

## Voorspellen van dreigende vroeggeboorte door middel van bepaling van foetaal fibronectine in vaginaal vocht

**Citation for published version (APA):**

Wilms, F. F., van Stralen, G., Porath, M. M., Papatsonis, D. N. M., Oei, S. G., Mol, B. W., & Scherjo, S. (2009). Voorspellen van dreigende vroeggeboorte door middel van bepaling van foetaal fibronectine in vaginaal vocht. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 153(31), 1514-1520. ???articleNumberLabel??? B398.

**Document status and date:**

Gepubliceerd: 01/08/2009

**Document Version:**

Uitgevers PDF, ook bekend als Version of Record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

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

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

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.tue.nl/taverne](http://www.tue.nl/taverne)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[openaccess@tue.nl](mailto:openaccess@tue.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## ONDERZOEK

# Voorspellen van dreigende vroeggeboorte door middel van bepaling van foetaal fibronectine in vaginaal vocht

Femke F. Wilms, Giel van Stralen, Martina M. Porath, Dimitri N.M. Papatsonis, S. Guid Oei, Ben-Willem Mol en Sicco Scherjo

- DOEL** Vaststellen van de waarde van de bepaling van foetaal fibronectine en cervixlengte om vroeggeboorte te voorspellen bij Nederlandse vrouwen die in de Nederlandse situatie doorgaans getoucheerd worden voordat verwijzing naar de 2e of 3e lijn volgt.
- OPZET** Prospectieve observationele cohortstudie.
- METHODE** Wij includeerden zwangeren met symptomen van dreigende vroeggeboorte en een amenorroeduur van 24-34 weken, namen vaginaal vocht af voor een fibronectinebepaling en bepaalden de cervixlengte. De primaire onderzoeksuitkomst was een geboorte binnen 7 dagen na inclusie. Bij de tests werden sensitiviteit, specificiteit en een 'receiver operating characteristics' (ROC)-curve berekend.
- RESULTATEN** Wij includeerden 108 patiënten. Binnen 7 dagen na inclusie bevielen 13 vrouwen (12%) spontaan. De sensitiviteit van de fibronectinebepaling was 92% en de specificiteit 60%. De positief en negatief voorspellende waarde bedroegen respectievelijk 27 en 98%. Bij de vrouwen die vóór de fibronectinetest getoucheerd waren, was de voorspellende waarde van de fibronectinetest iets minder, maar het verschil was niet significant. De cervixlengtemeting had nauwelijks voorspellende waarde; echter, bij een cervixlengte van meer dan 35 mm beviel geen van de zwangeren binnen 7 dagen.
- CONCLUSIES** Bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte sluit een negatieve fibronectine-uitslag een bevalling binnen 7 dagen vrijwel uit. De fibronectinetest blijkt dan ook bruikbaar in de Nederlandse situatie. Bij vrouwen met een cervixlengte boven de 35 mm was de kans op een premature partus binnen 7 dagen zeer klein en bij hen kan men de fibronectinebepaling achterwege laten.

Vroeggeboorte is in Nederland de belangrijkste oorzaak van neonatale sterfte en morbiditeit en komt voor bij 7% van alle zwangerschappen: 15.000 gevallen per jaar.<sup>1-3</sup> Door een kortdurende behandeling met tocolytica kan men de partus uitstellen, zodat men de zwangere glucocorticoïden kan geven om de longrijping van de foetus te bevorderen ([www.nvog.nl/files/23\\_perinato\\_centrum\(nvk\).pdf](http://www.nvog.nl/files/23_perinato_centrum(nvk).pdf)).<sup>4-8</sup>

Als er symptomen zijn van een dreigende vroeggeboorte, is het moeilijk om betrouwbaar de vrouwen te identificeren die werkelijk prematuur zullen bevallen. Ongeveer de helft van de patiënten die met tocolytica behandeld worden bevalt toch niet prematuur, ondanks de symptomen van een dreigende vroeggeboorte. Mogelijk zou een deel van deze patiënten ook zonder tocolyse niet prematuur zijn bevallen en is er sprake van overbehandeling,<sup>9</sup> waarbij de toepassing van de tocolytica en de glucocorticoïden voor moeder en kind mogelijk ernstige gevolgen heeft.<sup>10,11</sup> Daarom heeft men grote behoefte aan verbetering van de diagnostiek.

