

CAT
Critically Appraised Topic

POCT en zwangerschap: Preterme bevalling

Author: Bram Ngo
Supervisor: Alex Mewis
Date: 24-04-2012

CLINICAL BOTTOM LINE

Wanneer de clinicus een vermoeden heeft van een dreigende vroeggeboorte zal dit belangrijke implicaties hebben voor de zwangere vrouw. Zo voorzien huidige protocols bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte een opname in een centrum met een goed uitgeruste neonatale eenheid. Tevens zullen corticosteroiden worden toegediend indien de bevalling binnen de 2 dagen wordt verwacht bij een zwangerschapsduur van < 34 weken. Verschillende potentiële biochemische merkers werden getest op hun vermogen om een preterme geboorte te voorspellen. Vanuit de literatuur weerhouden we twee biochemische merkers, fFN en pHIGFBP-1, die het grootste potentieel vertonen om een bijdrage te leveren in de diagnostiek en behandeling van een preterme geboorte. Toch konden we, mogelijks door het gebruik van verkeerde 'study designs', geen enkele studie terugvinden die een klinische of economische meerwaarde van deze merkers heeft kunnen aantonen.

Het grootste potentiële van deze merkers ligt in het uitsluiten van de kans op een preterme geboorte binnen de 7 dagen bij een symptomatische zwangere. Hierdoor zouden nodeloze kosten van een opname en/of behandeling kunnen vermeden worden. Voornamelijk in de grijze zone waarbij men een cervixlengte meet van 10-30 mm zou men op basis van een negatief resultaat kunnen opteren voor het niet behandelen van de preterme contracties. Een studie genaamd APOSTEL-I trial die bestudeert of dit scenario al dan niet veilig is en wel degelijk kosteneffectief is op dit ogenblik lopende. De resultaten van deze studie zou de beslissing over het al dan niet gebruiken van deze merker kunnen vereenvoudigen.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Een preterme geboorte wordt gedefinieerd als een geboorte voor 37 weken zwangerschap en is geassocieerd met verhoogde morbiditeit en mortaliteit bij de neonat.

Wanneer de clinicus een vermoeden heeft van een dreigende vroeggeboorte zal dit belangrijke implicaties hebben voor de zwangere vrouw. Zo voorzien huidige protocols bij vrouwen met een dreigende vroeggeboorte een opname in een centrum met een goed uitgeruste neonatale eenheid. Tevens zullen corticosteroiden worden toegediend indien de bevalling binnen de 2 dagen wordt verwacht bij een zwangerschapsduur van < 34 weken. Dit ten einde voldoende longrijping (alsook maturatie van andere organen) te bekomen bij de neonat. Ten laatste zal ook alles in het werk gesteld worden om de bevalling zo lang mogelijk uit te stellen. Dit houdt in dat de zwangere zoveel mogelijk bedrust zal worden voorgeschreven. Verder zal ook gebruik gemaakt worden van tocolytica, dure medicatie die de weeën moeten remmen en de bevalling moeten uitstellen.

Heden ten dage berust de diagnose van een dreigende vroeggeboorte voornamelijk op basis van klinische en biofysische gegevens. Een klinisch verdacht verhaal bestaat uit het optreden van weeën die zich regelmatig presenteren (2-3/u) en gedurende een zekere periode (> 6u) aanhouden. Als biofysische merker gebruikt men de echografische meting van de cervixlengte. Hoe korter deze is, hoe groter de kans dat de bevalling zich vroegtijdig zal voltooien. Echter is het stellen van een diagnose van een dreigende vroeggeboorte niet altijd even gemakkelijk. Slechts één op vier van de patiënten die behandeld worden voor een dreigende vroeggeboorte zal ook daadwerkelijk binnen de 48 uren bevallen. Dit houdt in dat het grootste deel van de voor preterme geboorte verdachte patiënten nodeloos wordt behandeld. Testen die de specificiteit van de diagnose van een preterme geboorte kunnen vergroten zouden een belangrijke economische impact kunnen hebben. Daarenboven zou er meer aandacht kunnen besteed worden aan die patiënten met een echt dreigende vroeggeboorte.

