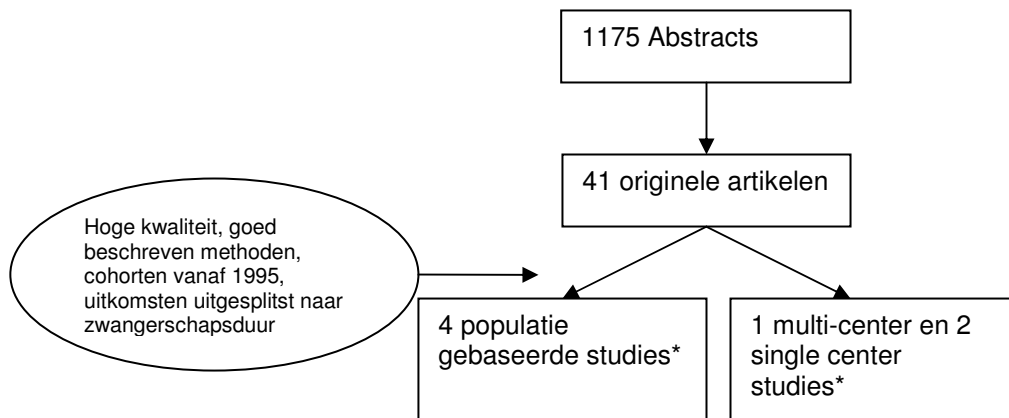
24 weken	Express	Markestad	Serenius Umeå/ Uppsala	Costeloe EPICURE	Chan CNN
Survival in % of liveborns	67% (111)	60% (35) NICU	63% (44)	33.6% (100)	57% (145)
BPD O2 GA 36w	31% severe	54%	34%	77%	52%
IVHIII/ PVHI	10%	14%	5%		14%
PVL	6.2%	11%			
ROP	48%	17% treated	25%	20% treated	37%/ 23% treated
NEC	9.4%	8.5% surgical	0%		13%

25 weken	Express	Markestad	Serenius Umeå/ Uppsala	Costeloe EPICURE	Chan CNN
Survival in % of live borns	81% (184)	80% (81) NICU	77% (79)	52% (186)	76% (190)
BPD O2 GA 36w	29% severe	47%	33%	70%	51%
IVHIII/ PVHI	12%	9%	4%		16%
PVL	5.4%	8%			
ROP	32%	9% treated	9%	10%	27% / 13% treated
NEC	6.0%	0% surgical	1.3%		9%

26 weken	Express	Markestad	Serenius Umeå/ Uppsala	Costeloe EPICURE	Chan CNN
Survival in % of live borns	85% (176)	84% (81) NICU			
BPD O2 GA 36w	17% severe	32 %			
IVHIII/ PVHI	5%	4%			
PVL	4.5%	5%			
ROP	19%	0% treated			
NEC	5.1%	3.7% surgical			

Vetgedrukt: populatie gebaseerde studies.

IV: Lange termijn follow-up



Tabel 4: Karakteristieken van studies naar lange termijn uitkomsten met definities van handicaps in verschillende studies.

Author	Year	Country	Population based	GA in wk	GA estimate	N GA<27 weeks	Level 3 inborn	Age	Definition severe handicaps			Exclusion criteria	Treatment adequately reported Y/N
									MDI or PDI	CP	Blind/deaf		
Tyson	2008	NICHD, USA	Multi-center	22 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	LMP/US	4446	?	18-22 mos	Bayley <50 or level 5 GMF Palisano	+ Moderate to severe criteria Vohr	+ Bilateral blindness/ bilateral hearing aids	Major malformations, weight < 401 or > 1000 g.	No
Steinmacher	2008	Ulm, Germany	Single center	23 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	US/LMP	91	100%	5 yr	KABC <50	GMFCS >2, leading to severely impaired mobility	+ blindness, requiring hearing aids	No NICU admission	No
Kutz ®	2009	Essen, Germany	Single center	22 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	LMP/US	83	100%	30 mos	Bayley <55	+ in need of physical assistance to perform daily activities	+ Blindness, impairment despite hearing aids	None	No
Wood	2000	EPICURE England/ Ireland	Yes	20 ⁺⁰ -25 ⁺⁶	US/LMP	308	71%	30 mos	Bayley <55	+ in need of physical assistance to perform daily activities GMFCS	Blindness, profound hearing loss	None	No
Marlow	2005							6 yr	K-ABC < 3SD				
Johnson	2009							11 yr	K-ABC < 3SD				
De Groote	2004	EPIBEL/Vlaanderen-België	Multi-center	22 ⁺⁰ -26 ⁺⁶	US/LMP	322	?	3 yr	Bayley < 55	+ in need of physical assistance to perform daily activities	+	None	No

Tabel 5: Uitkomsten van prematuren met een zwangerschapsduur 23-25 weken.

Outcome of infants with GA of 23 weeks.

Outcome of infants with GA of 23 weeks	Tyson	Kutz	Steinmacher	De Groote	Wood 30 months	Marlow 6 years	Johnson 11 years
Survival as % of all live borns	26 %	33 %	61 %	8 %	10 %	=	=
Survival as % of all admitted to the NICU	x	50 %	66 %	22 %	19 %	=	=
Died or severe impairment as % of all live borns	84%	67 %	39 %	x	93 %	92 %	92 %
Severe impairment as percentage of survivors	39%	0 %	0 %	x	32 %	25 %	23 %
Survival without severe impairment as percentage of all survivors	61%	100 %	100 %	x	68 %	75%	78 %
Survival without moderate or severe impairment as percentage of all survivors	x	x	50%	x	x	37%	52%
Survival with mild impairment as percentage of all survivors	x	Other 50 %	25 %	x	Other 24 %	17%	39 %
Survival without any impairment as percentage of all survivors	35%	33 % *	25 %	x	44 %*	25 %*	13 %*
MDI/MPC	x	93 ± 12	Median 94 (65-105)	x	84 ± 14 + 2 22w	Normal 25 % Mild 17 % Moderate 33 % Severe 25 %	x
PDI	x	105 ± 7	GMFS normal 88 %	x	85 ± 15 (+ 2 22 wk)	Normal 75 Minimal funct loss 8% CP 16%	x

*: Mild disability includes squints and refractive errors. **Vetgedrukt:** populatie gebaseerde studies.

Outcome of infants with GA of 24 weeks.

Outcome infants with GA of 24 weeks	Tyson	Kutz	Steinmacher	De Groote	Wood 30 months	Marlow 6 years	Johnson 11 years
Survival as % of all live borns	56 %	63 %	68 %	36 %	26 %	=	=
Survival as % of all admitted to the NICU	x	63 %	68 %	39 %	33 %	=	=
Died or severe impairment as % of all live borns	57 %	56 %	45 %	79 %	55 %	54 %	53 %
Severe impairment as percentage of all survivors	23 %	29 %	20 %	36 %	25 %	29 %	21 %
Survival without severe impairment as percentage of all survivors	77 %	71 %	80 %	64 %	75 %	79 %	79 %
Survival without moderate or severe impairment as percentage of all survivors	x	60% only Bayleys	65%	42%	72% Only Bayleys	57%	46%
Survival with mild impairment as percentage of all survivors	x	Other 47%	35 %		Other 29%	36 %	33 %
Survival without any impairment as percentage of all survivors	50 %	24 % *	30 %	27 %	46 % *	14 % *	16 %*
MDI/MPC	x	76 ± 24	Median 84 (30-111)	Normal 50% Mild 30% Moderate 0% Severe 20 %	85 ± 11	Normal 21 % Mild 31 % Moderate 18 % Severe 27 %	x
PDI	x	82 ± 23	GMFCS normal 50 %, more than GMFCS 2 in 15 %	Normal 40 % Mild 10 % Moderate 20% Severe 30%	87 ± 12	Normal 70% Minimal funct loss 11% CP 19%	x

*: Mild disability includes squints and refractive errors. **Vetgedrukt:** populatie gebaseerde studies.

Outcome of infants with GA of 25 weeks.

Outcome infants with GA of 25 w	Tyson	Kutz	Steinmacher	De Groote	Wood 30 months	Marlow 6 years	Johnson 11 years
Survival as % of all live borns	75 %	79 %	83 %	62 %	43 %	=	=
Survival as % of all admitted to the NICU	x	82 %	89 %	62 %	51 %	=	=
Died or severe impairment as % of all live borns	38 %	25%	33 %	56 %	66%	63 %	61 %
Severe impairment as percentage of all survivors	17 %	6 %	21 %	29 %	22%	18 %	11 %
Survival without severe impairment as percentage of survivors	83 %	94 %	79 %	71 %	78%	82 %	89 %
Survival without moderate or severe impairment as percentage of all survivors	x	94% only Bayleys	66%	49%	68% Only Bayleys	60%	61%
Survival with mild impairment as percentage of all survivors	x	Other 29%	11%	Mild-moderate 27%	Other 24%	35 %	39 %
Survival without any impairment as percentage of all survivors	61 %	65 % *	55%	39%	54 % *	24 %*	16 % *
MDI/MPC	x	96 ± 11	Median 91 (20-122)	Normal 44 % Mild 26 % Moderate 11 % Severe 19 %	84 ± 12	Normal 33 % Mild 32 % Moderate 19 % Severe 17 %	x
PDI	x	103 ± 10	GMFCS normal 76 %, more than GMFCS 2 in 13 %	Normal 33 % Mild 19 % Moderate 22 % Severe 26 %	87 ± 13	Normal 79% Minimal funct loss 11% CP 10%	x

*: Mild disability includes squints and refractive errors. **Vetgedrukt:** populatie gebaseerde studies.

Definitions of disability in the included studies:

Tyson et al. (Neonatal Research Network, USA):

Neurodevelopmental impairment was defined as a score of 70 or below on either the Psychomotor Developmental Index or the Mental Developmental Index of the Bayley Scales of Infant Development II, moderate or severe cerebral palsy,20 bilateral blindness, or bilateral hearing loss requiring amplification. Profound impairment was defined as a Bayley score below 50 (untestable) or a level of 5 for gross motor function according to the modified criteria of Palisano et al.

Steinmacher et al. (single center study, Ulm, Germany)

Severe disability: any cerebral palsy resulting in a severely impaired mobility (GMFCS _2), severe cognitive impairment (mental processing composite _51), hearing loss requiring amplification, or blindness.

Moderate disability: when no severe disability criteria was met, but an abnormal neurological examination associated with a moderate impairment of mobility (GMFCS _2), cognitive impairment (mental processing composite 51-70), or any severe impairment of vision.

Mild disability: when no moderate or severe disability criteria was met, but any abnormal neurological examination with normal or mildly impaired mobility (GMFCS _2), a mental processing composite of 71 to 85, or both.

Without disability: normal neurological examination results, normal mobility (GMFCS _0), normal cognitive development (mental processing composite _85), and the absence of severe hearing and visual impairment.

Kutz et al. (single center study, Essen, Germany)

Same definitions as Wood et al.

De Groote et al. (EPIBEL, all inborn of all NICUs in Belgium)

Normal outcome: no impairment detected in the neuromotor or sensory-communicative domain and a Mental Developmental Index or a Psychomotor Developmental > 70 was classified as normal (this is not according to the official Bayley Scales classification, where normal is above 85!)

Severe disability: MDI or PDI < 55% and/or severe impairment in the neuromotor or sensory-communicative domain (no head control, unable to sit, no independent walking, unable to dress and feed self, no useful hearing, no useful vision, no speech or other formal methods, nonfebrile seizures despite treatment).

The remaining was classified as “*mild-to moderate disability*”.

Wood et al. (EPICURE, population based, UK and Ireland)

Development was assessed using the Bayley Scales of Infant Development (second edition), which yields scores for mental development (MDI) and psychomotor development (PDI) with a standardization mean of 100 and standard deviation of 15 points. If the child was unable to complete the Bayley assessment (because of poor vision, for example), the pediatrician estimated the child's developmental level as severely or moderately impaired (equivalent to Bayley scores <55 or 55–69, respectively) or as not impaired. Disability was classified according to scheme employed in the EPICure study (3). Severe disability was defined as any Bayley score below 55 (3 SD below the mean) or a condition that was likely to put the child in need of physical assistance to perform daily activities (unable to walk without assistance, to sit, to use hands to feed self, to control head movement without support, blindness or light perception only, impaired hearing uncorrected even with hearing aids, no speech communication or communication by systematized method only). Disabilities that did not fall into this category and children with Bayley scores between 55 and 70 (2–3 SD below

the mean) were referred to as other disabilities.

Marlow et al (EPICURE, population based, UK and Ireland)

Severe disability: if it was considered likely to make the child highly dependent on caregivers and if it included nonambulant cerebral palsy, an IQ score more than 3 SD below the mean, profound sensorineural hearing loss, or blindness.

Moderate disability: if reasonable independence was likely to be reached and if it included ambulant cerebral palsy, an IQ score 2 to 3 SD below the mean, sensorineural hearing loss that was corrected with a hearing aid, and impaired vision without blindness.

Mild disability included neurologic signs with minimal functional consequences or other impairments such as squints or refractive errors. Cerebral palsy was classified independently of the degree of disability, and the classification was made retrospectively, at the completion of the study, according to the description of functions for each limb.

Johnson et al. (EPICURE, population based, UK and Ireland)

A Mental Processing Composite (MPC) score of 39 was allocated to 16 children with severe cognitive deficit who did not participate in testing. Two children who did not complete the K-ABC because of blindness and behavioural problems were classified with normal cognition based on teacher report. Academic attainment was assessed using the Wechsler Individual Achievement Test 2nd Edition (WIAT-IIUK) for reading and maths. A score of 39 was allocated to 18 children with severe cognitive deficit. Reading ($n = 7$) and maths ($n = 4$) scores were not substituted for children who failed to complete the test for other reasons (communication difficulties, behavioural issues, blindness). Given the secular drift in IQ scores over time cognitive and learning impairment was classified into four categories according to conventional standard deviation (SD)-banded cut-offs (none < -1 SD; mild -1 SD to -2 SD; moderate -2 SD to -3 SD; severe > -3 SD) using the mean and SD of the comparison group for each standardised test. A further test assessed intuitive mathematics (eg, estimating numbers of dots, lengths of lines).^{26 27} Scores ranged from 0 to 11 with higher scores indicating better performance.