Fibronectine is een glycoproteïne dat zich bevindt in de decidua; het is in een ongestoorde zwangerschap van 22-36 weken amenorroeduur niet aantoonbaar in cervicovaginaal vocht. Bij schade aan de vliezen of de placenta vóór de geboorte zou fibronectine wel vrijkomen en aantoonbaar zijn.<sup>12,13</sup>

*Máxima Medisch Centrum, Veldhoven,  
afd. Obstetrie en Gynaecologie, Eindhoven.*

*Drs. F.F. Wilms, arts in opleiding tot gynaecoloog;*

*dr. M.M. Porath, prof.dr. S.G. Oei en*

*prof.dr. B-W. Mol (tevens: Academisch Medisch*

*Centrum/Universiteit van Amsterdam,*

*afd. Obstetrie en Gynaecologie, Amsterdam),*

*gynaecologen.*

*Leids Universitair Medisch Centrum,*

*afd. Obstetrie en Gynaecologie, Leiden.*

*Drs. G. van Stralen, arts in opleiding tot*

*gynaecoloog; dr. S. Scherjon, gynaecoloog.*

*Amphia Ziekenhuis, afd. Obstetrie en*

*Gynaecologie, Breda.*

*Dr. D.N.M. Papatsonis, gynaecoloog.*

*Contactpersoon: drs. F.F. Wilms*

*([f.wilms@mmc.nl](mailto:f.wilms@mmc.nl)).*

De klinische waarde van fibronectine is vooral dat een negatieve testuitslag aangeeft dat vroeggeboorte uitblijft. Een test op fibronectine kan gecombineerd worden met een cervixlengtemeting ([http://nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn\\_id=745](http://nvog-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?richtlijn_id=745)).<sup>14</sup> In Nederland worden beide tests niet systematisch toegepast bij de risico-inschatting voor vroeggeboorte. Een van de redenen is dat in ons zorgsysteem vrouwen met een dreigende vroeggeboorte in eerste instantie worden gezien door een eerstelijns verloskundige, waarbij vaak een vaginaal toucher wordt verricht. Dit toucher zou de betrouwbaarheid van de fibronectinebepaling kunnen beïnvloeden.<sup>15</sup>

Wij verrichtten daarom een prospectieve observationele cohortstudie met als doel om in de Nederlandse situatie de voorspellende waarde van de fibronectinetest en de cervixlengtemeting voor een premature bevalling binnen 7 dagen te onderzoeken. In het bijzonder keken we daarbij naar de mogelijke invloed van het vaginaal toucher op de betrouwbaarheid van de fibronectinetest.

## PATIËNTEN EN METHODE

De studie werd verricht in het Máxima Medisch Centrum te Veldhoven, het Bronovo Ziekenhuis te Den Haag en het Amphia Ziekenhuis te Breda. Het onderzoek was goedgekeurd door de medisch-ethische commissie van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC; METC-nummer: Po-050). Om te kunnen aantonen dat bij patiënten met een negatieve uitslag van de fibronectinetest de kans op een bevalling binnen 7 dagen tenminste minder dan 10% was en het werkelijke verwachte percentage 2, hadden wij tenminste 50 patiënten met een negatieve uitslag nodig. Bij een verwacht percentage negatieve uitslagen van 50 wilden wij 100 patiënten includeren.

In de periode 1 oktober 2005-31 december 2006 werden patiënten met een amenorroeduur van 24-34 weken, die zich presenteerden met dreigende vroeggeboorte, in de studie geïncludeerd. Dreigende vroeggeboorte werd gedefinieerd als tenminste 3 uteruscontracties per 30 min of irregulaire contracties die tot portioveranderingen leiden. Geëxcludeerd werden patiënten met een secundaire cerclage, gebroken vliezen, meer dan 3 cm ontsluiting of een eerdere behandeling voor een dreigende vroeggeboorte in de huidige graviditeit.