Verschillende potentiële biochemische merkers werden getest op hun vermogen om een preterme geboorte te voorspellen. Meerdere studies werden uitgevoerd op verschillende populaties (meerlingzwangerschap, éénlingzwangerschap, symptomatische zwangere, asymptomatisch zwangere, ...). Het doel van deze CAT is een kritische blik te werpen op deze studies, hiervan een overzicht te geven en een besluit te vormen omtrent het al dan niet gebruiken van deze biochemische merkers. Hiervoor hebben we niet enkel studies bekeken die de performantie van de testen hebben bestudeerd maar zijn we ook op

zoek gegaan naar studies die de economische impact hebben bekeken en een veiligheidsanalyse uitgevoerd hebben. Verder zullen we ook de guidelines omtrent het gebruik van deze testen bekijken ^{1,2,3,4,5}.

QUESTION(S)

- 1) Welke biochemische merkers kunnen nuttig zijn in het voorspellen van een preterm geboorte en het diagnosticeren van een PROM?
- 2) Welke van deze merkers geniet de voorkeur?
- 3) Wat is de impact (klinisch/economisch) van het al dan niet invoeren van deze testen?

SEARCH TERMS

- 1) *MeSH Database (PubMed): MeSH term: "fetal fibronectine", "premature birth", "insuline-like growth factor binding protein", "fetal membranes, premature rupture", "point of care systems", "pregnancy", "infant, newborn", "gestational age", "sensitivity and specificity", "vaginal secretion".*
- 2) *PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters: preterm + fetal fibronectine + neonatal morbidity; PROM + IGFBP*
- 3) *Pubmed (Medline; from 1966): zie MeSH terms*
- 4) *National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>): PROM, Preterm*
- 5) *UpToDate Online version 20.3 (2012): PROM, preterm*

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

1) Richtlijnen en aanbevelingen:

- 1 NGC (2008)
National Guideline Clearinghouse. Management of preterm labor. Mei 2003 (herbevestigd 2008)
- 2 NGC (2006)
National Guideline Clearinghouse. Preterm prelabour rupture of membranes. Nov 2006
- 3 NVOG (2004)
Nederlandse vereniging voor obstetrie en gynaecologie. Richtlijn drijvende vroeggeboorte. Nov 2004
- 4 KCE (2004)
Kenniscentrum. Nationale richtlijn prenatale zorg: een basis voor een klinisch pad voor de opvolging van zwangerschappen. 2004
- 5 VVOG (2001)
Vlaamse vereniging van gynaecologie. Consensus Preterme Arbeid. Mar 2001

2) Systematic Reviews and Meta-analyses

- 6 Vis J, Wilms F, Oudijk M, Bossuyt P, van der Post J, Grobman W, Mol B. Why were the results of randomized trials on the clinical utility of fetal fibronectin negative? A systematic review of their study designs. *Am J of perinatology* 2011; 28:145-150.
- 7 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; 114:631-640.
- 8 Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006843.
- 9 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.

3) Original Articles

- 10 Danti L, Prefumo F, Lojacono A, Corini S, Testori A, Frusca T. The combination of short cervical length and pHIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24:1262-6.
- 11 Riboni F, Vitulo A, Dell'Avanzo M, Plebani M, Battagliarin G, Paternoster D. Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1325-9.
- 12 Paternoster D, Riboni F, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, Surico N, Nicolini U. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic

- cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34:437–440.
- 13 Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Rutanen EM, Paavonen J. Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:901–8.
 - 14 Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 562–7.
 - 15 Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscu E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 109–116.
 - 16 Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:399-402.
 - 17 Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscu E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* 2007;64:109-16.
 - 18 Kekki M, Kurki T, Kärkkäinen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen E. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 546–551.
 - 19 Nuutila M, Hiilesmaa V, Kärkkäinen T, Ylikorkala O, Rutanen E-M. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 243–9.
 - 20 Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1894–8.
 - 21 Einberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537–543.
 - 22 Lockwood C, Senyei A, Dische R, Casal D, Shah K, Thung S, Jones L, Deligdisch L, Garite T. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669-674.
 - 23 Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, Lavery 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; 263:3314-3322.
 - 24 Rutanen E-M, Kärkkäinen T, Lundqvist C *et al.* Monoclonal antibodies to the 27–34K insulin-like growth factor binding protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152:208–15.
 - 25 Sibille Y, Lwebuga-Mukasa JS, Polomski L, Merrill WW, Ingbar DH, Gee JB: An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix. Relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amnionic membranes. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:134-140.
 - 26 Rutanen E-M, Bohn H, Seppälä M. Radioimmunoassay of placental protein 12: Levels in amniotic fluid, cord blood, and serum of healthy adults, pregnant women and patients with trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144:460–3.