Tabel 6: OUTCOME 24 weekers in Rotterdam 2009**INFANTS BORN AT GESTATIONAL AGE OF 24 WEEKS IN 2009**

	24 weeker	25 weeker
Number of liveborns	18	21
Died in the delivery room	1 (5,6%)	0
Number of infants admitted to the NICU	17 (94%)	21 (100%)
GA, median (range) in weeks	24+2 (24+1-24+6)	25+2 (25+0-25+6)
Birth weight, median(range) in g	685 (550-795)	755 (558-1070)
Gender (boys/girls)	9/8	15/6
Singletons/twins	13/4	13/8
Active delivery room treatment	17	21
Died in the NICU	6 (33%)	4 (19%)
- died within first 48 hours	- 3 (50%)	- 0
- died within first 3 weeks	- 6 (100%)	- 3 (75%)
- died after discharge	- 0	- 1 (25%)
- end of life decision/withdrawl of treatment	- 5 (83%)	- 1 (25%)
Survived until discharge n	11	17
- as percentage of all liveborns	61%	81%
- as percentage of all infants admitted to the NICU	65%	81%

MORBIDITY OF SURVIVORS WITH GA 24 WEEKS IN 2009

	24 weekers	25 weekers
Number of NICU survivors in 2009	11 (65%)	17 (81%)
IVH III/parenchymal infarction/PHVD	0 (0%)	1/1/1
IVH II	3 (27%)	4 (24%)
GMH	0 (0%)	3 (18%)
PVL	0 (0%)	0 (0%)
No ultrasound abnormalities	8 (73%)	9 (53%)
Mechanical ventilation	11 (100%)	17 (100%)
Postnatal steroids (dexamethasone)	1 (9%)	2 (12%)
Treatment for PDA	10 (91%)	14 (83%)
- Pharmacological treatment for PDA only	4 (36%)	5 (30%)
- Surgical closure of PDA	7 (64%)	9 (53%)
NEC	1 (9%)	2 (12%)
ROP > 2	1 (9%)	1 (6%)
Treated ROP	0 (0%)	1 (6%)

Lijst met afkortingen:

BPD: bronchopulmonaire dysplasie

CP: cerebral palsy, spasticiteit

ELM: eerste dag laatste menstruatie

IVH: intraventriculair haemorrhage, intraventriculaire bloeding

K-ABC: Kaufman Assessment Battery for Children

NEC: necrotiserende enterocolitis

NICU: Neonatale intensive care unit

PVL: periventriculaire leucomalacie

RCT: randomised controlled trial

ROP: Retinopathy of Prematurity

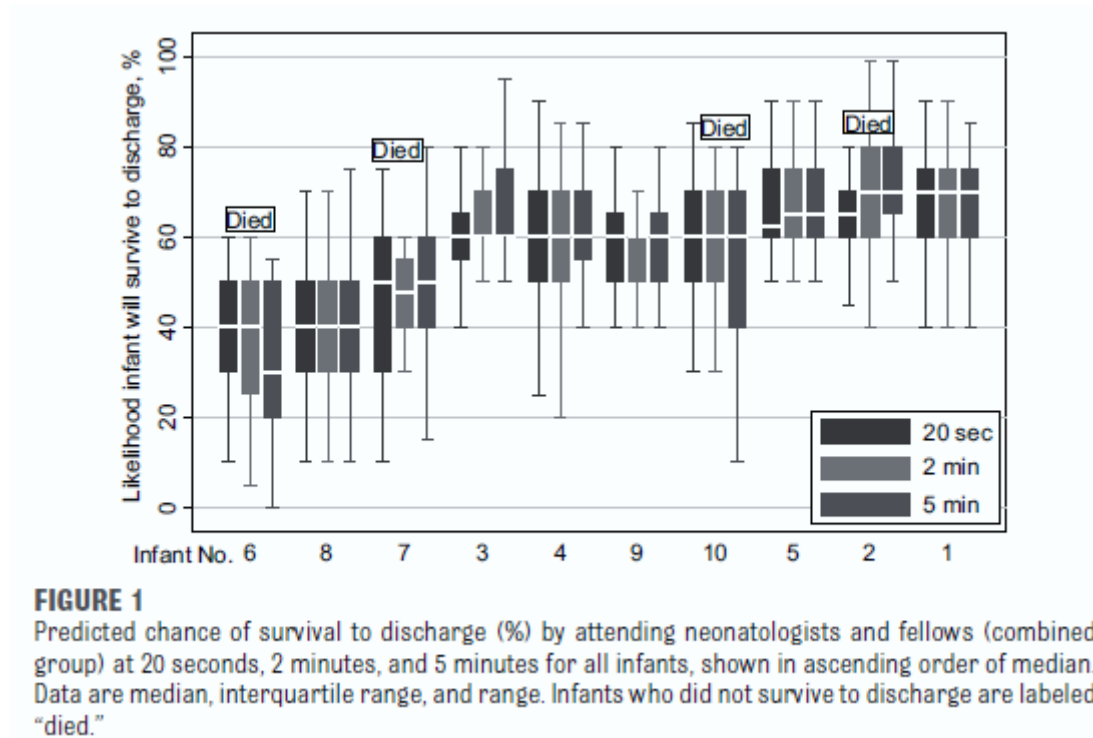
Literatuurlijst vraag 1 en 2:

- Ancel, P. Y., et al. "Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study." *Pediatrics* 117.3 (2006): 828-35.
- Alexander, R, et al, "US Birth Weight/Gestational Age-Specific Neonatal Mortality: 1995–1997 Rates for Whites, Hispanics, and Blacks". *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):e61-6.
- Asztalos, E., et al. "Evaluating 2 year outcome in twins < or = 30 weeks gestation at birth: a regional perinatal unit's experience." *Twin Res* 4.6 (2001): 431-38.
- Bader
- Bodeau-Livinec, F., et al. "Impact of intensive care practices on short-term and long-term outcomes for extremely preterm infants: comparison between the British Isles and France." *Pediatrics* 122.5 (2008): e1014-e1021.
- Bucher, H. U., Ochsner, Y., Fauchere, J.C. "Two years outcome of very pre-term and very low birthweight infants in Switzerland." *Swiss Med Wkly* 133.5-6 (2003): 93-99.
- Bader, D, et al. "Risk factors and estimation tool for death among extremely premature infants: a national study". *Pediatrics* 2010;125:696-703.
- Cole, T.J., Hey, E., Richmond, S. The PREM score: a graphical tool for predicting survival in very preterm births. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010 95: F14-F19.
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. "The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability." *Pediatrics*. 2000 Oct;106(4):659-71.
- Doyle, L. W., et al. "Why do preterm infants die in the 1990s?" *Medical Journal of Australia* 170.11 (1999): 528-32.
- Draper, E. S., et al. "Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 94.3 (2009): F158-F163.
- Draper, E. S., et al. "Mortality patterns among very preterm babies: a comparative analysis of two European regions in France and England." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92.5 (2007): F356-F360.
- Effer, S. B., et al. "Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study." *BJOG* 109.7 (2002): 740-45.
- Empana, J. P., D. Subtil, and P. Truffert. "In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: The EPIPAGE study." *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*. 92(3)(pp 346-351), 2003. Date of Publication: 2003.3 (2003): 346-51.
- Evans, N., et al. "Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92.1 (2007): F34-F40.
- Fellman, V., et al. "One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden." *JAMA* 301.21 (2009): 2225-33.
- Fily, A., et al. "Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort." *Pediatrics* 117.2 (2006): 357-66.
- Groenendaal F, et al. "Complications affecting preterm neonates from 1991 to 2006: what have we gained?" *Acta Paediatr*. 2010 Mar;99(3):354-8. Epub 2010 Jan 8.
- Hakansson, S., et al. "Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies." *Pediatrics* 114.1 (2004): 58-64.
- Hennessy, E. M., et al. "Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth." *Arch Dis Child* 93.12 (2008): 1037-43.
- Jones, H. P., et al. "Actuarial survival of a large Canadian cohort of preterm infants." *BMC Pediatr* 5 (2005): 40.
- Kono, Y., et al. "Impact of being small-for-gestational age on survival and long-term outcome of extremely premature infants born at 23-27 weeks' gestation." *J Perinat Med* 35.5 (2007): 447-54.
- Kutz P, Horsch S, Kühn L, Roll C. "Single centre vs. population based outcome data of extremely preterm infants at the limits of viability." *Acta Paediatr*. 2009 Sep; 98(9):1451-5.
- Lapeyre, D., et al. "Very preterm infant (< 32 weeks) vs very low birth weight newborns (1500 grammes): comparison of two cohorts." *Arch Pediatr* 11.5 (2004): 412-16.

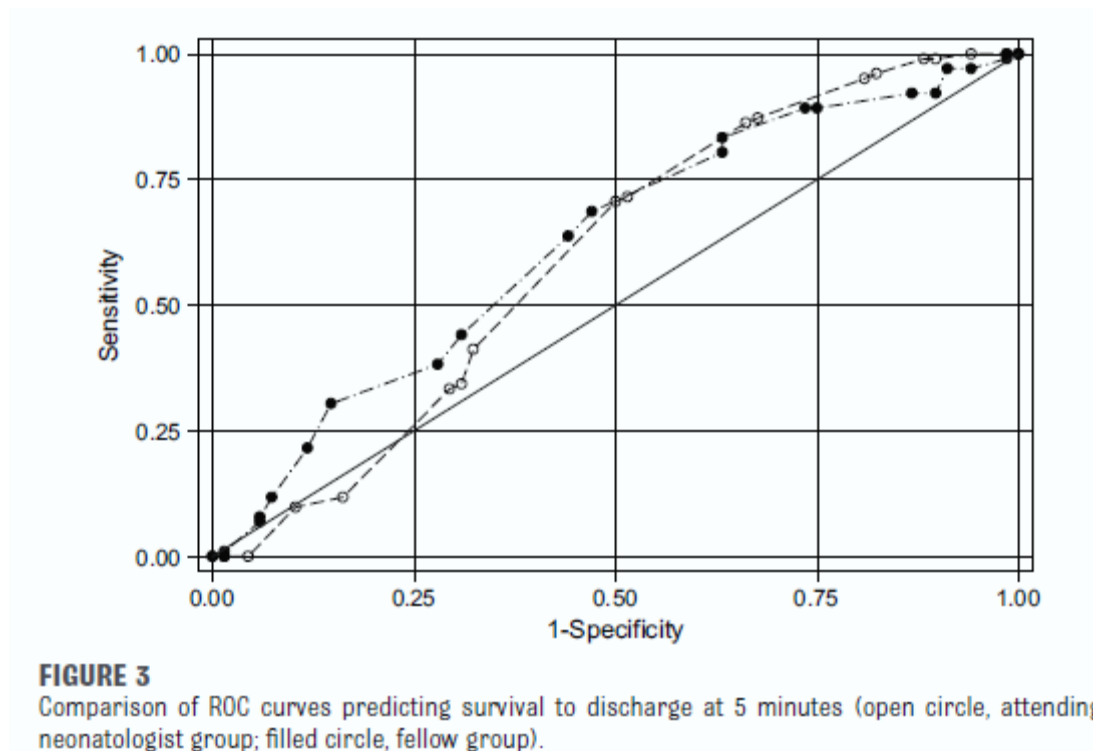
- Larroque, B., et al. "Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 89.2 (2004): F139-F144.
- Lemons, J.A., et al. "Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics*. 2001 Jan;107(1):E1
- Manley, B.J., et al (Clinical assessment of extreme premature infants in the delivery room is a poor predictor of survival. *Pediatrics* 2010;125(3):e559-564).
- Markestad, T., et al. "Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants." *Pediatrics* 115.5 (2005): 1289-98.
- Marlow, N., et al. "Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth." *N Engl J Med* 352.1 (2005): 9-19.
- Molholm, Hansen B. and G. Greisen. "Preterm delivery and calculation of survival rate below 28 weeks of gestation." *Acta Paediatr.* 92.11 (2003): 1335-38.
- Obel-Ayoub, M., et al. "Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study." *Pediatrics* 117.6 (2006): 1996-2005.
- Pritchard, V. E., et al. "Early school-based learning difficulties in children born very preterm." *Early Hum.Dev* 85.4 (2009): 215-24.
- Rieger-Fackeldey, E., et al. "Short-term outcome in infants with a birthweight less than 501 grams." *Acta Paediatr.* 94.2 (2005): 211-16.
- Rijken, M., et al. "Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity." *Pediatrics*. 2003 Aug;112(2):351-8.
- Robertson, C. M., M. J. Watt, and I. A. Dinu. "Outcomes for the extremely premature infant: what is new? And where are we going?" *Pediatr Neurol* 40.3 (2009): 189-96.
- Samsom, J. F. and Groot L. de. "Study of a group of extremely preterm infants (25-27 weeks): how do they function at 1 year of age?" *J Child Neurol* 16.11 (2001): 832-37.
- Serenius, F., et al. "Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish tertiary care centres. Part 2: infant survival." *Acta Paediatr.* 93.8 (2004): 1081-89.
- Serenius, F., et al. "Short-term outcome after active perinatal management at 23-25 weeks of gestation. A study from two Swedish perinatal centres. Part 3: neonatal morbidity." *Acta Paediatr.* 93.8 (2004): 1090-97.
- Shankaran, S., et al. "Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: gestational age < or =24 weeks, birth weight < or =750 g, and 1-minute Apgar < or =3." *Am J Obstet Gynecol* 191.4 (2004): 1084-91.
- Steinmacher, J., et al. "Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of > or = 23 weeks." *J Pediatr* 152.6 (2008): 771-6, 776.
- Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for extreme prematurity—moving beyond gestational age. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1672-81.
- Tommiska, V., et al. "A national short-term follow-up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997." *Pediatrics* 107.1 (2001).
- Vanhaesebrouck, P., et al. "The EPIBEL Study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium." *Pediatrics* 114.3 (2004): 663-75.
- Wolke, D., et al. "Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less." *J Pediatr* 152.2 (2008): 256-62.
- Wood, N. S., et al. "The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90.2 (2005): F134-F140.
- Wood, N. S., et al. "The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less." *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 88.6 (2003): F492-F500.
- Wood, N. S., et al. "Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group." *N Engl J Med* 343.6 (2000): 378-84.
- Zeitlin, J., et al. "Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: Results from the MOSAIC cohort." *Pediatrics*. 121(4)(pp e936-e944), 2008. Date of Publication: April 2008.4 (2008): e936-e944.
- Zwicker, J. G. and S. R. Harris. "Quality of life of formerly preterm and very low birth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review." *Pediatrics* 121.2 (2008): e366-e376.

Bijlage bij vraag 2

Figuur 4.2.1



Figuur 4.2.3



Bijlage figuur 4.2.4: Predictiemodel Bader et al.

Estimated Mortality Rates of Infants Born at 23-26 weeks Gestation					
Birth weight percentile	Prenatal steroids	Gestational age (weeks)			
		26	25	24	23
> 75 th	Yes	0%	17%	34%	51%
	No	22%	39%	56%	73%
25-75 th	Yes	16%	33%	50%	67%
	No	38%	55%	72%	89%
< 25 th	Yes	32%	49%	66%	83%
	No	54%	71%	88%	100%
For multiple births add 7%					

Estimated mortality rates for infants born at 23 to 26 weeks of gestation, on the basis of gestational age, birth weight quartile, prenatal steroid therapy, and plurality.

Bijlagen vraag 3

Materiaal en methoden: Flow charts en tabellen

Literatuursearch:

Ovid MEDLINE(R) 1950 tot 24 aug 2009

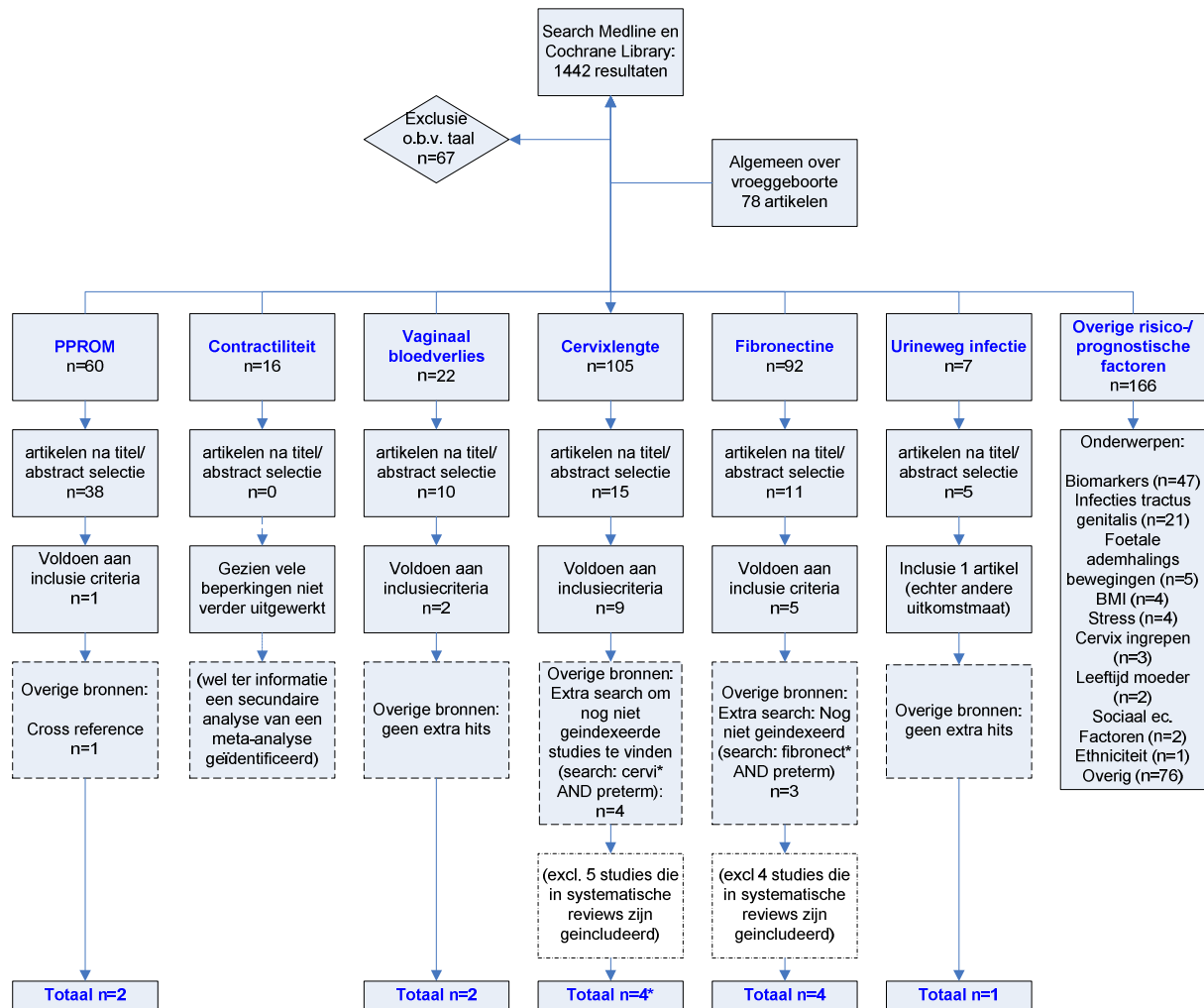
```

1  exp Pregnancy/
2  (pregnan* or labo?r).tw.
3  ((pre-term or preterm) adj2 deliver*).tw.
4  or/1-3
5  animals/ not humans/
6  4 not 5
7  (("18" or "19" or "20" or "21" or "22" or "23" or "24" or "25" or
  "26" or "27" or "28" or "29" or "30" or "31" or "32" or "33" or
  "34" or "35" or "36" or "37") adj2 (week*1 or wks or wk)).tw.
8  (premature or preterm or pre-mature or pre-term).tw.
9  7 and 8
10 Obstetric Labor, Premature/
11 (preterm or pre-term or (before adj term)).tw.
12 (ptd or ptl).tw.
13 (remote* adj2 term).tw.
14 ((before or prior) adj5 (week*1 or wk*1)).tw.
15 exp Fetal Membranes, Premature Rupture/
16 ((pre-term or preterm or midtrimester or mid-trimester) adj5
  ruptur*).tw.
17 (pprom or prom).tw.
18 or/9-17
19 6 and 18
20 regression analysis/ or logistic models/ or linear models/ or
  Multivariate Analysis/ or Odds ratio/
21 (multivaria* or univaria*).tw.
22 odds.tw.
23 (Crude adj (association* or relative risk*)).tw.
24 ((logistic* or log or coefficient) adj3 (regression* or model* or
  analys*).tw.
25 (multiple adj3 regression*).tw.
26 (regression adj3 model*).tw.
27 ((linear or analys*) adj1 regression).tw.
28 or/20-27
29 prognosticat*.tw.
30 (prognos* adj2 value*).tw.
31 (prognostic adj6 (factor* or variable or parameter* or
  indicator* or importance or index)).tw.
32 (predict* adj2 factor*).tw.
33 (predicting adj2 variable*).tw.
34 ((significa* or positive* or negat*) adj (predict? or
  predictor*)).tw.
35 (predict* adj5 (deliver* or birth* or ptd*)).tw.
36 ((independent* or dependent*) adj4 (factor* or variable* or
  predictor* or associat* or marker*)).tw.
37 or/29-36
38 28 or 37
39 19 and 38
40 Cervix Uteri/
41 (cervi* adj4 (length* or short*5 or assess* or measure* or
  sonograph* or ultrasound* or ultrasonograph*)).tw.
42 or/40-41
43 42 and 39
44 exp fibronectins/
45 (fibronectin* or ffn).tw.
46 44 or 45
47 46 and 39
48 47 not 42
49 Uterine Contraction/
50 ((uter* or myometri*) adj4 activit*).tw.
51 ((uter* or myometri* or preterm or pre-term) adj4
  contracti*).tw.
52 (electromyogra* or EMG or electrohysterogra* or EHG).tw.
53 or/49-52
54 53 and 39
55 54 not (42 or 46)
56 42 or 46 or 53
57 56 and 39
58 56 and 19
59 Uterine Hemorrhage/
60 ((midtrimester or mid-trimester or second trimester or 2nd
  trimester or second half or 2nd half) adj5 (bleed* or blood
  loss* or haemorrhag* or hemorrhag*)).tw.
61 ((cervi* or vagina*) adj2 (bleed* or blood loss* or
  haemorrhag* or hemorrhag*)).tw.
62 (("18" or "19" or "20" or "21" or "22" or "23" or "24" or "25" or
  "26" or "27" or "28" or "29" or "30" or "31" or "32" or "33" or
  "34" or "35" or "36" or "37") adj2 (week*1 or wks or wk) adj3
  (bleed* or blood loss* or haemorrhag* or hemorrhag*)).tw.
63 or/59-62
64 63 and 39
65 64 not 56
66 16 and 6
67 66 and 38
68 PPRM.tw.
69 ((pre-term or preterm) adj3 PROM).tw.
70 ((pre-term or preterm) adj2 rupture).tw.
71 ((midtrimester or mid-trimester) adj4 ruptur*).tw.
72 or/68-71
73 72 and 6 and 38
74 from 73 keep 1-30
75 72 and 19 and 38
76 42 or 46 or 53 or 63 or 72
77 76 and 19 and 38
78 75 not (42 or 46 or 53 or 63)
79 urinary tract infections/ or bacteriuria/ or pyuria/ or exp
  Cystitis/
80 Anti-Infective Agents, Urinary/
81 Amniotic Fluid/mi
82 (urinary tract infection* or uti or utis or cystitis).tw.
83 or/79-82
84 83 and 19 and 38
85 42 or 46 or 53 or 63 or 72
86 85 and 19 and 38
87 latenc*.tw. not (evoked poten* or acoustic or auditory or sleep
  or nerve*1).mp.
88 ("time to" adj5 onset).tw.
89 (interval adj3 onset).tw.
90 (("time to" or "interval to") adj (delivery or spontaneous* or
  birth)).tw.
91 ((deliver* or birth) adj within adj5 (hour*1 or hr*1 or h or 24h*
  or day*1 or week*1 or wk*1)).tw.
92 ((deliver* or birth) adj "in less than").tw.
93 "from examination to".tw.
94 (time adj1 elaps*).tw.
95 ((rupture or measurement or ultrasound or pPROM or PROM
  or membranes) adj2 "delivery interval*1").tw.
96 ((PROM or PPRM or (rupture adj3 membrane*)) adj1
  interval*1).tw.
97 or/87-96
98 97 and 19
99 86 or 98

```

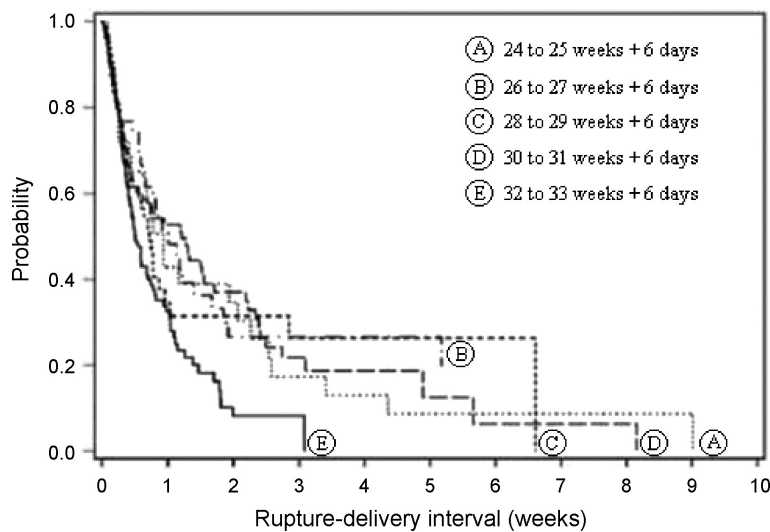
Resultaten: 1492

Flowchart literatuurselectie:

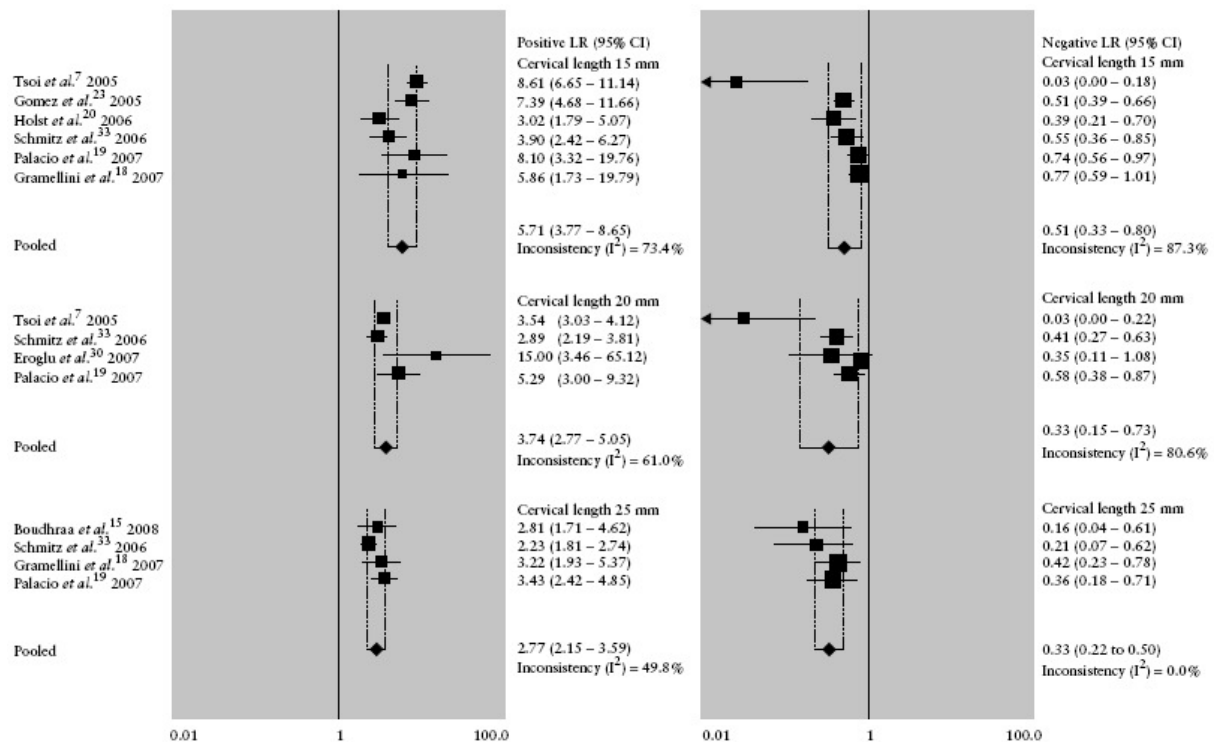


**In de periode nadat de zoekopdracht was afgerond werd nog een belangrijke studie over cervixlengte meting (Sotiriadis 2010) gepubliceerd en onder onze aandacht gebracht, namelijk een meta-analyse van Sotiriadis en collegae uit januari 2010. Er werd besloten deze studie toch te includeren aangezien het specifiek onze zoekvraag behandelt.*

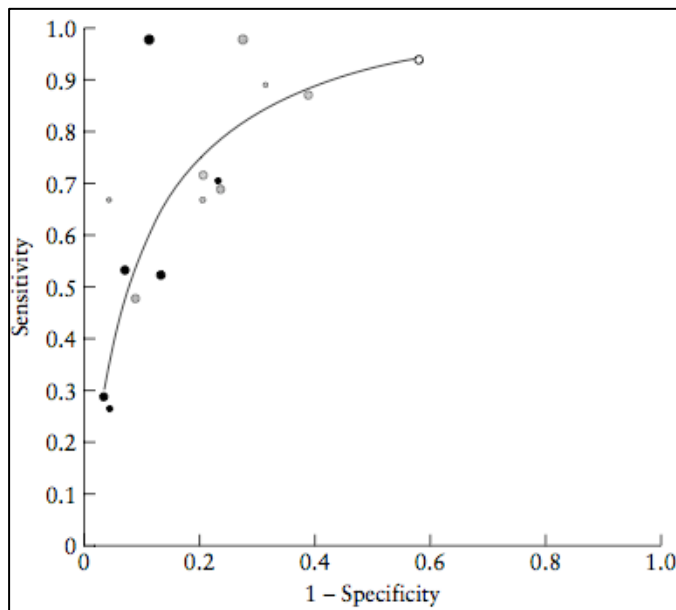
Bijlage Figuren 1, 2 en 3



Figuur 1. Verwachte latentietijd na PPRM uitgezet voor 5 verschillende termijnen (Bron: Pasquier et al.)



Figuur 2: Positieve en negatieve likelihood ratio's voor bevallen binnen 1 week na presentatie (Bron: Sotiriadis 2010)



Figuur 3. Composite summary receiver-operating characteristics (SROC) curve voor bevallen binnen 7 dagen na presentatie, inclusief alle geteste afkapwaarde voor cervixlengte. Elke cirkel representeert de data van een specifieke studie over de specifieke afkapwaarde.

● Cervixlengte (CL) < 15 mm; ▨ CL < 20 mm; ▩ CL < 25 mm; ○ CL < 30 mm. De grootte van de punten variëren afhankelijk van het “gewicht” dat elke studie heeft voor het berekenen van de curve. De waarden van de AUC, Q^* en $SE(Q^*)$ zijn 0,429, 0,775 en 0,0018, respectievelijk. Deze waarden werden berekend voor de beschikbare data. Extrapolatie van de SROC curve zou uitkomen op een AUC van 0,841. (Bron: Sotiriadis 2010)

Evidence tabellen:

Tabel 1: Wat is het percentage vrouwen dat na PPROM bij een amenorroeduur van 22-26 weken binnen 7-10 dagen zal bevallen?

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Prognostische factor(en)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Kenyon (2004)	Cochrane systematic review, waarvan we de niet interventie arm als cohort hebben gebruikt N=1799 (7 trials) Doel: Antibiotica versus placebo bij PPROM	Search , MEDLINE, Cochrane, conferentie abstracts Incl: RCT's, 2 reviewers, niet geblindeerd, AD<37 weken	Medicatiebeleid matig gerapporteerd	PPROM	Partus<48 uur na PPROM Partus< 7 dagen na PPROM	39.9% (717/1799) 67.5% (1189/1762)	Termijn erg breed (20-37 weken) Onduidelijk of deze resultaten ook specifiek gelden voor vrouwen met PPROM tussen 22 en 26 weken. Cohort heeft wel placebo ontvange, echter hiervan is geen effect op de uitkomst te verwachten	B
Pasquier 2008	Prospectief observationeel onderzoek (deelanalyse) N=542	Incl: Vrouwen met PPROM bij AD 24-33+6 weken. Exl: latentietijd (PPROM tot partus) <12 uur	AD ten tijde van PPROM 24-25 ^{6/7} week: 67% van totale populatie. Contracties: 12% van total PPROM in anamnese: 12-28% Medicatiebeleid gerapporteerd: "Somige werden behandeld met AB en corticosteroiden"	PPROM: Klinische of biochemische diagnose (Diamino oxydase test)	latentietijd (PPROM tot partus)	24-34 weken bijna 60% beviel<1wk, en ± 80% <3 weken 26-28 weken (n=48): predictiemodel: voorspelde latentietijd (mediaan) bij: - geen symptomen= 10,6 dagen -bij wel symptomen= 7,0 dagen	1) Deelanalyse van grotere studie 2) Tocolyse niet vermeld 3) Voorspelde latentietijd met predictie model.	B

Tabel 2: Wat is de kans dat een vrouw die zich meldt met contracties en vaginaal bloedverlies bij een amenorroeduur van 22-26 weken binnen 7 dagen bevalt? (Niet gevonden voor specifieke AD)

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Prognostische factor(en)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Tsoi (2001)	Prospectief cohort onderzoek N=510	Incl: vrouwen met eenling zwangerschappen die zich presenteerden met pijnlijke regelmatige contracties, en intacte vliezen, AD 24-33+6	52% kreeg tocolytica prevalentie bloedverlies 8.2%	Vaginaal bloedverlies bij presentatie, (oorzaak niet genoemd)	Bevallen <7 dg => Bevallen <48 uur =>	OR 19.42 (95% BI 3.87-97.4 (incidentie 8%)) Multivariate regressie analyse geen associatie, OR niet vermeld	Sec. uitkomstmaat Vaginal bloedverlies niet gespecificeerd (incl abruptio/ placenta praevia/infectie?)	C (gezien secundaire uitkomstmaat)

Tabel 3: Vermindert het weten van de fibronectine testuitslag het aantal vroeggeboorten?