Bij opname werd vaginaal vocht voor een fibronectinebepaling afgenomen uit de achterste fornix met een met water bevochtigd speculum. Daarna voerden wij een vaginaal toucher uit, waarbij wij ontsluiting, positie, verslijken en consistentie van de portio, en indaling van het hoofd registreerden. Aansluitend werd de cervixlengte met transvaginale echoscopie in millimeters gemeten, waarbij de transducer in de achterste fornix tegen de

cervix gelegd werd. De obstetrische voorgeschiedenis en het begin van de klachten werden vastgelegd.

## FIBRONECTINEBEPALING

Het vaginaal vocht werd bewaard bij  $-20^{\circ}\text{C}$ , totdat met een commercieel beschikbaar immunoassay (Adeza; Sunnyvale, Calif., VS) de fibronectineconcentratie kon worden bepaald. De analyse werd, geblindeerd voor de uitkomst van de zwangerschap, verricht in het verloskundig laboratorium van het LUMC. De drempel van het immunoassay was 16 ng/ml. Een fibronectineconcentratie boven 50 ng/ml werd geïnterpreteerd als een positieve testuitslag.<sup>16</sup>

## FOLLOW-UP

Alle patiënten werden opgenomen en kregen foetale bewaking met cardiotocografie. De uitslag van de fibronectinebepaling werd pas na de bevalling bekendgemaakt. Aan de hand van het klinische oordeel van de arts werd gestart met tocolyse, waarbij nifedipine eerste keus was. Tevens kregen de patiënten een volledige kuur corticosteroiden toegediend. Indien de bevalling niet werd voortgezet, werd de medicatie afgebouwd.

## ANALYSE

De gegevens van de fibronectinebepaling en de cervixlengtemeting werden gerelateerd aan de tijd tot de bevalling, met als primaire uitkomstmaat een bevalling binnen 7 dagen na inclusie. Hiervoor werden 2-bij-2-tabellen

**TABEL 1** Uitgangskennmerken van 108 zwangeren bij wie een fibronectinebepaling van vaginaal vocht werd verricht

	studiegroep (%) (n = 108)
obstetrische voorgeschiedenis	
primigravida	38 (35,2)
nullipara	47 (43,5)
multipara	61 (56,5)
curettagte in voorgeschiedenis	20 (18,5)
abortus provocatus	8 (7,4)
spontane abortus	10 (9,3)
extra-uteriene graviditeit	2 (1,9)
partus immaturus < 24 weken	5 (4,6)
vroeggeboorte 24-33 weken	6 (5,6)
vroeggeboorte 34-37 weken	11 (10,2)
aterme partus	40 (37,0)
zwangerschapsafbreking < 24 weken	2 (1,9)
mediane amenorroeduur bij opname (uitersten)	29 weken + 3 dagen (24+2 tot en met 36+6)
vaginaal toucher voor het afnemen van een	
fibronectine-uitstrijkje	30 (27,8)
cystitis bij opname	24 (22,2)
tocolyse en betamethason	71 (65,7)

**TABEL 2** Resultaten van een fibronectinetest van vaginale vloeistof in relatie tot het optreden van een partus binnen 7 dagen

fibronectine-uitslag	partus		sensitiviteit (in %)	specificiteit (in %)	LR+ (95%-BI)	LR- (95%-BI)	a-priorikans (in %) op een partus binnen ≤ 7 dagen
	≤ 7 dagen	> 7 dagen					
<b>totale groep</b>							
	(n = 13)	(n = 88)					
positief	12	35	92	60	2,3 (1,7-3,1)	0,13 (0,02-0,85)	12,9
negatief	1	53					
<b>na vaginaal toucher</b>							
	(n = 5)	(n = 25)					
positief	4	12	80	52	1,7 (0,92-3,0)	0,38 (0,06-2,3)	16,7
negatief	1	13					
<b>zonder vaginaal toucher</b>							
	(n = 8)	(n = 63)					
positief	8	23	100	63	2,7 (1,8-3,7)	0 (0,01-1,3)	11,3
negatief	0	40					
<b>zonder tocolytica (n = 34)</b>							
	(n = 2)	(n = 30)					
positief	1	7	50	77	2,1 (0,46-9,9)	0,65 (0,16-2,6)	6,2
negatief	1	23					
<b>met tocolytica (n = 70)</b>							
	(n = 11)	(n = 58)					
positief	11	27	100	53	2,2 (1,5-2,8)	0 (0,01-1,2)	15,9
negatief	0	31					