4) Posters, “grey literature”, presentations

- 27 Cararach V, Palacio M, Sanchez M, Cobo T, Figueras F, Coll O. Comparison of cervical length and two biochemical markers to predict spontaneous preterm delivery in women admitted because of preterm labor before 34 weeks. *Abstract. Hospital Clínic-IDIBAPS-University of Barcelona.*

Voorspellen van een preterme geboorte

De opzet van deze cat (critically apraised topic) is het bespreken van biochemische merkers die in aanmerking komen voor het voorspellen van een preterme geboorte. Meer recent verschenen er echter steeds vaker studies die het gecombineerd gebruik van een biofysische en biochemische merker bestuderen voor het voorspellen van een preterme geboorte. Men ziet dit gecombineerd gebruik tevens verschijnen in verschillende protocollen die reeds toegepast worden in de Belgische ziekenhuizen. Het spreekt dan ook voor zich dat ook studies die het gecombineerd gebruik van biofysische en biochemische merkers bestudeerd hebben besproken worden in deze cat.

Potentiële biochemische merkers in de literatuur

Meerdere potentiële biochemische merkers zijn reeds bestudeerd met het oog op hun voorspellende waarde van een preterme geboorte. Veelal gaat het om eiwitten van de chorion/decidua zoals daar zijn foetaal fibronectine (fFN), gefosforyleerd insuline-'like' groeifactor bindend proteïn 1 (ph-IGFBP 1), interleukine-1, 6 en 8 (IL-1,6,8) en tumor necrose factor α (TNF α). Uit de talrijke studies die reeds over dit onderwerp gepubliceerd zijn weerhouden we twee biochemische merkers die het grootste potentieel vertonen om een bijdrage te leveren in de diagnostiek en behandeling van een preterme geboorte. Meer bepaald zijn het fFN en ph-IGFBP dewelke we in deze cat zullen bespreken.

Foetaal fibronectine fFN is een glycoproteïne dat teruggevonden kan worden in het amnionvocht, het placentale weefsel en de extracellulaire substantie van de decidua basalis. Men gaat ervan uit dat dit glycoproteïne vrijgezet wordt door mechanische of inflammatoir gemediëerde schade ter hoogte van de membranen of placenta voor de geboorte²⁵. Het eiwit kan gedetecteerd worden dankzij de ontwikkeling van het monoklonale FDC6 antilichaam²³. Ter hoogte van de decidua basalis werkt fFN als een soort lijm en zou een rol spelen bij de implantatie en placentale-uteriene hechting gedurende de zwangerschap²¹. Tijdens de vroege zwangerschap en at term kan men fFN in cervicovaginale secreties meten. Onder normale omstandigheden is dit glycoproteïne tussen 20 en 37 weken zwangerschap echter niet detecteerbaar. De hypothese dat vroegtijdige contracties het vrijmaken van fFN in cervicovaginale secreties kan veroorzaken en op die manier een preterme geboorte voorspellen werd reeds in een zeer groot aantal verschillende studies aangetoond. De techniek waarmee fFN in een cervicovaginaal secreet wordt gedetecteerd is een op een monoklonaal antilichaam gebaseerde immunoassay. Meer specifiek maken de testen die op de markt verkrijgbaar zijn gebruik van vaste-fase immunochromatografie. Deze assay's bestaan onder twee vormen. Enerzijds zijn er de strips die men in een buffer dient te steken waarin de wisser met het cervicovaginaal secreet werd geschud. Wanneer er een testlijntje aankleurt samen met het controlelijntje is de test positief. Dit komt overeen met een concentratie $> 0.050 \mu\text{g/mL}$. Anderzijds bestaan er ook testcassettes. Bij deze test dient een hoeveelheid volume van de buffer waarin de wisser met cervicovaginaal secreet werd uitgeschud in een applicatiewel worden aangebracht. Hierna wordt de intensiteit van de testlijn afgelezen en zal men zowel een kwalitatief als kwantitatief antwoord verkrijgen. Gezien het hier eigenlijk over een identieke techniek gaat wordt ook hier de cut-off op $> 0.050 \mu\text{g/mL}$ gezet om een resultaat als positief (kwalitatief) te beschouwen. Deze cut-off waarden zijn gebaseerd op een artikel gepubliceerd door Lockwood et al.²². Deze onderzoekers stelden immers vast dat fFN in een cervicovaginaal staal wel bij een concentratie van $> 0.050 \mu\text{g/mL}$ voorkwam bij zwangeren die at term bevielen maar dat dit enkel het geval was wanneer men een cervicovaginaal staal afnam < 22 weken of > 37 weken zwangerschap (fig 1.).