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/ patiënten)	Interventie (I)	Controle (C)	Uitkomst maten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Berghella 2008	Systematische Cochrane review, 1966-2007 N=474 (5 RCT's)	Incl: RCTs van zwangere vrouwen met AD 22- 34 weken, gescreend met FFN ter beoordeling van risico op vroeggeboorte. Geincludeerde studies betreffen alleen het wel weten van de FFN uitslag versus het niet weten van die uitslag en de gevolgen hiervan Excl: studies met alleen positieve of alleen negatieve FFN uitslagen	Tocolyse wisselend per studie, niet duidelijk omschreven Fibronectine test, niet gespecificeerd Afkapwaarde 50ng/mL	N=235 De uitslag van de fibronectine test wordt vrijgegeven aan de zorgverlener	N=249 De uitslag van de fibronectine test wordt NIET vrijgegeven aan de zorgverlener	Primair: vroeggeboorte <37 weken. Secundaire: vroeggeboorte <34,32, 28 weken, neonatale uitkomst	Vroeggeboorte <37 weken was significant verminderd wanneer gehandeld werd op basis van FFN uitslag (15.6%) versus controle groepen zonder deze wetenschap (28.6%; risk ratio (RR) 0.54 95% CI 0.34 - 0.87), Geen verschil bij vroeggeboorte<34 weken; Conclusie: Deze review vind onvoldoende bewijs om het gebruik van FFN te adviseren dan wel te weerspreken.	De behandeling van de patiënten is niet geprotocolleerd naar fFN uitslag, waardoor het onbekend is wat het verschil in behandeling in de 2 groepen was. Performance bias: zowel de patiënten als de zorgverleners kunnen niet geblindeerd worden voor de uitslag. Geen significante heterogeniteit	B

Tabel 4: Wat is de voorspellende waarde van fibronectine bepaling op vroeggeboorte bij vrouwen die geanalyseerd worden in verband met dreigende vroeggeboorte?

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Index test ('nieuwe test') (I)	Referentie test (R)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijs niveau
Sanchez-Ramos 2009	Meta-analyse (Incl: diagnostische studies (observationale cohort studie) Excl: case control studies) (tot -april 2008) N=5355 (32 studies)	Incl: Symptomatische patiënten (dreigende vroeggeboorte), fFN onderzoek <37 weken AD, Excl: case control studies, geen taalrestrictie	tocolyse wisselend per studie	ELISA (16), fFN membrane immuno assay (7), rapid fFN cassette kitt (9) Afkapwaarde 50ng/mL		Vroeggeboorte < 7 dagen na testen	LR +: 4.20 (95% CI 3.53– 4.99) LR-: 0.29 (0.22– 0.38), *Pretest probability: 7.7%. Posttest fFN-: 2.4% Posttest fFN+: 25.9% Conclusie: fFN lijkt beperkte waarde te hebben in het voorspellen van vroeggeboorte < 7 dagen na testen bij symptomatische vrouwen.	Vreemde bevinding is dat de regressie-analyse toont dat de <i>test accuracy</i> beïnvloed wordt door de prevalentie van het aantal patiënten dat binnen 7 dagen bevalt. Generaliseerbaar naar AD 22-26 weken?	B
Honest 2009	Systematische review (tot 2005) 18 studies	Incl: Zwangere vrouwen met dreigende vroeggeboorte en AD>24 wk	Tocolyse wisselend per studie, niet duidelijk omschreven	Fibronectine test, niet gespecificeerd Afkapwaarde 50ng/mL		Vroeggeboorte < 7-10 dagen na inclusie	summary LR ratios: LR+ 4,12 (95% CI 3.40-4,98), LR- 0,36 (95% CI 0,28-0,47),	1) Methode niet goed omschreven 2) 16/18 studies hiervan waren ook geïncludeerd in de meta analyse van Sanchez	B
Wilms 2009	Prospective observational cohort study N=108	Incl: zwangere vrouwen met symptomen van dreigende vroeggeboorte bij AD 24 - 34 weken	nullipara: 43.5% Mediane AD bij opname 29 ^{3/7} weken (24 ^{2/7} tot en met 36 ^{6/7} weken)	Fibronectine test, immunoassay (Adeza, California, VS) Afkapwaarde 50ng/mL		Vroeggeboorte < 7 dagen na inclusie	13/108 (12%) beviel spontaan <7 dagen na inclusie Sens: 92%, Spec:60%, PPV: 27%, NPV: 98% Geen van de vrouwen met een CL>35mm beviel <7 dagen.	Bij vrouwen met acute dreigende vroeggeboorte kon een negatieve fFN test geboorte<7 dagen zo goed als uitsluiten. Nederlandse populatie, representatief Mediane AD 29 weken, doelpopulatie 22-26 weken.	B

Tabel 5: Wat is de therapeutische consequentie van cervixlengte bepaling bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte?

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Index test ('nieuwe test') (I)	Referentietest (R)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Berghella 2009	Systematische Cochrane review (van RCTs) N=290	Inclusie: Symptomatische en asymptomatische vrouwen met eenling of meerling zwangerschappen en een AD van 14-34 weken.		Randomisatie: N=145 de uitslag van de CL meting was voor de zorgverlener bekend	Randomisatie: N=142 de uitslag van de CL meting was voor de zorgverlener NIET bekend	Primair: Vroeggeboorte voor 37 weken Secundair: Vroeggeboorte voor 28 en 34 weken	Het weten van de uitslag van de CL meting was geassocieerd met een niet significante afname van vroeggeboorte voor 37 weken (22.3% versus 34.7%, respectievelijk; risk ratio 0.59, 95% CI 0.26 tot 1.32), maar niet voor vroeggeboorte voor 28 en 34 weken.	Van de 2 onderzoeken met als uitkomstmaat vroeggeboorte < 28 weken bij symptomatische vrouwen met eenlingzwangerschappen waren in beide gevallen geen cases, derhalve is dit onderzoek niet te generaliseren naar de populatie extreem prematuren.	B

Tabel 6: Wat is de voorspellende waarde van cervixlengte bepaling bij vrouwen met dreigende vroeggeboorte?

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/ patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Prognostische factor(en)	Uitkomstmat en en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijs niveau
Sotiriadis 2010	Sytematische review, meta-analyse (van prospectieve of case-control studies) (deze vraagstelling n=1781, 6 studies; totaal 28 studies) Inclusie tot mei 2009	Incl: vrouwen met een eenling zwangerschap die zich presenteren met symptomen van dreigende vroeggeboorte en bij wie de cervixlengte gemeten werd Excl: gebroken vliezen en meerling zwangerschappen (tenzij minder dan 20% van de totale cases). latrogene vroeggeboorten werden zoveel mogelijk verwijderd uit analyse	Niet genoemd in hoeveel gevallen tocolyse werd toegediend.	Cervixlengte<15mm <20mm <25mm <30mm	Spontane vroeggeboorte <7 dagen (en<48 uur en <34 weken, en secundaire uitkomst <32, 35, 36 of 37 weken)	CL<15mm, presentatie <36 weken AD, partus<7dagen: LR+ 5.7 (95% CI, 3.8–8.7) en 0.5 (95% CI, 0.3–0.8), CL<15mm, presentatie <34 weken AD, partus<7dagen: LR+ 5.2 (95% CI, 2.3–11.7) en 0.4 (95% CI, 0.1–1.3) <20mm (4 studies, LR+ 3.7 (2.8-5.1) LR- 0.3 (1.6-0.7)), <25mm (4 studies, LR+ 2.8 (2.2-3.6) LR- 0.3(0.2-0.5)) en <30mm (1 studie, LR+ 1.6(1.4-1.8) LR- 0.15 (0.04-0.6)).	1) Er werd aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies waargenomen bij de meeste waarden 2) Is de AD van <34 weken ook te vertalen naar extreme prematuren?	A2/B
Honest 2009	Systematische review. (van cohort en case-control studies) N= 1321 (5 studies) Inclusie tot 2005	Incl: symptomatische of asymptomatische zwangere vrouwen Mogelijkheid om 2x2 tabel te maken; geen taalrestricties	Tocolyse voornamelijk bepaald door behandelend obstetricus (Belangrijkste studie: Tsoi: 52% tocolysis)	Cervixlengte<15 mm	Spontane vroeggeboorte < 7 dagen (en <48 uur, <34 weken en <37 weken)	De resultaten (likelhood ratio) van Tsoi <i>et al.</i> werd gekozen als representatief aangezien het kwalitatief als beste studie beschouwd werd: LR+: 8.61 (85% BI 6.65–11.14) LR–: 0.026 (95% BI 0.0038–0.182)	1)Is de AD van <37 weken ook te vertalen naar extreme prematuren? 2) Deze review is onderdeel van een groot doelmatigheids onderzoek (ook andere diagnostische tests en interventies zijn hierin opgenomen (351 blz)	B
Sotiriadis 2009	Prospectieve observationele study N=122	Incl: Vrouwen met eenling zwangerschap die zich presenteren met pijnlijke en regulaire contracties (≥1/10 min voor minimaal 1 uur) bij een AD van 23-33+6 weken), Excl: Vrouwen die actief in partu zijn (ontsluiting≥3cm) of verdenking PROM	Alle vrouwen ontvingen tocolyse (ritodrine)	15 mm 25 mm,	Partus<7dag en (<35, <32 weken)	Partus<7dagen en CL<15mm: Sens 83.3%, Spec 95.8%, PPV 55.6%, NPV 98.9%, RR 51.7 (95%CI 6.8-395.4). Partus<7 dagen en CL<25mm: Sens 83.3%, Spec 77.1%, PPV 18.5%, NPV 98.7%, RR13.9 (1.7-113.6)	5-10% van de vrouwen die zich presenterden met dreigende vroeggeboorte beviel <1 week Opmerkingen: 1)niet geblindeerd 2) lage incidentie vroeggeboorte	B
Wilms 2009	Prospectieve observationele cohort studie (fibronectine en cervixlengte) N=108	Incl: Zwangere vrouwen met symptomen van vroeggeboorte en een AD tussen 24 en 34 weken	65.7% tocolyse	15mm 25mm 35mm	Partus< 7dagen	De cervixlengtemeting had nauwelijks voorspellende waarde; echter, bij een cervixlengte van meer dan 35 mm beviel geen van de zwangeren binnen 7 dagen.		B

Tabel 7: Wat is de voorspellende waarde van een urineweginfectie voor vroeggeboorte bij symptomatische vrouwen met een AD 22-26 weken? Geen resultaten derhalve uitkomstmaat vroeggeboorte <34 weken:

Referentie	Type studie	In- en exclusie Criteria (studie/patiënten)	Kenmerken (studie/patiënten)	Index test ('nieuwe test') (I)	Referentietest (R)	Uitkomstmaten en follow-up duur	Resultaten	Opmerkingen	Bewijsniveau
Mazor 2008	Retrospectieve populatie gebaseerde studie (1988-2007) N=4890	Incl: vrouwen met eenling zwangerschappen met en zonder UWI. Excl: asymptomatische bacteriurie	Vrouwen met UWI: Fertilitetsbehandeling 3.1% AD bij partus<37 wk: 15.1% Vrouwen zonder UWI: Fertilitetsbehandeling 1.7% AD bij partus<37 wk: 7.8%	Vrouwen met UWI: n=4,742 Urine kweek (>100.000 bacteria/ml in 1 midstream sample)	Vrouwen zonder UWI: n=199,093	vroeggeboorte <34 wk	Vroeggeboorte < 37wk: – UWI vs geen UWI: 15.1% vs 7.8% Vroeggeboorte < 34wk: OR 2.2 (1.9-2.6) p<0.001	Significante associatie UWI en vroeggeboorte voor 34 weken	C

Literatuurlijst Vraag 3

1. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001058.
2. Pasquier JC, Rabilloud M, Picaud JC et al. Modeling the duration of the latency period after preterm premature rupture of the membranes according to maternal and pregnancy characteristics: DOMINOS study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2008; **139**: 157-63.
3. Iams JD, Newman RB, Thom EA et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery.[see comment][erratum appears in N Engl J Med. 2003 Jul 31;349(5):513]. *N Engl J Med* 2002; **346**: 250-5.
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. [Review] [141 refs]. *Lancet* 2008; **371**: 75-84.
5. Most O, Langer O, Kerner R, David GB, Calderon I. Can myometrial electrical activity identify patients in preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199**: 378-6.
6. Sanchez-Ramos L, Delke I, Zamora J, Kaunitz AM. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009; **114**: 631-40.
7. Sotiriadis A, Papatheodorou S, Kavvadias A, Makrydimas G. Transvaginal cervical length measurement for prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **35**: 54-64.
8. Chan CC, To WW. Antepartum hemorrhage of unknown origin--what is its clinical significance? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; **78**: 186-90.
9. Watson R. Antepartum haemorrhage of uncertain origin. *Br J Clin Pract* 1982; **36**: 222-6, 234.
10. Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **25**: 353-6.
11. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. [Review] [24 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006843.
12. Honest H, Forbes CA, Duree KH et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess* 2009; **13**: 1-627.
13. Diaz J, Chedraui P, Hidalgo L, Medina M. The clinical utility of fetal fibronectin in the prediction of pre-term birth in a low socio-economic setting hospital in Ecuador. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 89-93.
14. Gomez R, Romero R, Medina L et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes.[erratum appears in Am J Obstet Gynecol. 2005 Jul;193(1):308-9]. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **192**: 350-9.
15. Schmitz T, Kayem G, Maillard F et al. Selective use of sonographic cervical length measurement for predicting imminent preterm delivery in women with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **31**: 421-6.
16. Wilms FF, van SG, Porath MM et al. [Predicating imminent preterm labour based on a determination of foetal fibronectin in a vaginal smear]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009; **153**.
17. Vis JY, Wilms FF, Oudijk MA et al. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). *BMC Pregnancy Childbirth* 2009; **9**: 38.
18. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. [Review] [20 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007235.
19. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; **22**: 124-8.
20. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy.[update of Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD000490; PMID: 11405965]. [Review] [50 refs]. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD000490.

Bijlage bij vraag 4:

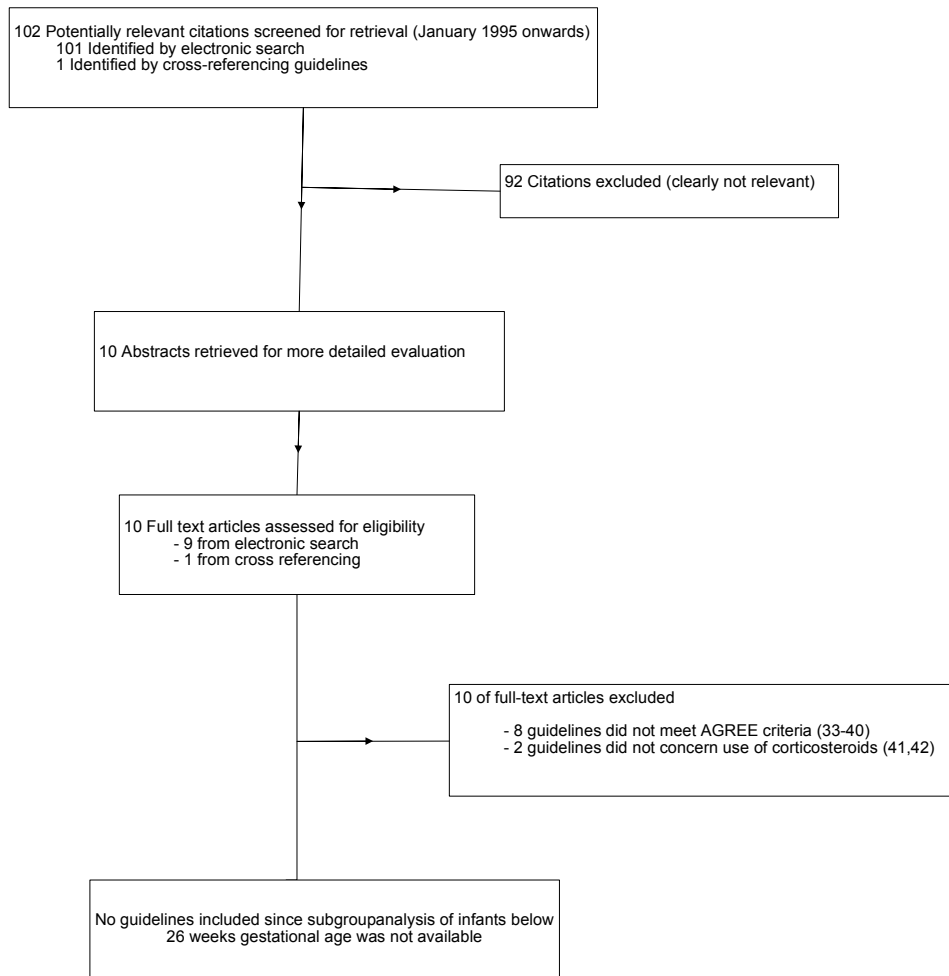
Materiaal en methoden: Flow charts en tabellen

4.1 Literatuursearch

Informatiebronnen, zoekstrategie en studieselectie

Web-based richtlijnen werden geïdentificeerd door middel van elektronische searches vanaf 1995 van MEDLINE, TRIP database, National Guideline Clearinghouse database, en cross-referencing, gebruik makend van de Medical Subject Heading terms en tekstwoorden *steroid*, *glucocorticoid*, *betamethasone*, *dexamethasone* or *hydrocortisone* gecombineerd met *pregnancy* or *antenatal*. De zoekactie werd beperkt tot *practice guidelines* and *human studies*. De systematic review in de Cochrane library werd geïdentificeerd als de studie met de meest uitgebreide (sensitieve) zoekstrategie, met inclusie van alle randomized controlled trials betreffende antenatale behandeling met corticosteroïden. In deze review identificeerden we alle studies die ook vrouwen geïnccludeerd hadden beneden de 26 weken zwangerschapsduur. Daarnaast werd een aanvullende search gedaan vanaf het moment dat de Cochrane review voor het laatst was geupdate, in oktober 2005. Een elektronische search werd verricht in MEDLINE (vanaf 2005), EMBASE (vanaf 2005), CINAHL (vanaf 2005) en CENTRAL in de Cochrane Library vanaf October 2005. Voor de zoekactie werd gebruik gemaakt van de Medical Subject Heading terms en tekstwoorden *steroid*, *glucocorticoid*, *betamethasone*, *dexamethasone* or *hydrocortisone* gecombineerd met *pregnancy* or *antenatal*. De zoekactie werd beperkt tot *randomised controlled trials* and *human studies*. Verschillen in inclusie of exclusie van studies werden opgelost door middel van consensus na discussie.