LR+ = likelihoodratio van een positieve testuitslag; LR- = likelihoodratio van een negatieve testuitslag.

gemaakt en likelihoodratio's berekend. Voor de fibronectine-uitslag in relatie tot de tijd tot aan de bevalling werd een kaplan-meiercurve gemaakt. Voor de cervixlengtemeting werd een 'receiver operating characteristics' (ROC)-analyse verricht. Tot slot werd in een logistische-regressieanalyse geëvalueerd of het onderscheidend vermogen van fibronectine-uitslag en cervixlengte afhankelijk was van andere factoren, zoals zwangerschapsduur, meerling-zwangerschap en het gebruik van tocolyse.

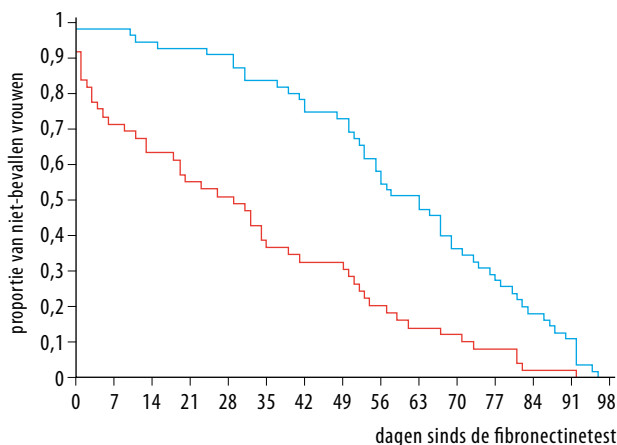
## RESULTATEN

Er werden 108 patiënten geïncludeerd. Bij 11 (10,2%) vrouwen was er een tweelingzwangerschap. De uitgangs-

kenmerken van de patiënten staan vermeld in tabel 1. Van de patiënten werden 7 voor verdere analyse geëxcludeerd, omdat hun fibronectinestatus niet bepaald was. Van de 101 geïncludeerde patiënten bevielen er 13 (12,9%) binnen 7 dagen, terwijl 45 patiënten (44,6%) uiteindelijk een partus praematurus vóór 37 weken kregen.

### FIBRONECTINE-UITSLAG

Bij de 13 patiënten die bevielen binnen 7 dagen bleek de fibronectine-uitslag bij 1 negatief. Bij de 88 patiënten die langer zwanger bleven, was de fibronectine-uitslag 53 maal negatief. De sensitiviteit voor de fibronectinetest was daarmee 92%, met een specificiteit van 60%. De likelihoodratio voor een positieve testuitslag was 2,3 (95%-BI:



**FIGUUR 1** Tijd tot de bevalling bij 101 zwangeren in relatie tot de uitslag van de fibronectinetest: (—) positieve uitslag; (—) negatieve uitslag.

1,7-3,1), met een positief voorspellende waarde van 27% voor een partus binnen 7 dagen na inclusie. Voor een negatieve testuitslag was de likelihoodratio 0,13 (95%-BI: 0,02-0,85), met een negatief voorspellende waarde van 98% voor een bevalling binnen 7 dagen (tabel 2). Het percentage vrouwen dat zwanger bleef na een positieve respectievelijk negatieve testuitslag werd in een kaplan-meiercurve uitgezet tegen de tijd van opname tot bevalling (figuur 1).