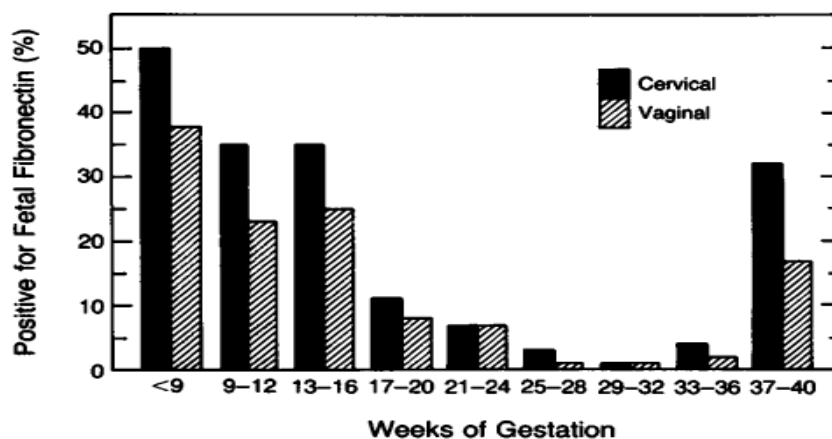


Fig 1. Percentage positieve stalen bij patiënten met een ongecompliceerde zwangerschap die at term bevielen²².

Gefosforyleerd insuline-'like' groeifactor bindend proteïne-1 IGFBP is een belangrijk proteïne dat men in de decidua bij de mens kan terugvinden en dat voornamelijk in het amnionvocht hoge concentraties kan bereiken ²⁶. IGFBP's spelen vermoedelijk een rol in de foetale en placentale groei via modulatie van de receptor-gemedieerde cellulaire activiteit van insuline-'like' groeifactoren ¹⁹. Men heeft aangetoond dat men op basis van de graad van fosforylatie van dit proteïne een onderscheid kan maken tussen enerzijds IGFBP-1 afkomstig van de decidua en anderzijds IGFBP-1 afkomstig uit het amnionvocht. In het amnionvocht worden immers geen hoog gefosforyleerde vormen van IGFBP-1 teruggevonden ²⁰. Specifieke antilichamen zijn ontworpen om de verschillende isovormen aan te tonen ²⁴. In 1999 toonden Nuutila et al. ¹⁹ in hun studie de associatie tussen de concentratie van pIGFBP-1 in cervicovaginaal vocht en cervicale rijpheid aan. Net zoals voor fFN vermoedde men dat pIGFBP-1 wordt vrijgezet door mechanische of inflammatoir gemedieerde schade ter hoogte van de membranen of placenta. De techniek waarmee pIGFBP-1 gedetecteerd kan worden in een cervicovaginaal secreet wordt is net als bij het fFN een op een monokonaal antilichaam gebaseerde immunoassay. De optimale cut-off waarde voor het positief beschouwen van deze test werd bepaald in een studie van Kekki et al. en bedraagt 10 µg/L ¹⁸.

Studies betreffende performantiekenarakteristieken van fFN en pIGFBP-1

Gezien de grote hoeveelheid aan studies die reeds over deze merkers zijn gepubliceerd is het belangrijk om een selectie te maken van de meest relevante artikels. De meest relevante informatie zal men, gezien de grote hoeveelheid aan studies, dan ook in systematic reviews terugvinden. Enerzijds zijn meta-analysen van een grote hoeveelheid studies zeer interessant wanneer men een idee wil krijgen over de theoretische meerwaarde van het gebruik van deze merkers. Om te weten of deze resultaten zich ook vertalen in een meerwaarde in een klinische setting dient men dit te evalueren in gerandomiseerde klinische trials (RCT's). Vaak zullen bij deze RCT's ook economische parameters als outcome worden bestudeerd waardoor men deze ook als 'health technology assessments' (HTA's) mag beschouwen. Een belangrijk aandachtspunt dewelke men in het achterhoofd dient te houden bij het interpreteren van resultaten van studies betreffende deze merkers is dat de performantie van deze merkers sterk verschilt van populatie tot populatie (meerlingen of éénlingen, asymptomatisch of symptomatisch, < 34/37 weken zwangerschap, ...). De predictieve waarde van één studie kan immers sterk verschillen met die van een andere indien beide studies een andere populatie als studiegroep bestudeerden.