Figuur 4.1a. Flow-chart inclusie richtlijnen

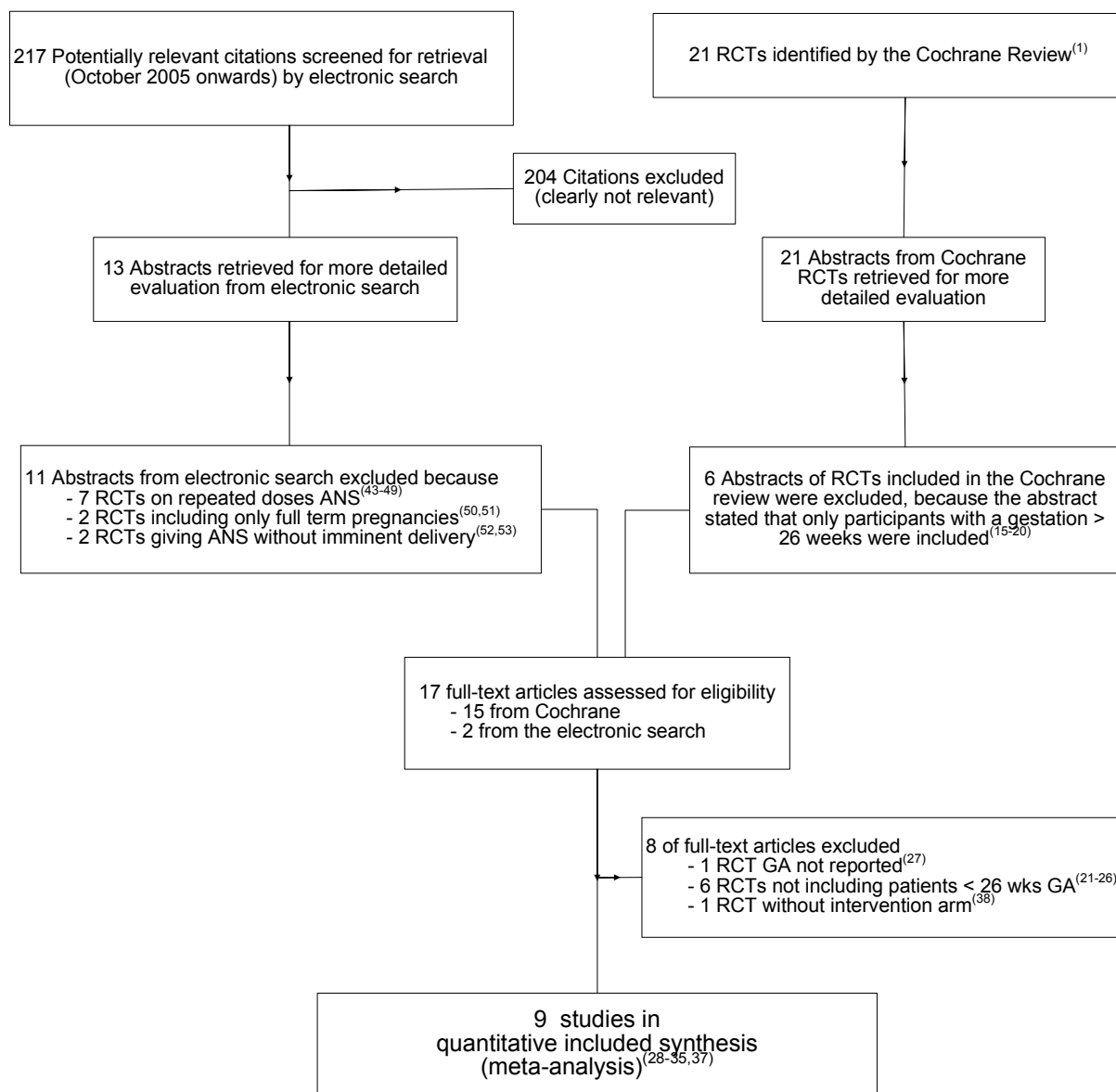


Tabel 4.1a Huidige richtlijnen betreffende het toedienen van corticosteroïden bij dreigende vroeggeboorte

Auteur	Publicatie jaar	Systematic review gedaan	Duidelijk beschreven studie selectie criteria	Duidelijke methoden om aanbevelingen te ontwikkelen	Expliciete discussie over benefits / harm	Gereviseerd in de laatste 5 jaar	Subgroep analyse < 26 wk	Advies Ccs te geven va 24 wk
Lamont ⁸	2003	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja
Crane ⁵	2003	Onduidelijk	Nee	+/-	Ja	Nee	Nee	Ja
RCOG ⁹	2004	Ja	Ja	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja
Di Renzo ⁷	2006	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja
Sweet ⁸	2007	Onduidelijk	Nee	+/-	Ja	Ja	Nee	Geen minimum zw.duur
Pignotti ⁹	2007	Nee	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja
Miracle ³	2008	Nee	Nee	+/-	Ja	Ja	Nee	Ja
ACOG ¹⁰	2008	Onduidelijk	Nee	Nee	Ja	Ja	Nee	Ja

Ccs: corticosteroïden; **zw.duur:** zwangerschapsduur

Figuur 4.1b. Flow-chart inclusie randomised controlled trials



Tabel 4.1b. Karakteristieken van geïncludeerde trials

Auteur	Jaar	Aantal patienten (IA/NIA)	Zw.d.I (wk) (IA/NIA)	Zw.d.P (wk) (IA/NIA)	Gebgew (g) (IA/NIA)	TS	DD	TDT	herhaling
Parsons ⁶	1988	23/22	29.7/29.7		1561/1869	Beta	2 dd 12mg	2 days	Yes, until 32 wks
Gamsu ²⁹	1989	131/137	31.5/31.4	34.7/33.6	2203/2133	Beta	3 dd 4mg	2 days	No
Carlan ⁵	1991	13/11	31/30		1864/1840	Beta	1 dd 12mg	2 days	Yes, until 34 wks
Kari ³⁰	1994	94/94	28.9/28.9	31.5/32.4	1654/1783	Dexa	2 dd 6mg	2 days	No
Lewis ¹¹	1996	38/39	29.3/29.7	31.4/32	1611/1734	Beta	1 dd 12mg	2 days	Yes, until delivery
Liu ³⁷	2006	133/87		32/31.9	1995/1995	Dexa	1 dd 10mg	1 or 2 days	No
Doran ¹²	1980	81/63	30.3/29.1	33.6/31.8	2086/1880	Beta	2 dd 6mg	2 days	No
Garite ³³	1992	40/42	25.5/25.8		1242/1071	Beta	1 dd 12mg	2 days	Yes, until 28 wks*
Silver ³⁴	1996	54/42	25.1/25.6	26.9/26.6	917/941	Dexa	2 dd 5mg	2 days	Yes, until 29 wks*

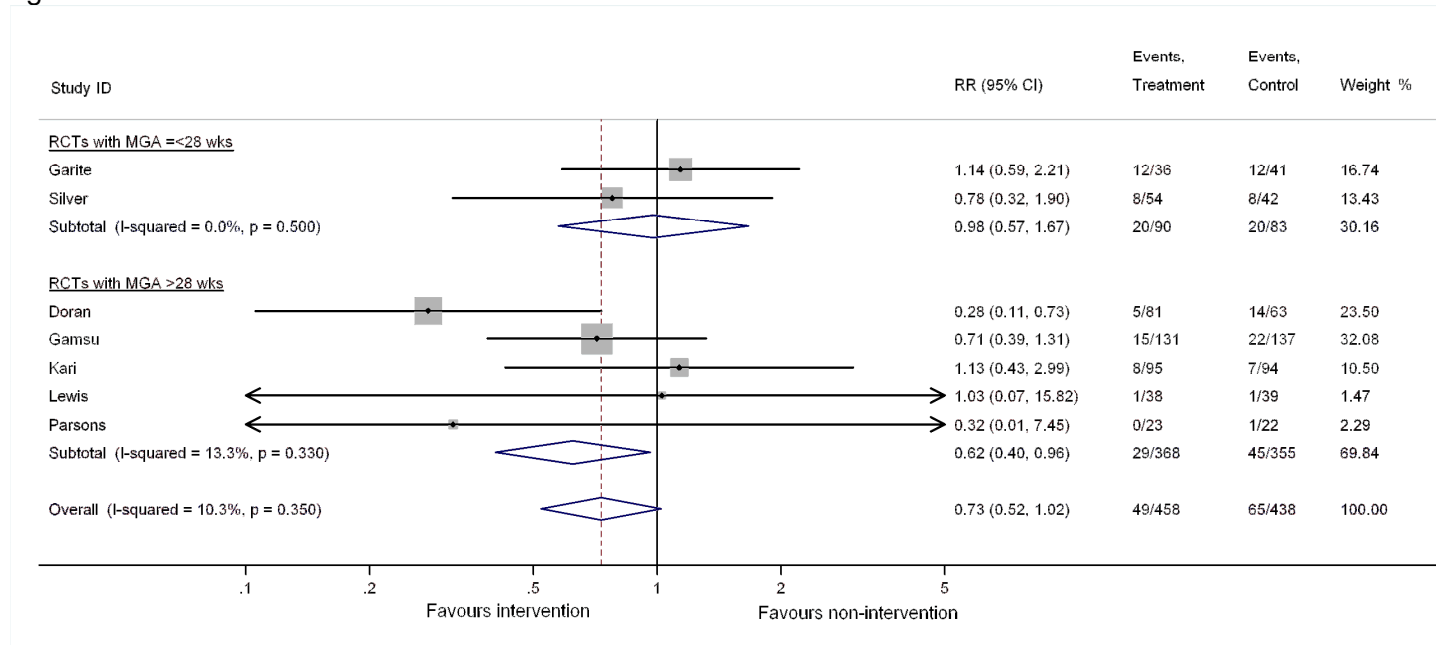
IA/NIA: interventie arm/non-interventie arm; **Zw.d.I** gemiddelde zwangerschapsduur in weken bij inclusive in trial; **Zw.d.P** gemiddelde zwangerschapsduur in weken bij partus; **Gebgew** geboortegewicht in gram; **TS** type studie medicatie; **Beta** betamethason; **Dexa** dexamethason; **DD/dd** dagelijkse dosis studiemedicatie; **TDT** totaal aantal dagen therapie; **herhaling** wekelijks herhaald schedule; **SF** surfactant; * na respectievelijk 28 and 29 wk waren deelnemers uit het studieprotocol, aanvullende behandeling met corticosteroïden indien behandelend arts dit geïndiceerd vond.

Tabel 4.1c. Methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies

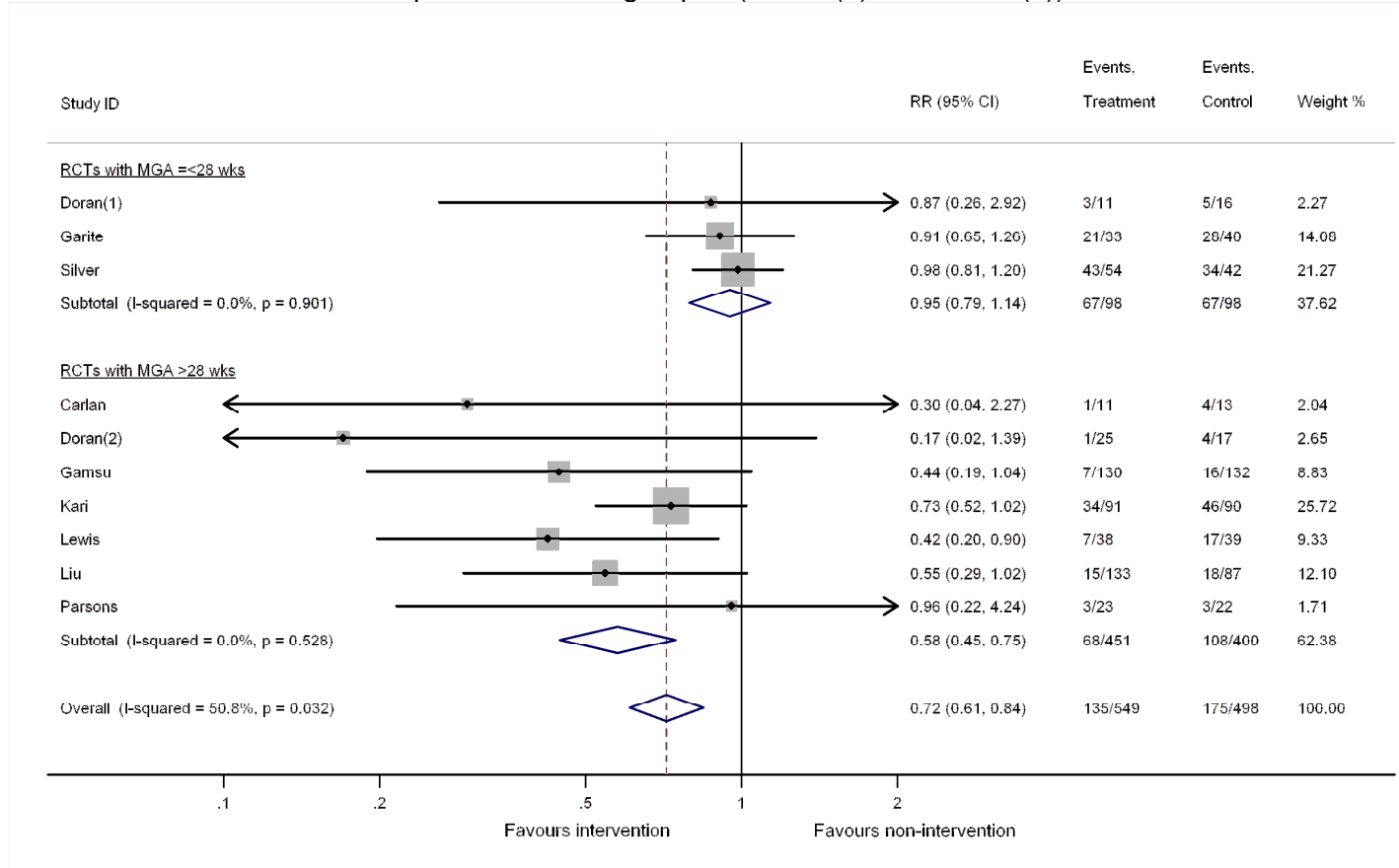
Auteur	Randomisatie	Concealment of allocation	Blinding van interventie	Follow-up rate ^a	Geblindeerde bepaling uitkomst ^b
Parsons ⁶	Ja, methode niet genoemd	onvoldoende data	Nee	100/100	Nee
Gamsu ²⁹	Ja, methode niet genoemd	onvoldoende data	Ja	100/100	onvoldoende data
Carlan ⁵	Ja, methode niet genoemd	onvoldoende data	Nee	onvoldoende data	onvoldoende data
Kari ³⁰	Ja, block randomisatie	onvoldoende data	Ja	96/94	Adequaate
Lewis ¹³	Ja, random tabel	Adequaate	Nee	98/98	onvoldoende data
Liu ³⁷	Ja, methode niet genoemd	onvoldoende data	Nee	onvoldoende data	Nee
Doran ¹⁴	Ja, methode niet genoemd	onvoldoende data	Ja	100/100	onvoldoende data
Garite ³³	Ja, tabel random sequence, in verzegelde enveloppen	Adequaate	Ja	90/98	onvoldoende data
Silver ³⁴	Ja, computer gegenereerd	Adequaate	Ja	100/100	Adequaate

^a Follow-up rate in percentage (Interventie/non-interventie) ^b Geblindeerde bepaling (assessment) van uitkomstparameters bij follow up

Figuur 4.2. Subgroep meta-analyse van de uitkomst foetale en neonatal sterfte. **RCTs** Randomized controlled trials; **MGA** Mean gestational age.