#### FIBRONECTINE: INVLOED VAN VOORAFGEGAAN VAGINAAL TOUCHER

Bij 30 patiënten (29,7%) was binnen 24 uur voorafgaand aan het afnemen van het vaginaal vocht een vaginaal toucher verricht. Uit tabel 2 kunnen voor deze subgroep een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 52% worden berekend. Voor de positieve test gold voor een partus binnen 7 dagen in de groep mét en zónder toucher een

positief voorspellende waarde van 25 respectievelijk 26%. Deze waren dus nagenoeg gelijk. De voorspellende waarde van een negatieve uitslag was 93% voor niet-bevallende binnen 7 dagen. In vergelijking met de groep waarin geen toucher verricht werd en waarin de voorspellende waarde van een negatieve test 100% was, bleek het toucher de voorspellende waarde enigermate negatief te beïnvloeden (zie tabel 2). Tabel 2 bevat ook de gegevens van de fibronectinetest gespecificeerd voor het al of niet geven van tocolyse.

#### CERVIXLENGTEMETING

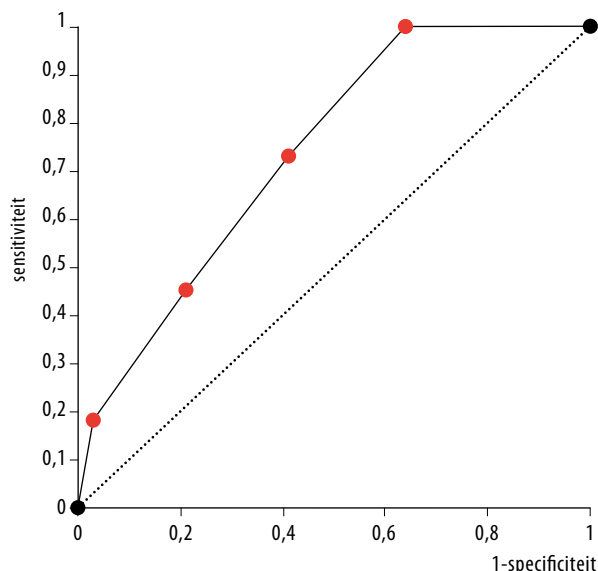
De cervixlengte werd bij 91 patiënten gemeten en varieerde van 0-51 mm, met een mediane lengte van 30 mm. De likelihoodratio voor de verschillende cervixlengtes varieerde van 7,4-0,0. De 29 patiënten (32%) met een cervixlengte boven 35 mm bevielen niet binnen 7 dagen na opname (tabel 3). Bij een afkapwaarde van 15 mm waren sensitiviteit en specificiteit voor bevalling binnen 7 dagen 45 respectievelijk 79%. In figuur 2 is de ROC-curve voor de cervixlengte uitgezet.

Bij analyse van de fibronectinebepaling in combinatie met de cervixlengte bevielen er geen vrouwen met een negatieve uitslag van de fibronectinetest en een cervixlengte boven de 15 mm binnen 7 dagen na inclusie (figuur 3). In tabel 3 is per cervixlengte het aantal positieve en negatieve fibronectinetestuitslagen aangegeven.

In de logistische-regressieanalyse, waarin de invloed van zwangerschapsduur, meerlingzwangerschap en het gebruik van tocolyse op het onderscheidend vermogen van de fibronectine-uitslag en de cervixlengte werd onderzocht, vonden wij dat alleen de fibronectine-uitslag een significante voorspeller van een bevalling binnen 7 dagen bleek (oddsratio (OR): 10; 95%-BI: 1,1-86). Geen van de andere factoren bleek een significante voorspellende variabele. De OR voor meerling was 2,4 (95%-BI: 0,31-19), voor amenorroeduur per week 1,1 (95%-BI:

**TABEL 3** Echografisch gemeten lengte van de cervix in relatie tot een partus binnen 7 dagen, gemeten bij 91 zwangeren, en de likelihoodratio (LR) per lengte-interval

cervixlengte in mm	partus ≤ 7 dagen (n = 11)			LR van de cervixlengte (95%-BI)	partus > 7 dagen (n = 80)		
	totaal	fibronectine-uitslag			totaal	fibronectine-uitslag	
		positief	negatief			positief	negatief
< 5	2	2	0	7,3 (1,1-47)	2	2	0
5-14	3	2	1	1,5 (0,50-4,32)	15	9	6
15-24	3	3	0	1,4 (0,47-3,9)	16	7	9
25-34	3	3	0	1,2 (0,43-3,5)	18	3	15
≥ 35	0	0	0	0 (0,01-1,8)	29	9	20



**FIGUUR 2** Sensitiviteit en specificiteit van echografisch gemeten cervixlengte als voorspellende variabele voor een partus binnen 7 dagen, weergegeven als 'receiver operating characteristics' (ROC)-curve. De rode punten op de curve geven van links naar rechts aan: 5, 15, 25 en 35 mm cervixlengte.

0,82-1,5), voor cervixlengte per mm 0,96 (95%-BI: 0,91-1,02) en voor gebruik van tocolyse 4,3 (95%-BI: 0,36-52)). Evenmin was er een significante interactie tussen een van deze factoren en de uitslag van de fibronectinebepaling.

## BESCHOUWING

### FIBRONECTINE-UITSLAG

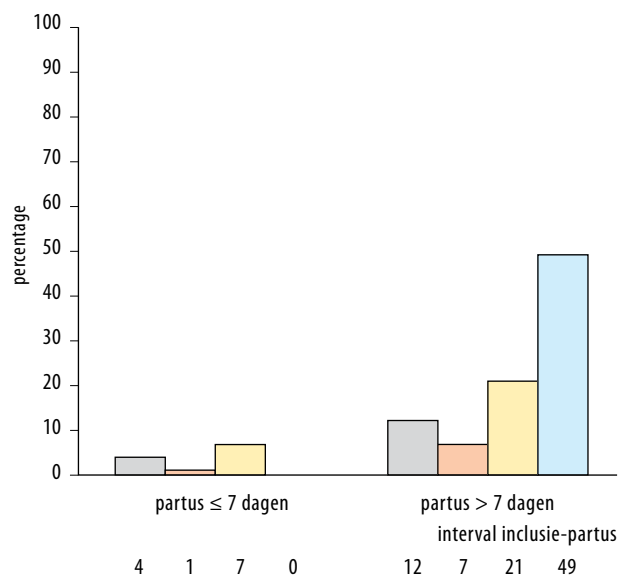
Wij bestudeerden de waarde van de fibronectinebepaling en van de cervixlengtemeting bij zwangeren met dreigende vroeggeboorte in de Nederlandse situatie, bij wie frequent een vaginaal onderzoek wordt uitgevoerd door de eerstelijns verloskundigen voordat ze naar een ziekenhuis worden verwezen. Voor een partus binnen 7 dagen na inclusie had de fibronectinebepaling een sensitiviteit van 92%, een specificiteit van 60%, een positief voorspellende waarde van 27% en een negatief voorspellende waarde van 98%.

Uit voorgaande onderzoeken is gebleken dat fibronectine bij dreigende vroeggeboorte voornamelijk klinische waarde heeft bij een negatieve uitslag. Bij patiënten met symptomen rapporteerde een in 2002 verschenen systematische review bij een positieve fibronectine-uitslag een likelihoodratio van 5,4 (95%-BI: 4,4-6,7) voor het voorspellen van vroeggeboorte binnen 7-10 dagen na de test. De corresponderende likelihoodratio voor een negatieve

fibronectine-uitslag was 0,25 (95%-BI: 0,20-0,31).<sup>17</sup> In ons onderzoek werd bij een deel van de onderzoekspopulatie, in tegenstelling tot in bovenstaande onderzoeken, een vaginaal toucher verricht vóór de afname van de fibronectinetest. Ondanks de eventuele invloed van deze factor bleek de negatief voorspellende waarde van fibronectine in ons onderzoek nagenoeg gelijk te zijn aan internationale resultaten. Bij de patiënten die vooraf getoucheerd werden, bleef de voorspellende waarde van een negatieve testuitslag goed. Het risico blijft dus gering dat deze patiënten binnen 7 dagen bevallen nadat een negatieve fibronectine-uitslag is verkregen. Daarnaast bleef het percentage vrouwen met een negatieve fibronectine-uitslag met ruim 50 voldoende hoog om de test potentieel bruikbaar te maken.