fFN

De studie naar de voorspellende waarde van fFN voor preterme geboorte heeft reeds een lange weg afgelegd. Het startschot werd gegeven met het eerste artikel waarin men beschrijft hoe men de aanwezigheid van fFN in een cervicovaginaal secreet met monoklonale antistoffen kan aantonen ²³. Een tweede belangrijke stap werd gezet door het artikel van Lockwood et al. ²² waarin voor het eerst de hypothese van fFN als predictor van een preterme geboorte werd onderzocht. Uiteindelijk heeft dit geresulteerd in talrijke studies die ook het al dan niet aanwezige klinische nut van deze merker probeerden aan te tonen. Overigens worden er heden ten dage nog steeds grootschalige klinische studies betreffende het gebruik van deze merker uitgevoerd. Dit getuigt enerzijds van het geloof dat deze merker een meerwaarde zou kunnen betekenen in de diagnostiek van preterme geboorten. Anderzijds wijst dit ook op het feit dat er nog geen consensus over het gebruik van deze merker bestaat. We beginnen met een korte beschrijving van het eerste artikel dat een verband tussen fFN en preterme bevalling aantoonde. Daarna volgt een beschrijving van de meest relevante artikels die recent verschenen over deze merker.

Het waren Lockwood et al. ²² die voor het eerst de hypothese van fFN als predictor van een preterme geboorte onderzochten. De studiegroep bestond uit 182 patiënten die ofwel symptomen van preterme arbeid vertoonden ofwel een diagnose van 'premature rupture of outer membranes' (PROM) hadden gekregen. fFN concentraties werden gemeten in cervicovaginale secreties, amnionvocht, neonataal urine en maternel plasma. Tevens werd fFN immunohistochemisch opgespoord in de placenta en de membranen om de herkomst van het gedetecteerde fFN te bepalen. De onderzoekers stelden vast dat er een significant verschil bestond tussen diegenen die positief testten voor fFN tov diegenen die negatief testten wat betreft de kans op een preterme bevalling bij symptomatische zwangeren (tabel 1). De auteurs besluiten dat het vrijkomen van fFN bij zwangeren tijdens de tweede en derde trimester van de zwangerschap gebruikt kan worden om een onderscheid te maken tussen symptomatische patiënten die preterm zullen bevallen en diegenen die at term bevallen. Echter vermelden de auteurs ook meteen in hun besluit het volgende: het enkel identificeren van de risicopatiënten betekent niet noodzakelijk een verbeterde klinische 'outcome'.

De studie van Honest et al. ⁹ is één van de meest geciteerde studies wanneer men het over de performantie van fFN voor de predictie van een preterme geboorte heeft. Het objectief van de studie was de accuraatheid te bepalen waarmee de cervicovaginale fFN test een spontane preterme geboorte kan voorspellen bij vrouwen met en zonder symptomen van preterme arbeid. Als eindpunt werden spontane preterme geboorte < 34 weken, spontane preterme geboorte < 37 weken en

VARIABLE	POSITIVE FOR FETAL FIBRONECTIN		NEGATIVE FOR FETAL FIBRONECTIN		P VALUE†
	PRETERM DELIVERY (N = 49)	DELIVERY AT TERM (N = 10)	PRETERM DELIVERY (N = 11)	DELIVERY AT TERM (N = 47)	
Gestational age at sampling (wk)	29.9±4.0	30.8±3.7	29.5±3.3	31.7±3.1	0.05
Gestational age at delivery (wk)	31.3±4.2	38.4±1.1	32.7±3.1	38.7±1.4	0.0001
Days between sampling and delivery	11±17	54±30	23±26	49±24	0.0001
Birth weight (g)	1980±795	3266±610	2195±872	3220±554	0.0001
Cervical dilatation on admission (cm)	2.6±1.9	1.4±1.1	1.3±1.3	0.9±0.9	0.001
Uterine contractions/hr on admission	10.2±9.8	4.4±5.8	9.2±9.7	7.6±12.3	NS