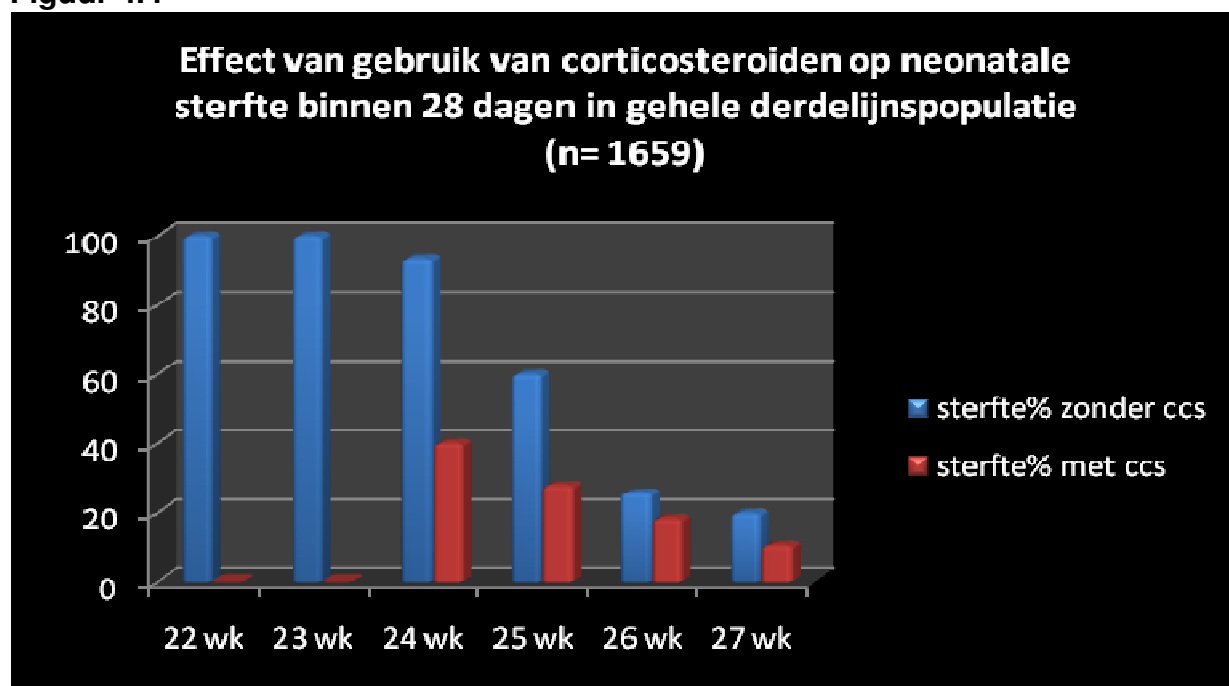
Figuur 4.3. Subgroep meta-analyse van de uitkomst respiratory distress syndrome. **RCTs** Randomized controlled trials; **MGA** Mean gestational age; Omdat Doran et al.¹⁶ respiratory distress syndrome rapporteerden in subgroepen $\leq$ and > 28 weken zwangerschapsduur zijn deze data verdeeld in de corresponderende subgroepen (Doran (1) and Doran (2))



Tabel 4.3 Overleving van levend geboren en van 0 t/m 27 dagen, gehele derdelijns populatie van 2000 t/m 2006, derdelijns populatie, zoals geregistreerd in PRN database.

Zwangerschaps- duur in weken	Voorbereid met ccs	Overleden (n)	Overleving of onbekend (n)
22	-	62	0
	+	0	0
23	-	90	0
	+	0	1
24	-	113	8
	+	2	3
25	-	118	79
	+	22	57
26	-	72	208
	+	33	147
27	-	79	319
	+	26	220

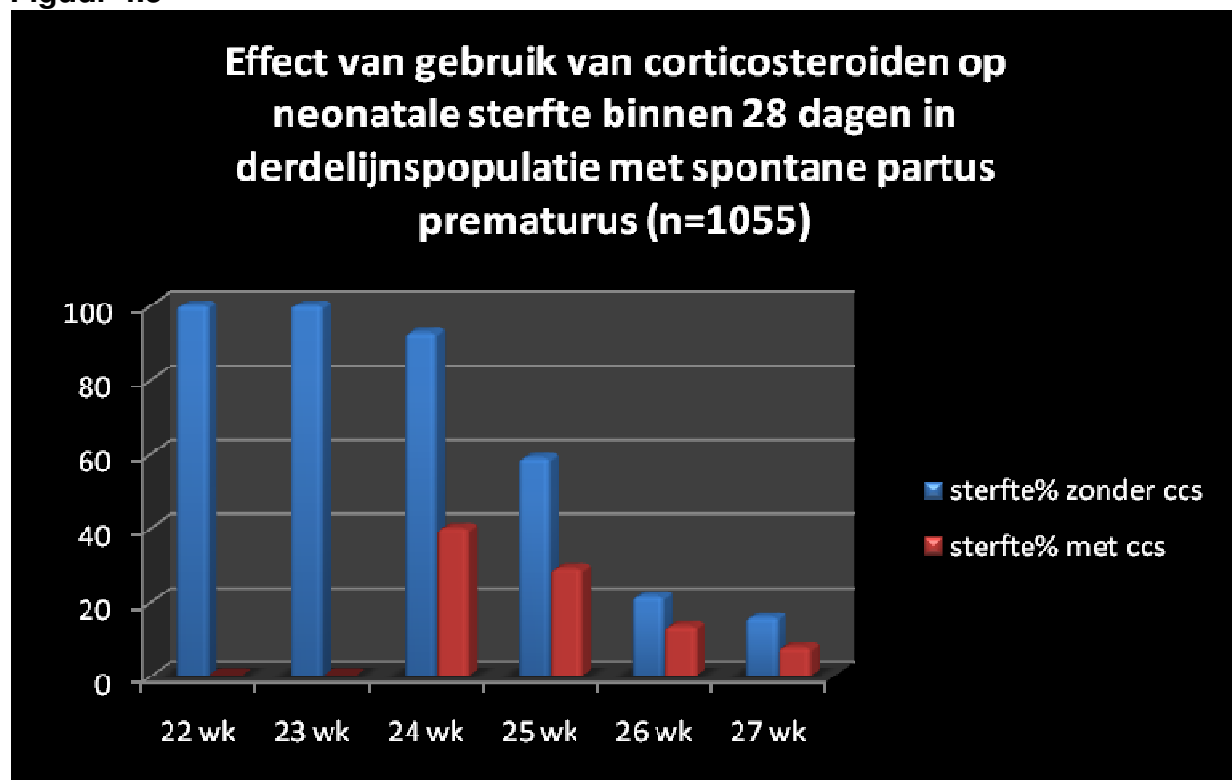
Figuur 4.4



Tabel 4.4. Overleving van levend geboren en van 0 t/m 27 dagen na een spontane vroeggeboorte (met exclusie van zwangerschapshypertensie/preeclampsie, intra-uteriene groeirestrictie en primaire sectio caesarea), derdelijns populatie, van 2000 t/m 2006 zoals geregistreerd in PRN database.

Zwangerschaps-duur in weken	Voorbereid met ccs	Overleden (n)	Overleving of onbekend (n)
22	-	7	0
	+	0	0
23	-	52	0
	+	0	0
24	-	101	8
	+	2	3
25	-	99	69
	+	21	51
26	-	42	153
	+	15	96
27	-	33	175
	+	10	118

Figuur 4.5



Literatuurlijst vraag 4.

1. 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.
2. Newnham JP, Jobe AH. Should we be prescribing repeated courses of antenatal corticosteroids? *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:157-63.
3. Miracle X, Di Renzo GC, Stark A, Fanaroff A, Carbonell-Estrany X, Saling E. Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med* 2008;36:191-6.
4. Lamont RF. Evidence-based labour ward guidelines for the diagnosis, management and treatment of spontaneous preterm labour. *J Obstet Gynaecol* 2003;23:469-78.
5. Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, et al. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:45-52.
6. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Prevent Respiratory Distress Syndrome. 2004; Available at: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT7AntenatalCorticosteroids2004.pdf>. Retrieved December 3, 2009.
7. Di Renzo GC, Roura LC. Guidelines for the management of spontaneous preterm labor. *J Perinat Med* 2006;34:359-66.
8. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Didrik SO, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 2007;35:175-86.
9. Pignotti MS, Scarselli G, Barberi I, Barni M, Bevilacqua G, Branconi F, et al. Perinatal care at an extremely low gestational age (22-25 weeks). An Italian approach: the "Carta di Firenze". *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F515-F516.
10. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 210, October 1998 (Replaces Number 147, December 1994). Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;64:334-5.
11. Thames Regional Perinatal Group. Guidelines Relating to the Birth of Extremely Immature Babies (22-26 weeks gestation). 2000; Available at: <http://www.bapm.org/media/documents/publications/immature.pdf> Retrieved December 3, 2009.
12. ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 31, October 2001. (Replaces Technical Bulletin number 206, June 1995; Committee Opinion number 172, May 1996; Committee Opinion number 187, September 1997; Committee Opinion number 198, February 1998; and Committee Opinion number 251, January 2001). *Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6:e1000097.
14. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions* Version 5.0.2. [updated September 2009] The Cochrane Library 2009; Available at: www.cochrane-handbook.org Retrieved December 3, 2009.
15. Amorim MM, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1283-8.
16. A multicenter, prospective randomized study in premature rupture of membranes (PROM). Respiratory and infection complications in the newborn. Proceedings of the 12th European Congress of Perinatal Medicine 1990;216.
17. Pattinson RC, Makin JD, Funk M, Delport SD, Macdonald AP, Norman K, et al. The use of dexamethasone in women with preterm premature rupture of membranes--a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Dexiprom Study Group. *S Afr Med J* 1999;89:865-70.
18. Fekih M, Chaieb A, Sboui H, Denguezli W, Hidar S, Khairi H. Value of prenatal corticotherapy in the prevention of hyaline membrane disease in premature infants. Randomized prospective study. *Tunis Med* 2002;80:260-5.
19. Nelson LH, Meis PJ, Hatjis CG, Ernest JM, Dillard R, Schey HM. Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, latent phase, and expectant management. *Obstet Gynecol* 1985;66:55-8.
20. Qublan HS, Malkawi HY, Hiasat MS, Hindawi IM, Al-Taani MI, Bu-Khait SA, et al. The effect of antenatal corticosteroid therapy on pregnancies complicated by premature rupture of membranes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:183-6.
21. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.

22. Taeusch HW Jr, Frigoletto F, Kitzmiller J, Avery ME, Hehre A, Fromm B, et al. Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. *Pediatrics* 1979;63:64-72.
23. Teramo K, Hallman M, Raivio KO. Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor. Controlled study on the effects of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant. *Pediatr Res* 1980;14:326-9.
24. Schutte MF, Treffers PE, Koppe JG, Breur W. The influence of betamethasone and orcioprenaline on the incidence of respiratory distress syndrome in the newborn after preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:127-31.
25. Morales WJ, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1989;73:721-6.
26. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:276-87.
27. Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol* 1977;50:186-90.
28. Carlan SJ, Parsons M, O'Brien WF, Krammer J. Pharmacologic pulmonary maturation in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:371.
29. Gamsu HR, Mullinger BM, Donnai P, Dash CH. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:401-10.
30. Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:730-6.
31. Lewis DF, Brody K, Edwards MS, Brouillette RM, Burlison S, London SN. Preterm premature ruptured membranes: a randomized trial of steroids after treatment with antibiotics. *Obstet Gynecol* 1996;88:801-5.
32. Doran TA, Swyer P, MacMurray B, Mahon W, Enhorning G, Bernstein A, et al. Results of a double-blind controlled study on the use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:313-20.
33. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, Harding JA, Nageotte MP, Towers CV, et al. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:646-51.
34. Silver RK, Vyskocil C, Solomon SL, Ragin A, Neerhof MG, Farrell EE. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivered before 30 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1996;87:683-91.
35. Parsons MT, Sobel D, Cumiskey K, Constantine L, Roitman J. Steroid, antibiotic and tocolytic vs no steroid, antibiotic and tocolytic management in patients with preterm PROM at 25-32 weeks. *Proceedings of the 8th Annual Meeting of the Society of Perinatal Obstetricians* 1988;44.
36. Salokorpi T, Sajaniemi N, Hallback H, Kari A, Rita H, von Wendt L. Randomized study of the effect of antenatal dexamethasone on growth and development of premature children at the corrected age of 2 years. *Acta Paediatr* 1997;86:294-8.
37. Liu J, Wang Q, Zhao JH, Chen YH, Qin GL. The combined antenatal corticosteroids and vitamin K therapy for preventing periventricular-intraventricular hemorrhage in premature newborns less than 35 weeks gestation. *J Trop Pediatr* 2006;52:355-9.
38. Elimian A, Garry D, Figueroa R, Spitzer A, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal betamethasone compared with dexamethasone (betacode trial): a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:26-30.
39. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003935.
40. Maher JE, Cliver SP, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. *March of Dimes Multicenter Study Group. Am J Obstet Gynecol* 1994;170:869-73.
41. Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodriguez JP, Perez CF, Serradilla VR, Jimenez JQ, et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23- to 28-week gestational age preterm infants. *Am J Perinatol* 2005;22:441-8.

42. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659-71.
43. Pesonen AK, Raikkonen K, Lano A, Peltoniemi O, Hallman M, Kari MA. Antenatal betamethasone and fetal growth in prematurely born children: implications for temperament traits at the age of 2 years. *Pediatrics* 2009;123:e31-7.
44. Mazumder P, Dutta S, Kaur J, Narang A. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2008;45:661-7.
45. Carroll MA, Vidaeff AC, Mele L, Wapner RJ, Mercer B, Peaceman AM, et al. Bone metabolism in pregnant women exposed to single compared with multiple courses of corticosteroids. *Obstet Gynecol* 2008;111:1352-8.
46. Koivisto M, Peltoniemi OM, Saarela T, Tammela O, Jouppila P, Hallman M. Blood glucose level in preterm infants after antenatal exposure to glucocorticoid. *Acta Paediatr* 2007;96:664-8.
47. Peltoniemi OM, Kari MA, Tammela O, Lehtonen L, Marttila R, Halmesmaki E, et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. *Pediatrics* 2007;119:290-8.
48. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:633-42.
49. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-9.
50. Kashanian M, Dadkhah F, Mokhtari F. Effect of intramuscular administration of dexamethasone on the duration of labor. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;102:259-62.
51. Goetzl L, Zighelboim I, Badell M, Rivers J, Mastrangelo MA, Tweardy D, et al. Maternal corticosteroids to prevent intrauterine exposure to hyperthermia and inflammation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1031-7.
52. Ozer A, Kanat-Pektas M, Ozer S, Tapisiz OL, Zulfikaroglu EE, Danisman N. The effects of betamethasone treatment on clinical and laboratory features of pregnant women with HELLP syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:65-70.
53. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynaecol* 2005;193:1591-8.