### CERVIXLENGTEMETING

Meting van de cervixlengte identificeert vrouwen die risico op een vroeggeboorte lopen.<sup>18,19</sup> Het aantal studies dat vrouwen betreft met symptomen is beperkt. Bepaling van de cervixlengte had bij ons slechts een beperkte invloed bij de voorspelling van vroeggeboorte. Mogelijk speelt een geringe reproduceerbaarheid van de cervixlengtemeting hierin een rol.<sup>20</sup> Bij vrouwen met een cer-



**FIGUUR 3** Verband tussen echografisch gemeten cervixlengte, negatieve of positieve fibronectine-uitslag en een partus al dan niet binnen 7 dagen na inclusie bij 91 zwangeren: achtereenvolgens (□) cervixlengte < 15 mm en positieve fibronectine-uitslag, (■) cervixlengte < 15 mm en negatieve fibronectine-uitslag, (□) cervixlengte ≥ 15 mm en positieve fibronectine-uitslag en (□) cervixlengte ≥ 15 mm en negatieve fibronectine-uitslag. Onder de x-as staan de absolute aantallen.

## LEERPUNTEN

- **Vroeggeboorte is de belangrijkste oorzaak van neonatale sterfte en morbiditeit. Door een korte behandeling met tocolytica kan men de partus uitstellen, zodat men glucocorticoiden kan geven aan de zwangere om de longrijping van de foetus te bevorderen. Maar hierbij is misschien sprake van overbehandeling.**
- **Een negatieve uitslag van een bepaling van foetaal fibronectine in vaginaal vocht sluit een partus binnen 7 dagen vrijwel uit. Ook in de Nederlandse situatie is de fibronectinetest bruikbaar.**
- **Zelfs bij vrouwen die een vaginaal toucher hebben ondergaan vóór de fibronectinetest blijft de negatief voorspellende waarde van de fibronectine-uitslag goed.**
- **Bij een echografisch gemeten cervixlengte boven 35 mm is de kans op een premature partus klein en kan men de fibronectinebepaling wellicht achterwege laten.**

vixlengte boven 35 mm was het risico op een bevalling binnen 7 dagen echter gering, zodat men bij hen de fibronectinetest achterwege zou kunnen laten.

#### GECOMBINEERDE METING VAN FIBRONECTINE EN CERVIXLENGTE

Uit onderzoek waarin de meting van de cervixlengte gecombineerd werd met de bepaling van fibronectine bleek dat 35% van de vrouwen met een cervixlengte onder de 25 mm en een positieve fibronectinetest beviel vóór een amenorroeduur van 32 weken.<sup>21</sup> Bij een positieve fibronectine-uitslag en een cervixlengte boven 25 mm beviel 3,9% van de vrouwen vóór 32 weken. Bij een cervixlengte onder 25 mm en een negatieve fibronectine-uitslag beviel 3,7% vóór een zwangerschapsduur van 32 weken. De toegevoegde waarde van de fibronectinetest zou beperkt zijn bij een cervixlengte onder de 15 mm.<sup>22-24</sup> In onze gecombineerde analyse bleken vrouwen met een negatieve fibronectine-uitslag en een cervixlengte boven de 15 mm niet te bevallen binnen 7 dagen na inclusie. Naar aanleiding van ons onderzoek zou, om overbehandeling met tocolytica en corticosteroïden te voorkomen, verder onderzoek verricht moeten worden naar het al dan niet toedienen van tocolyse bij een negatieve fibronectine-uitslag. Daarmee zou tevens een meerwaarde van de fibronectinetest boven het klinische oordeel van de arts of klinisch verloskundige aangetoond kunnen worden. Inmiddels is, binnen het ZonMW-programma 'Doelmatigheid', een subsidie toegekend voor zo'n landelijk cohortonderzoek, waarin zwangeren met klinische symptomen van een dreigende vroeggeboorte en een negatieve fibronectinetest gerandomiseerd worden voor het al dan niet krijgen van tocoloyse (APOSTEL I; www.studies-obsgyn.nl, ZonMW 17099.2302).