Tabel 1. Zwangerschapsuitkomsten bij patiënten met preterme contracties volgens fFN status ²².

spontane preterme geboorte binnen de 7-10 dagen (deze laatste enkel bij symptomatische zwangeren) genomen. Deze systematische review verzamelde resultaten van 68 studies met een totaal van 26876 zwangeren. Een overzicht van de resultaten ziet men in tabel 2. De auteurs trekken twee belangrijke conclusies uit hun resultaten. Enerzijds presteert de test het best in een situatie waarbij men een bevalling binnen de 7 dagen bij symptomatische vrouwen probeert de voorspellen. Anderzijds berekende ze ook, als voorbeeld van het mogelijke klinische nut van deze merker, dat de 'number needed to treat' (NNT) om 1 geval van respiratoir distress syndroom

Population/ birth outcome (No of studies)	Weighted pretest probability Median (%)	Summary likelihood ratios (95% CI)		Post-test probabilities (95% CI)	
		Negative test result	Positive test result	Negative test result	Positive test result
Asymptomatic					
<34 weeks (n=12)	4.2	0.78 (0.72 to 0.84)	4.01 (2.93 to 5.49)	3.0 (2.8 to 3.2)	13.7 (10.4 to 17.8)
<37 weeks (n=23)	12.2	0.52 (0.44 to 0.62)	2.94 (2.47 to 3.50)	6.7 (5.8 to 7.9)	29.0 (25.6 to 32.7)
Symptomatic					
7-10 days (n=14)	3.0	0.25 (0.20 to 0.31)	5.42 (4.36 to 6.74)	0.8 (0.6 to 0.9)	14.4 (11.9 to 17.2)
<34 weeks (n=8)	15.7	0.32 (0.16 to 0.66)	3.64 (2.32 to 5.73)	5.6 (2.9 to 10.9)	40.4 (30.2 to 51.6)
<37 weeks (n=27)	21.2	0.48 (0.41 to 0.56)	3.27 (2.74 to 3.92)	11.4 (9.9 to 13.1)	46.8 (42.4 to 51.3)

Tabel 2. Gepoolde LR voor cervicovaginale fFN bij asymptomatische en symptomatische zwangere ⁹.

(RDS) bij de neonat te voorkomen met behulp van toediening van corticosteroiden gereduceerd kan worden van 109 naar 17 bij gebruik van fFN als merker. Men baseert zich hiervoor op een pre-test probabilliteit voor een preterme geboorte bij een symptomatische zwangere op 31 weken van 4.5% en een risico op RDS bij een geboorte op 31 weken van 0.53.

Een tweede, meer recente review van Sanchez-Ramos et al verscheen in 2009 ⁷. Aangezien vorige studies reeds aantoonde dat de performantie van deze test het hoogst was voor het voorspellen van een preterme geboorte binnen de 7 dagen bij symptomatische patiënten voor 37 weken zwangerschap beperkte Sanchez-Ramos et al. zich dan ook enkel tot deze groep van patiënten. Er werden resultaten van 32 studies verzameld met een totaal van 5355 zwangeren. De resultaten van deze studie kan je samengevat terugvinden in tabel 3.

	Sensitivity	Specificity	DOR	LR+	LR-
All studies	0.76 (0.69–0.82)	0.82 (0.79–0.84)	14.4 (9.7–21.3)	4.20 (3.5–5.0)	0.29 (0.22–0.38)
Method of testing					
ELISA	0.73 (0.63–0.82)	0.82 (0.77–0.85)	12.0 (6.9–21.0)	4.0 (3.0–5.2)	0.33 (0.23–0.47)
TLiQ	0.74 (0.63–0.82)	0.82 (0.79–0.85)	12.8 (6.9–23.5)	4.1 (3.2–5.3)	0.32 (0.22–0.48)
Membraneimmune-assay	0.86 (0.63–0.82)	0.82 (0.79–0.85)	28.3 (6.9–23.5)	4.8 (3.2–5.3)	0.17 (0.22–0.47)
Publication year					
Before 2002	0.83 (0.72–0.90)	0.84 (0.80–0.87)	24.8 (13.6–45.3)	5.13 (4.1–6.5)	0.21 (0.13–0.34)
After 2002	0.70 (0.60–0.78)	0.80 (0.76–0.83)	9.0 (5.7–14.3)	3.45 (2.78–4.28)	0.38 (0.29–0.51)
Methodological quality*					
High-quality	0.77 (0.68–0.83)	0.78 (0.71–0.84)	11.6 (5.6–24.5)	3.49 (2.47–4.91)	0.3 (0.19–0.47)
Low-quality	0.76 (0.68–0.83)	0.83 (0.80–0.86)	15.9 (10.2–25.0)	4.52 (3.74–5.45)	0.28 (0.21–0.39)