1. Bijlage bij vraag 5:

5.1 Informatiebronnen, zoekstrategie en studietoetsselectie

Een elektronische search werd verricht in MEDLINE (vanaf 1985), EMBASE (vanaf 1985), en de Cochrane Library (vanaf 1985). Voor de zoekactie naar de gevolgen van een extreem preterm sectio voor de moeder werd gebruik gemaakt van de Medical Subject Heading terms en tekstwoorden *((preterm[tiab] OR low gestational week) AND ((cesarean[tiab] OR caesarean[tiab]) AND section[tiab])) AND (women[tiab] OR maternal[tiab].)* Voor de zoekactie naar de gevolgen van een extreem preterm sectio voor de neonat werd gebruik gemaakt van de Medical Subject Heading terms en tekstwoorden *(((((extreme[tiab] OR extremely[tiab] OR very[tiab]) AND (preterm[tiab] OR premature[tiab])) OR (immature[tiab])) AND (infant[tiab] OR infants[tiab] OR birth[tiab] OR births[tiab] OR delivery[tiab] OR labour[tiab] OR labor[tiab])) OR (very low gestational age[tiab] OR immaturity[tiab] OR prematurity[tiab] OR "limit of viability" OR very low birth weight[tiab] OR extremely low birth weight[tiab])) AND (((cesarean[tiab] OR caesarean[tiab]) AND (section[tiab] OR labour[tiab] OR labor[tiab] OR delivery[tiab] OR birth[tiab])) OR (delivery mode[tiab] OR labour mode OR labor mode OR birth mode[tiab]))*

Er werd gezocht naar randomised controlled trials. In totaal zijn 6 pogingen tot klinische trials gedaan, deze zijn echter allemaal vroegtijdig afgebroken i.v.m. inclusieproblemen. De resultaten hiervan zijn samengevat in een Cochrane review. Bij gebrek aan klinische trials is de zoekactie uitgebreid met cohortstudies. Aangezien prospectieve cohortstudies ontbraken zijn vervolgens retrospectieve cohortstudies geïnccludeerd.

Er werden twee searches opgesteld voor respectievelijk "moeders" (vraag 5a) en "kinderen" (vraag 5b)(zoektermen zie elders). Deze zoekopdrachten werden in september 2009 ingevoerd in Pubmed, Cochrane en Embase. Voor vraag 5a leverde dit op: Pubmed: 765 hits, Embase 67 hits, Cochrane 9 hits. Voor vraag 5b was dit: Pubmed 993 hits, Embase 368 hits, Cochrane 14 hits. Omdat er veel overlap was in de resultaten werd in verband met tijdsduur de hits van de twee zoekopdrachten samengevoegd en ontdebeld. Hierdoor bleven 1946 hits over. Deze overgebleven titels werden vervolgens gescreend op relevantie voor zowel vraag 5a en 5b. Hierna bleven 253 abstracts over. Deze werden eveneens gescreend op relevantie voor beide vraagstellingen. Hierna bleven voor vraag 5a 8 artikelen over en voor vraag 5b 53. Voor het maternale deel (vraag 5a) werd van alle artikelen de full-text versie opgevraagd en bekeken. Handsearch leverde 1 verder artikel op. Voor de resultaten werden alle 9 artikel gebruikt. Van de artikelen voor deelvraag 5b over de neonaten waren 31 artikel full-text beschikbaar. Deze werden bekeken op relevantie en methodologische aspecten. Handsearch leverde geen verder artikel op. Uiteindelijk werden voor de resultaten 10 artikel gebruikt.

Resultaten

Tabel 5.1: studiekarakteristieken

Richtlijn Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	Opzet	Studiegroep	Setting	n	Methode studiegroep	Uitkomstmaten	Loss to follow up	Indicatie sectie
Binder 2008	Nagaan incidentie uterusruptuur bij vaginale partus na eerdere preterm SC door middel van high placed U section. Hiervoor vervolgen van 1047 vrouwen	Inclusie: '90-'07. Alle vrouwen met high placed U section bij GA 25-29 weken en opnieuw zwanger werden en vaginaal bevieren	Twee perinatologische centra in Praag	166	High placed U section	Incidentie uterusruptuur	16%	
Kwee 2007	Retrospectieve cohort studie. Doel: bepalen VBAC ratio en risico op uterusruptuur in vrouwen met eerdere preterm SC	Inclusie: vrouwen die van eerste kind met SC tussen 26-34 weken bevieren in periode '96-'99 (246 vrouwen)	Nederlands tertiair centrum	131	Laag transversaal, soms overgang naar J of inverted T; klassieke SC	Incidentie uterusruptuur	20%	Maternaal en foetaal
Hogberg 2006	Case-control studie Doel: beschrijven indicaties sectie bij prematuren, peri- en postoperatieve complicaties, perinatale uitkomsten Data retrospectief verzameld van klinische status	Inclusie: alle geboorten < 28 weken van '97-'03. Referentiegroep voor preterm sectie zijn vrouwen met een eerste electieve sectie a terme.	Zweeds Tertiair centrum	102	Transversale isthmische incisie	Minor complicaties: paralytische ileus 3-5 dagen, endometritis, UWI, oppervlakkige wond infectie oppervlakkig wond hematoom. Major complicaties: reoperatie ivm intra-abdominale bloeding, abces of geïnfecteerd hematoom; parametritis, peritonitis, pneumonie, blaasparese, urinecatheter > 5 dagen, trombose, sepsis, hysterectomie		Maternaal en foetaal
Rochelson 2005	Retrospectieve cohort studie Doel: achterhalen of risico op uterusruptuur hogen is bij VBAC na preterm SC	Inclusie: patiënten met uterusruptuur tijdens trial of labor ged. '97 en '02, SC bij GA < 36 weken Exlusie: scar dehiscences Referentiegroep: patiënten met trial of labor zonder uterusruptuur.	Singel center, Amerikaans	Studiegroep: 25 Controle-groep: 691	Low segment transverse cesarean delivery	Incidentie uterusruptuur		Maternaal en foetaal
Bethune 1997	Opzet: retrospectieve cohort studie Doel:	Inclusie: '86-'94, alle kinderen geboren met	Tertiair centrum in Melbourne	124	Klassiek, J en inverted T	Incidentie klassieke sectie, complicaties klassieke sectie		

Richtlijn Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte

	nagaan op kans op klassieke incisie verhoogd is bij lagere GA	klassieke incisie, J- of inverted T incisie.						
Evans 1992	Case-control studie Doel: maternale morbiditeit na preterm SC vergelijken met maternale morbiditeit na SC a terme	Inclusie: studiegroep SC bij < 28 weken Controlegroep werd gemacht op basis van geboortedatum	Amerikaans tertiair centrum	160	Abdominale incisie: Pfannenstiel of vertical. Uterine incisie: laag transversaal, laag vertikaal of klassiek	Major morbiditeit: endomyometritis, bloedtransfusie, pneumonie, heropname, septische thrombophlebitis in het kleine bekken, wondinfectie pyelonephritis, thromboembolie, postoperatieve bloeding, hysterectomie. Minor morbiditeit: postoperatieve UWI, ileus, wond serum spinale hoofdpijn		
Lao 1992	Case-control studie. Doel: verschil in bloedverlies na CS preterm klassiek of laag transversaal	Inclusie: 25-34 GA over een periode van 4 jaar met CS geboren. Voor elke CCS wordt een LSCS controle gekozen. Exclusie: VG met antepartum bloeding, coagulopathie, placenta praevia of chirurgische complicaties.	Canadees perinataal complex, Toronto	CCS: 31 LSCS: 31	Klassiek verticaal vs laag segment transversaal	Pre- en postoperatief Hb, geschat bloedverlies >1000 mL, bloedtransfusies		
Halperin 1988	Case-control studie Doel: maternale morbiditeit en uterus ruptuur na een preterm CS, volgens incisie methode	Inclusie: primaire CS 24-35 GA tussen 1978-1984 Exclusie: simultane sterilisatie	Canadees perinataal complex, Toronto	CCS: 163 LST: 163	Klassiek CS (hoog en laag verticaal) vs Laag segment transversaal	Post-operatieve complicaties, uitkomst volgende zwangerschap; aantal rupturen/dihiscenties en VBAC.		
Pinion 1988	Retrospectief cohort 1979-1983 Doel: Gevolgen van een preterm CS	Inclusie: GA ≤37 weken	Maternity center, Glasgow, GB	229, waarvan 75 een volgen de zw	Klassiek, inverted T en laag segmentaal (grootste deel)	Neonatale mortaliteit, uitkomst volgende zwangerschap (VBAC/CS/dihiscentie)		

Resultaten Moeders

Tabel 5.2: Uterusruptuur of dehiscentie bij volgende partus

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	N	Methode sectio	GA tijdens sectio	Uterusruptuur of dehiscentie volgende partus	LOE
Binder 2008	309, waarvan 166 TOL, succes 72,3%	High placed U section	25-29 weken	Geen uterusruptuur 0%	2b
Kwee 2007	131, waarvan 93 TOL, succes 86,0%	Laag transversaal, soms overgang naar J of inverted T; klassieke SC	26-34 weken	Een uterusruptuur 1,1% Een dehiscentie 1,1%	2b
Rochelson 2005	SC < 36 weken n= 85 SC > 36 weken n = 616 alleen TOL's geïncludeerd	Laag segment, transversaal	25- 36 weken	Preterm 11,8% A terme 2,4%	2b
Halperin 1988	Klassiek n = 163 Laag segment n = 163 alleen TOL's geïncludeerd	Klassieke SC Laag segment transversale incisie	24-35 weken	Na klassieke SC: 4 dehiscenties 5,7% Na laag segment SC: geen 0%	2b
Pinion 1988	229, waarvan 90 volgende ZW's in 75 vrouwen, hiervan 64% TOL (hiervan 67% met succes en 33% met spoedsectio)	Klassiek, inverted T en laag segmentaal (grootste deel)	< 37 weken	2 dehiscenties 2,2%	2b

Tabel 5.3: Incidentie klassieke sectio

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	N	Methode sectio	GA tijdens sectio	Incidentie klassieke sectio	LOE
Bethune 1997	124	Klassiek, J en inverted T	24 weken	24 weken 20% 30 weken 5%	2b
Lao 1992	Klassiek n = 31 Laag segment n = 31	Klassieke SC Laag segment SC	25-34 weken	Significant meer patiënten met preterm labour in groep klassieke SC: Klassieke sectio 54.8% Laag segment 29% (p = 0.05)	

Tabel 5.4: Endometritis

Studie (retrospectieve cohort studie)	n	Methode sectio	Zwangerschapsduur ttv sectio	Endometritis
Evans 1992	< 28 weken 80 A terme controle groep 80	Bij preterm veel vertikale incisies, bij a terme maar 1 geval	24 - 28 weken	Preterm 32% A terme 9% p= 0.001

Tabel 5.5: Ernstige complicaties (endomyometritis, bloedtransfusie, pneumonie, heropname, septische thrombophlebitis in het kleine bekken, wondinfectie pyelonephritis, tromboembolie, postoperatieve bloeding, hysterectomie, reoperatie ivm intra-abdominale bloeding, abces of geïnfecteerd hematoom; parametritis, peritonitis, blaasparese, urinecatheter > 5 dagen, sepsis)

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	N	Methode sectio	GA tijdens sectio	Major complicaties [†]
Hogberg 2006	102	Transversale isthmische incisie	22-28 weken	Geen in beide groepen
Evans 1992	< 28 weken 80 A terme controle groep 80	Bij preterm veel vertikale incisies, bij a terme maar 1 geval	24 - 28 weken	Een of meer: Preterm 45% A terme 14% p = 0.001
Lao 1992	Klassiek n = 31 Laag segment n = 31	Klassieke SC Laag segment SC	25-34 weken	Geen verschil tromboembolie, ileus, sepsis

Tabel 5.6: Milde complicaties (postoperatieve UWI, ileus, wond serum spinale hoofdpijn, paralytische ileus 3-5 dagen, endometritis, oppervlakkig wond hematoom).

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	N	Methode sectio	GA tijdens sectio	Minor complicaties ²
Hogberg 2006	102	Transversale isthmische incisie	22-28 weken	Preterm 7% A terme 3% p = 0.211
Evans 1992	< 28 weken 80 A terme controle groep 80	Bij preterm veel verticale incisies, bij a terme maar 1 geval	24 - 28 weken	Geen verschil
Halperin 1988	Klassiek n = 163 Laag segment n = 163 alleen TOL's geincludeerd	Klassieke SC Laag segment transversale incisie	24-35 weken	Koorts Klassiek 16% Laag segment 6% p = 0.01

Tabel 5.7: Succes Trial Of Labour

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	N	Methode sectio	GA tijdens sectio	TOL	Succes TOL
Binder 2008	309	High placed U section	25-29 weken	166/309 = 54%	72%
Kwee 2007	131	Laag transversal, soms overgang naar J of inverted T; klassieke SC	26-34 weken	93/131 = 70 %	86%

Tabel 5.8: Bloedtransfusie nodig en/of > 1000 ml bloedverlies

Studie (alle studies retrospectieve cohort studies)	N	Methode sectio	GA tijdens sectio	Bloedtransfusie
Hogberg 2006	102	Transversale isthmische incisie	22-28 weken	Bloedverlies > 1000 ml: Preterm 9% A terme 14% p = 0.215
Evans 1992	< 28 weken 80 A terme controle groep 80	Bij preterm veel vertikale incisies, bij a terme maar 1 geval	24 - 28 weken	Bloedtransfusie Preterm 11% A terme 1% p = 0.01
Lao 1992	Klassiek n = 31 Laag segment n = 31	Klassieke SC Laag segment SC	25-34 weken	Bloedverlies > 1000 ml: Klassieke SC 19.4% Laag segment SC 0% p = 0.012
Halperin 1988	Klassiek n = 163 Laag segment n = 163 alleen TOL's geincludeerd	Klassieke SC Laag segment transversale incisie	24-35 weken	Transfusie of bloedverlies > 1000 ml: Klassiek: 20% Laag segment: 17% ns

Resultaten neonaten:

Tabel 5.9: Studiekarakteristieken neonaten

Studie	Opzet	Studiegroep	Setting	N	Mee rling	Ligg ing	Bepaling GA	Duu r follo w up	Lo ss to follo w up	Stratific atie	Uitkomst- maten
Iijima 2009	Case-control, Doel: Onderzoeken voorspellers voor overlijden en neurologische beperkingen bij prematuren, waaronder SC	Inclusie: Levend geboren kinderen met GA 22-24 weken, na overleving resuscitatie in verloskamer inclusie '91-'06 Exclusie: Lethale chromosomale afwijkingen, Major congenitale anomalien	Single center met NICU faciliteit in Japan	113	ja	?	LM en vroeg echo (gekozen voor meest betrouwbaar e meting)	Min. 2 jaar		22-24 weken	Dood < 24 uur, < 7 dagen, survival tot ontslag Neurologis che beperkinge n (CP, ontwikkelin gsachterst and, doof, blind)
Malloy 2008	Retrospectieve cohort studie Doel: vergelijken neonatale mortaliteit van prematuren geboren met SC vergeleken met VP, rekening houdend met andere factoren van invloed.	Inclusie: Alle geboortes tussen 22 en 31 weken	Gebruik van Amerik aans geboort e - register van '00- '03	134 275	ja	alle		27 dag en		Per week	
Riskin 2008	Retrospectieve cohort studie Doel: relatie tussen modus partus en IVH gr. III-IV	Inclusie: '95-'04, eenling, hoofdligging, GA 24-34 weken, Exclusie: lethale congenitale malformaties, doodgeboorte en overlijden in VK, thuisgeboorten	Israelis ch geboort e register	465 8	nee	hoof d	Beste obstetrische schatting gebaseerd op: LM, obstetrische anamnese en onderzoek, echo, postnataal onderzoek			24-25 weken 26-27 weken	IVH gr. II en IV Combinati e IVH en/of mortaliteit
Wylie 2008	Retrospectieve cohort studie Doel: neonatale uitkomst vergelijken voor modus partus bij kinderen < 1500gr.	Inclusie: '04-03, eenling, levend geboren, hoofdligging, 500- 1499 gr Exclusie: nonvertex presentatie, geboren buiten ziekenhuis, doodgeboorte, structurele malformaties, chromosomale afwijkingen	Datareg ister van Washin gton state	246 6	nee	hoof d		28 dag en		< 26 weken	Overlijden binnen 28 dagen, IVH, respiratoir distress, neonatale sepsis
Hogberg 2007	Retrospectieve cohort studie Doel: relatie mortaliteit van prematuren met modus partus, maternale diagnose, en verschil in institutioneel beleid.	Inclusie: '90-02, 23+0-27+6 weken, levend geboren Exclusie: doodgeboorte (kon niet achterhaald worden uit register voor kinderen jonger dan 28 weken)	Zweeds geboort eregiste r van perinato logisch e centra	204 9	ja	alle				Per week en per regio, maar hiervoor geen OR's, alleen percent ages.	Mortaliteit binnen 27 dagen

Richtlijn Perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte

Hogberg 2006	Case-control studie Doel: beschrijven indicaties sectio bij prematuren, peri- en postoperatieve complicaties, perinatale uitkomsten Data retrospectief verzameld van klinische status	Inclusie: alle geboorten < 28 weken van '97-'03. Referentiegroep voor preterm sectio zijn vrouwen met een eerste electieve sectio a terme. Geen exclusie doodgeboorte	Zweeds Tertiair centrum	163	ja	alle				22-25 weken	Asfyxie, acidose Overleving tot ontslag
Hoekstra 2004	Retrospectieve cohort studie Doel: invloeden van overleving en lange termijn uitkomsten van prematuren achterhalen	Inclusie: '86-'00, GA 23-26 weken Exclusie: kinderen overleden in VK	Single center, Amerikaans	1036			Obstetrische bepaling met echo en bevestiging door postnataal lichamelijk onderzoek	Gedeeltelijk tot school (6 jaar)		Geen	Overleving en lange termijn ontwikkeling

Tabel 5.10 Asfyxie

Studie	N	Duur follow up	Stratificatie	Asfyxie
Hogberg 2006	136 CS 102 (75%)	Tot ontslag	22-25 weken	Geen verschil tussen SC en VP

Tabel 5.11: IVH

Studie	N	Duur follow up	Stratificatie	IVH
Bauer 2003	48 CS 21 (44%)	Tot ontslag	Survival per week, rest 23-26 weken bij elkaar	SC: 1/7 (11%) VP 2/9 (22%) (ns)
Riskin 2008	4658 CS 54.3%	Tot ontslag	24-25 weken 26-27 weken	Ernstige IVH: SC: 32.9% VP: 34.1% Dood en/of IVH SC: 56.5% VP: 61.0%

Tabel 5.12: Overleving tot ontslag

Studie	N	Duur follow up	Stratificatie	Overleving tot ontslag
Iijima 2009	113 CS 36 (32%)	Min. 2 jaar	22-24 weken	52 overleven na ontslag, hiervan 13 (25%) na SC (ns)
Hogberg 2006	136 CS 102 (75%)	Tot ontslag	22-25 weken	SC 90% VP 76% p < 0.02
Hoekstra 2004	1036 CS 564 (54%)	Max. 6 jaar	23-26 weken	Adjusted OR SC / VP 1.2 (95% BI 0.9-1.5)
Riskin 2004	2955 CS 52%	Tot ontslag	24, 25, 26 weken	Geen significant verschil, alleen grafiek
Bauer 2003	48 CS 21 (44%)	Tot ontslag	Survival per week, rest 23-26 weken bij elkaar	23: SC 0/1 (0%) VP: 2/5 (40%) (ns) 24: SC 2/10 (20%) VP 6/7 (86%) (p = 0.03) 25: SC 7/10 (70%) VP 20/25 (80%) (ns)

Referenties

Grant A, Glazener CMA. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby (Review). Cochrane Library 2009.