deling met tocolytica en corticosteroïden te voorkomen, verder onderzoek verricht moeten worden naar het al dan niet toedienen van tocolyse bij een negatieve fibronectine-uitslag. Daarmee zou tevens een meerwaarde van de fibronectinetest boven het klinische oordeel van de arts of klinisch verloskundige aangetoond kunnen worden. Inmiddels is, binnen het ZonMW-programma 'Doelmatigheid', een subsidie toegekend voor zo'n landelijk cohortonderzoek, waarin zwangeren met klinische symptomen van een dreigende vroeggeboorte en een negatieve fibronectinetest gerandomiseerd worden voor het al dan niet krijgen van tocoloyse (APOSTEL I; www.studies-obsgyn.nl, ZonMW 17099.2302).

#### CONCLUSIE

Uit ons onderzoek blijkt dat de bepaling van fibronectine bij patiënten met symptomen van dreigende vroeggeboorte ook in de Nederlandse situatie, waarbij frequent vaginaal onderzoek wordt uitgevoerd, een goede test is om te voorspellen of de vroeggeboorte zich inderdaad zal voordoen: bij een negatieve fibronectine-uitslag is een premature partus binnen 7 dagen onwaarschijnlijk.

G. de Groot, werkzaam aan het laboratorium Verloskunde van het Leids Universitair Medisch Centrum, verrichtte de fibronectinebepaling in vaginaal vocht; de patiënten werden geïnccludeerd door arts-assistenten en verloskundigen van het Máxima Medisch centrum, het Bronovo Ziekenhuis en het Amphia Ziekenhuis; M. Liebregts, medisch student, verzamelde gegevens.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 27 maart 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:B398

[➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

#### LITERATUUR

- 1 Landelijke Neonatale Registratie 2002. Dutch neonatal database 2002. Utrecht: Prismant; 2002.
- 2 Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101:402-12.
- 3 Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev.* 1999;53:193-218.
- 4 King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blocker for inhibiting preterm labour [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002255.
- 5 Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004452.
- 6 Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; on behalf of the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet.* 2001;357:979-88.
- 7 Kenyon S, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W; on behalf of the ORACLE Collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. *Lancet.* 2001;357:989-94.
- 8 Verwijzing naar een perinatologisch centrum. Samenwerking tweede en derde lijn. Richtlijn 23. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; 1999.

- 9 McPheeters ML, Miller WC, Hartmann KE. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1325-9.
- 10 Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126:137-45.
- 11 Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med.* 2007;357:1190-8.
- 12 Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, Levery SB, Salyan ME, et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. Unique structural requirement for the antigenic specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem.* 1988;263:3314-22.
- 13 Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991;325:669-74.
- 14 Di Renzo GC, Roura LC. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. *J Perinat Med.* 2006;34:359-66.
- 15 McKenna DS, Chung K, Iams JD. Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin. *J Reprod Med.* 1999;44:796-800.
- 16 Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, Das A, McNellis D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal fetal medicine units network. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 1):643-8.
- 17 Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ.* 2002;325:301.
- 18 Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:305-22.
- 19 Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;110:311-7.
- 20 Meijer-Hoogveen M, Stoutenbeek P, Visser GH. Dynamic cervical length changes: preliminary observations from 30-minute transvaginal ultrasound recordings. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:481-6.
- 21 Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health.* 1998;88:233-8.
- 22 Tsoi E, Akmal S, Geerts L, Jeffery B, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length and fetal fibronectin testing in threatened preterm labour. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:368-72.
- 23 Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:350-9.
- 24 Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, et al. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:138-43.