Tabel 3. Diagnostische accuraatheid van fFN voor de voorspelling van preterme geboorte binnen 7 dagen na de test bij verschillende subgroepen ⁷.

De performantie van fFN als diagnostische merker voor het voorspellen van een preterme geboorte ligt in deze studie lager (LR+ 4.20 tov 5.42 en een LR- 0.29 tov 0.25). Daarenboven wijzen ze ook op enkele tekortkomingen omtrent de studie van Honest et al. Zo vermelden ze duplicatie van data, inclusie van asymptomatische patiënten en abstractie fouten als reden voor inaccuraatte schatting van de performantiekarakteristieken. Voor de patiënten die in deze meta-analyse werden geïnccludeerd bedroeg de totale pretest probabieliteit voor een preterme geboorte 7.7%. Gebaseerd op een positief of negatief resultaat voor fFN bedraagt de posttest probabieliteit volgens deze studie 2.4% voor een negatief resultaat en 25.9% voor een positief resultaat. De auteurs besluiten dat een cervicovaginale fFN test slechts over een beperkte accuraatheid beschikt voor het voorspellen van een preterme geboorte binnen de 7 dagen na de test bij symptomatische, zwangere vrouwen.

Ondanks meerdere uitgebreide systematische reviews en meta-analysen voor het gebruik van fFN als merker voor preterme geboorte bestaat er geen consensus over de accuraatheid van deze test. Mede oorzaak hiervan is de heterogeniteit die men kan waarnemen wanneer men naar de Forest plots van deze studies kijkt. Hoewel meta-regressie analyse door beide bovenvermelde studies werd uitgevoerd kan men geen duidelijke oorzaak aantonen voor deze heterogeniteit. Om deze heterogeniteit te beperken en het nut van deze merker in een klinische setting te beoordelen werden gerandomiseerde klinische trials (RCT's) uitgevoerd. In een Cochrane Review van Berghella et al. werden deze RCT's geëvalueerd ⁸. Bij hun zoektocht naar RCT's hielden ze uiteindelijk 5 studies over waarbij in totaal 235 zwangeren gerandomiseerd werden in de arm waarbij de onderzoeker het resultaat van de test kende en 249 zwangeren in de arm waarbij de onderzoeker het resultaat van de test niet kende. Deze twee groepen werden dan vergeleken op een aantal 'outcomes' waarbij de primaire 'outcome' gedefinieerd werd als een preterme geboorte (<37 weken zwangerschap). Tevens werden een heel aantal secundaire 'outcomes' vergeleken gaande van een geboortegewicht < 2500 gram over gebruik van tocolytica en steroïden tot het aantal dagen op neonatale intensieve zorgen. Gezien er enkel een significant verschil tussen de twee groepen kon worden waargenomen voor de primaire 'outcome' (nl. 15.6% met kennis vs 28.6% zonder kennis van de fFN test) besluiten Berghella et al. dat er onvoldoende evidentie aanwezig is om het gebruik van deze merker aan te bevelen. Immers konden de onderzoekers geen verschil waarnemen tussen beiden groepen op vlak van geboorte < 34, 32 of 28 weken zwangerschap, perinatale sterfte, ziekenhuisopnames, gebruik van tocolytica en foetale rijpheid van de longen.