Literatuurlijst vraag 5a moeders

1. Binder T, Hajek Z, Zaban P, Plavka R. Conducting labor in women with previous caesarean section in a low gestational week. A prospective case-controlled study. *Gynecol.Obstet.Invest.* 2008;66(3):197-202.
2. Kwee A, Smink M, Van Der Laar R, Bruinse HW. Outcome of subsequent delivery after a previous early preterm cesarean section. *J.Matern.Fetal.Neonatal Med.* 2007 Jan;20(1):33-37.
3. Bethune M, Permezel M. The relationship between gestational age and the incidence of classical caesarean section. *Aust.N.Z.J.Obstet.Gynaecol.* 1997 May;37(2):153-155.
4. Evans LC, Combs CA. Increased maternal morbidity after cesarean delivery before 28 weeks of gestation. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 1993 Mar;40(3):227-233.
5. Lao TT, Halpern SH, Crosby ET, Huh C. Uterine incision and maternal blood loss in preterm caesarean section. *Arch.Gynecol.Obstet.* 1993;252(3):113-117.
6. Irvine DS, Haddad NG. Classical versus low-segment transverse incision for preterm caesarean section: maternal complications and outcome of subsequent pregnancies. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1989 Mar;96(3):371-372.
7. Bellee H, Link M. An advantage of isthmo-cervical longitudinal incision in cesarean section of low-birth weight infants. *Zentralbl.Gynakol.* 1988;110(24):1589-1592.
8. Halperin ME, Moore DC, Hannah WJ. Classical versus low-segment transverse incision for preterm caesarean section: maternal complications and outcome of subsequent pregnancies. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1988 Oct;95(10):990-996.
9. Na handsearch:
9. Rochelson B, Pagano M, Conetta L, et al. Previous preterm cesarean delivery: Identification of a new risk factor for uterine rupture in VBAC candidates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005 Nov;18(5):339-42

Literatuurlijst vraag 5b neonaten

1. Iijima S, Arai H, Ozawa Y, Kawase Y, Uga N. Clinical patterns in extremely preterm (22 to 24 weeks of gestation) infants in relation to survival time and prognosis. *Am.J.Perinatol.* 2009 Jun;26(6):399-406.
2. Kollee LA, Cuttini M, Delmas D, Papiernik E, den Ouden AL, Agostino R, et al. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. *BJOG* 2009 Jul 7.
3. Skupski DW, Greenough A, Donn SM, Arabin B, Bancalari E, Vladareanu R. Delivery mode for the extremely premature fetus: a statement of the prematurity working group of the World Association of Perinatal Medicine. *J.Perinat.Med.* 2009 Aug 17.
4. Vimercati A, Scioscia M, Nardelli C, Panella E, Laforgia N, Decosmo L, et al. Are active labour and mode of delivery still a challenge for extremely low birth weight infants? Experience at a tertiary care hospital. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 2009 Aug;145(2):154-157.
5. Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003. *Pediatrics* 2008 Aug;122(2):285-292.
6. Malloy MH, Doshi S. Cesarean section and the outcome of very preterm and very low-birthweight infants. *Clin.Perinatol.* 2008 Jun;35(2):421-35, viii.
7. Mukhopadhyay A, Keriakos R. Obstetric management and perinatal outcome of extreme prematurity: a retrospective study. *J.Obstet.Gynaecol.* 2008 Feb;28(2):185-188.
8. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet.Gynecol.* 2008 Jul;112(1):21-28.
9. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2008;198(6):640.e1-640.e7.
10. Hogberg U, Holmgren PA. Infant mortality of very preterm infants by mode of delivery, institutional policies and maternal diagnosis. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2007;86(6):693-700.
11. Drife J. Mode of delivery in the early preterm infant (<28 weeks). *BJOG* 2006 Dec;113 Suppl 3:81-85.
12. Hogberg U, Hakansson S, Serenius F, Holmgren PA. Extremely preterm cesarean delivery: a clinical study. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2006;85(12):1442-1447.

13. Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Hogberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004 Jul;114(1):58-64.
14. Hoekstra RE, Ferrara TB, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. Survival and long-term neurodevelopmental outcome of extremely premature infants born at 23-26 weeks' gestational age at a tertiary center. *Pediatrics* 2004 Jan;113(1 Pt 1):e1-6.
15. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG Int.J.Obstet.Gynaecol.* 2004;111(12):1365-1371.
16. Schneider H. Gentle obstetrical management for very early preterm deliveries. *Gynakol.Geburtshilfliche.Rundsch.* 2004 Jan;44(1):10-18.
17. Bauer J, Hentschel R, Zahradnik H, Karck U, Linderkamp O. Vaginal delivery and neonatal outcome in extremely-low-birth-weight infants below 26 weeks of gestational age. *Am.J.Perinatol.* 2003 May;20(4):181-188.
18. Lumley J. Method of delivery for the preterm infant. *BJOG Int.J.Obstet.Gynaecol.* 2003;110(SUPPL. 20):88-92.
19. de Leeuw JP, de Haan J, Derom R, Thiery M, Martens G, van Maele G. Mortality and early neonatal morbidity in vaginal and abdominal deliveries in breech presentation. *J.Obstet.Gynaecol.* 2002 Mar;22(2):127-139.
20. Grant A, Glazener CM. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2001;(2)(2):CD000078.
21. Holmgren PA, Hogberg U. The very preterm infant - a population-based study. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2001 Jun;80(6):525-531.
22. Bottoms SF, Paul RH, Iams JD, Mercer BM, Thom EA, Roberts JM, et al. Obstetric determinants of neonatal survival: influence of willingness to perform cesarean delivery on survival of extremely low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1997 May;176(5):960-966.
23. Feige A, Douros A. Mortality and morbidity of VLBW infants (<1500 g) in relation to presentation and delivery method. *Z.Geburtshilfe Neonatol.* 1996;200(2):50-55.
24. Kato EH, Yamada H, Matsumoto Y, Hattori S, Makinoda S, Fujimoto S. Relation between perinatal factors and outcome of very low birth weight infants. *J.Perinat.Med.* 1996;24(6):677-686.
25. Penn ZJ, Steer PJ, Grant A. A multicentre randomised controlled trial comparing elective and selective caesarean section for the delivery of the preterm breech infant. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1996 Jul;103(7):684-689.
26. Cibils LA, Karrison T, Brown L. Factors influencing neonatal outcomes in the very-low-birth-weight fetus (< 1500 grams) with a breech presentation. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 1994 Jul;171(1):35-42.
27. Ruckhaberle KE, Viehweg B, Vogtmann C, Faber R, Robel R, Forberg J. Effect of pregnancy and perinatal parameters--including mode of delivery--on survival rate of "low birth weight premature infants" (less than 1,500 g). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1991 May;51(5):345-350.
28. Malloy MH, Rhoads GG, Schramm W, Land G. Increasing cesarean section rates in very low-birth weight infants. Effect on outcome. *JAMA* 1989 Sep 15;262(11):1475-1478.
29. Pinion SB, Mowat J. Preterm caesarean section. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1988 Mar;95(3):277-280.
30. Cohen I, Altaras M, Jaffe R, Aderet NB. Perinatal factors influencing outcome of very-low-birth weight infants. *Isr.J.Med.Sci.* 1986 Jun;22(6):430-434.
31. Olshan AF, Shy KK, Luthy DA, Hickok D, Weiss NS, Daling JR. Cesarean birth and neonatal mortality in very low birth weight infants. *Obstet.Gynecol.* 1984 Aug;64(2):267-270.

Bijlage 6:

Formulier Beschrijving stand van zaken 2009

Centrum:

Datum invullen:

I. Perinataal beleid

Zwangerschaps-duur in wk +dg	Intrauteriene verwijzing	Antenale steroïden	Sectio caesarea	Neonatale behandeling
< 22 0/7e				
22 0/7e – 22 6/7e				
23 0/7e – 23 6/7e				
24 0/7e – 24 6/7e				
25 0/7e – 25 6/7e				
≥ 26 0/7e				

Ja/nee, Actief beleid, met waar nodig korte toelichting

II. Redenen om behandeling te staken bij kinderen <26 weken na opname op NICU.

Complicatie	Reden? (ja/nee)	Opmerkingen
CZS: veneus infarct		
IVH III		
hydrocephalus (> p97 Levine)		
PVL/significante flaring (MRI)		
kernicterus		
aanlegstoornissen		
Long: airleaks		
massale longbloeding		
NO behoefte		
dexamethason behoefte		
Circulatie:		
Shock		
Congenitale hartafwijkingen		
Intestinaal:		
NEC (stage III Bell)		
Andere:		

ADDENDUM 1 BIJ DE RICHTLIJN: aanbevelingen voor onderzoek.

Bij het uitvoeren van de systematische reviews bleken er kennishiaten te bestaan. Voor elke vraag hebben we derhalve aanbevelingen voor onderzoek gedaan.

Vraag 1. Cruciaal bij implementatie van de richtlijn is dat er gedegen onderzoek volgt naar de overleving en korte en lange termijn gezondheidseffecten van deze beleidswijziging voor de zeer prematuur geboren kinderen in Nederland.

Kinderen met extreme groeirestrictie vallen buiten het bestek van deze richtlijn. Hun prognose bij iatrogene extreme vroeggeboorte is aanmerkelijk slechter dan van kinderen na spontane vroeggeboorte met een normaal geboortegewicht. De problemen van neonaten met ernstige foetale groeirestrictie worden niet begrensd door zwangerschapsduur.

Aanbevelingen voor onderzoek

“De werkgroep adviseert om in 2011 een nationale follow-up studie te doen van zwangeren met dreigende vroeggeboorte vanaf 22 weken, waarbij de overlevende kinderen worden vervolgd tot tenminste het 10^e levensjaar om vast te stellen of uitkomsten uit internationale studies vergelijkbaar zijn met landelijke uitkomsten. Deze studie kan gebruik maken van de expertise opgedaan tijdens de lopende “PrePre-studie” (Prospectieve Evaluatie van het Prematuren Beleid)”.

Aanbeveling voor richtlijnontwikkeling

“De werkgroep adviseert om een multidisciplinaire richtlijn op te stellen omtrent perinataal beleid bij extreme foetale groeirestrictie. Omdat er in deze richtlijn over perinataal beleid bij extreme vroeggeboorte nog geen onderbouwde adviezen te geven zijn over extreem prematuren met foetale groeirestrictie is het wenselijk dat op korte termijn gestart wordt met het ontwikkelen van een dergelijke evidence based richtlijn”.

Vraag 2.

Aanbevelingen voor onderzoek

“Nationale follow up studie zwangeren met dreigende vroeggeboorte v.a. 22 weken, vervolg tot 10^e levensjaar kinderen om vast te stellen of uitkomsten uit internationale studies vergelijkbaar zijn met landelijke uitkomsten”. Hierbij worden de effecten van individuele prognostische factoren gewicht, ethniciteit, infectie, geslacht, eenlingzwangerschap, en voorbereid zijn met corticosteroïden in een prospectieve studie geanalyseerd”.

Concreet: Een uitbreiding van/vervolg op de reeds lopende “PrePre-study”; Prospectieve Evaluatie van het Prematuren Beleid, is daarom gewenst.

Vraag 3.

Aanbevelingen voor onderzoek

“De werkgroep is van mening dat nader onderzoek nodig is om duidelijkheid te krijgen over het risico op vroeggeboortevroeggeboorte bij symptomatische patiënten met een cervixlengte tussen 15-30 mm. Ook om te beoordelen of een fibronectinetest hierbij aanvullende waarde heeft is nader onderzoek vereist.” Om deze vragen te beantwoorden is reeds de Apostel 1 studie in voorbereiding, die binnenkort gestart wordt in alle perinatologische centra in Nederland.

Vraag 4.

Aanbevelingen voor onderzoek

“Om meer duidelijkheid te krijgen over de werkzaamheid van corticosteroïden bij extreem prematuur geboren kinderen adviseert de werkgroep een Individuele Patient Data meta-analyse. Indien een IPD meta-analyse onvoldoende duidelijkheid biedt, is er in Nederland wellicht de mogelijkheid een randomised trial te starten.”

Vraag 5.

Aanbevelingen voor onderzoek

“Een prospectief complicatieregister en een langdurige follow-up studie van moeders met een vroege sectio caesarea kunnen meer duidelijkheid verschaffen over de risico's van deze ingreep.”

ADDENDUM 2 BIJ DE RICHTLIJN: Morele en juridische overwegingen

De beslissing om pasgeborenen vanaf 24 0/7 weken zwangerschapsduur actief op te vangen waarna intensive care kan worden geboden heeft in de voorbereidende fase van deze richtlijn tot veel vragen van artsen, ouders en verpleegkundigen geleid. Een substantieel deel van de vragen had betrekking op de ethische en juridische aspecten van de richtlijn.

Gelijktijdig met publicatie van deze richtlijn verschijnt om deze reden een stuk waarin ingegaan wordt op deze aspecten, geschreven door dr. A.A.E. Verhagen, kinderarts, jurist en lid commissie ethiek van de KNMG, en Prof. dr. M. Offringa, neonatoloog, initiatiefnemer en projectleider van deze richtlijn.

De volgende conclusies werden getrokken:

- De nieuwe richtlijn roept vragen op over de morele en juridische kaders van de zorg rond extreme vroeggeboorte
- In moreel opzicht geeft de richtlijn de heersende mening van de beroepsgroep weer over de afweging van (prognostisch) gunstige en ongunstige factoren die van belang zijn bij het beleid rond extreme vroeggeboorte
- Beslissingen in de richtlijn over de opvang bij extreme vroeggeboorte zijn niet afdwingbaar door (aanstaande) ouders als het medisch team van mening is dat die beslissing tot medisch zinloos handelen leidt
- Bij beslissingen over pasgeborenen van 24 weken wordt de instemming van ouders als vereiste gezien
- Het doen van een keizersnede kan vanaf de 24^e week in een perinatologisch centrum overwogen worden maar kan als regel niet plaats vinden zonder de instemming van de patiënt
- Goed geïnformeerde ouders spelen een belangrijke rol bij besluitvorming bij extreme vroeggeboorte
- Als aan de nog ontbrekende voorwaarden is voldaan kan deze richtlijn succesvol in Nederland worden geïmplementeerd