Een laatste interessant artikel dat we vermelden betreffende deze merker is een artikel dat gepubliceerd werd door Vis et al. in 2011 ⁶. Hierin gaan de auteurs op zoek naar het antwoord op de vraag waarom gerandomiseerde studies het klinisch nut van fFN niet kunnen aantonen ondanks de aanwezigheid van het theoretisch potentieel van deze merkers zoals aangetoond door verscheidene studies. Om hierop een antwoord te vinden maakten ze een 'systematic review' over deze gerandomiseerde studies waarbij de focus lag op de 'study designs' van de onderzochte RCT's. Deze RCT's zijn immers gevoelig voor verschillende soorten bias. Voornamelijk de relatie tussen de test en de daaropvolgende behandeling kunnen de effecten van de test zelf doen vervagen. Zo zal men onmogelijk een verschil in effect kunnen waarnemen indien de clinicus zijn behandeling niet laat afhangen van het testresultaat. Anderzijds zal dit ook het geval zijn indien de behandeling zelf niet effectief is. Om de gevoeligheid aan bias van de verschillende RCT's te beoordelen werden vijf criteria nagekeken (tabel 4).

Criteria	Explanation
Randomization of discordant test results (discordancy design) ^{14,17,18}	Randomization of the therapy decision if the test result indicates a different treatment than standard care
Fixed management protocol based on test result ^{14,17,18}	Therapy decisions strictly based on the test result
Description of interventions in relation to the test result ¹⁵⁻¹⁷	Details of which patients got what treatment in relation to their test result, or description of cases when protocol was not followed
Evaluation of learning curve	Evaluation for temporal change in treatment decisions
Sample size calculations in agreement with the prevalence of the test results	Power calculation takes into account that the test may affect the primary outcome only of the subgroup of patients with shifted risk assessments due to that test

Tabel 4. Checklist methodologie ⁶.

Van de vier RCT's die in aanmerking kwamen voor onderzoek kon geen enkele studie een voordeel van het gebruik van fFN aantonen. Echter voldeed geen enkele van de studies aan > 2 criteria die de de onderzoekers vooropstelde. Vis et al. besluiten dan ook dat hoewel het klinisch nut van het gebruik van fFN tot op heden nog niet kon worden aangetoond, dit mogelijks het gevolg is van slechte studie methodologie. Door de auteurs werd dan ook een studie opgezet die volgens hen wel de correcte methodologie gebruikt om het mogelijke nut van fFN aan te tonen. Deze studie (APOSTEL-I trial) is op dit moment nog lopende.

PhIGFBP-1

PhIGFBP-1 is een biochemische merker met een minder lange geschiedenis dan fFN. Pas in 1999 werd voor het eerst een associatie onderzocht tussen het eiwit en de cervicale rijpheid bij zwangeren. In 2001 volgde dan de eerste echte studie die onderzoek deed naar de voorspellende waarde van phIGFBP-1 voor een preterme geboorte. De auteurs drukken hun resultaten uit in odds ratios (tabel 5) en besluiten dat phIGFBP-1 een bijkomende factor is dewelke onafhankelijk het risico op preterme bevalling kan voorspellen bij symptomatische zwangeren ¹⁸. In hun besluit verwijzen

Variable	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	p
Age ≥ 35 years	2.1 (0.4–9.7)	39 (1.1–1340)	0.04
Nulliparity	2.1 (0.5–8.3)	0.3 (0.0–4.8)	0.4
phIGFBP-1 ≥ 10µg/L	10 (2.2–47)	24 (1.2–487)	0.04
Infection	26 (3.9–167)	5.4 (0.3–111)	0.3
Admission	1.8 (0.4–8.4)	34 (1.1–1067)	0.04
Twins	13 (1.1–161)	24 (1.0–52689)	0.05
Previous preterm delivery	1.4 (0.1–14)	0.9 (0.0–162)	1.0

Tabel 5. Risicofactoren voor een preterme bevalling ¹⁸.

de auteurs tevens naar fFN en vermelden ze mogelijke oorzaken voor de soms lage predictieve waarden die in bepaalde studies worden waargenomen voor deze merker. Zo merken ze immers op dat in zaadvocht relevante concentraties van fFN aanwezig zijn die een test vals positief kunnen maken gezien 93% van alle zwangeren seksuele betrekkingen heeft gedurende de zwangerschap. Gezien phIGFBP-1 slechts in zeer lage concentraties in het zaadvocht aanwezig is zouden seksuele betrekkingen geen invloed hebben bij deze bepaling.

Recent zijn een aantal studies verschenen die de predictieve waarde van deze merker koppelen aan een meting van de cervixlengte met behulp van een transvaginale echografie ^{10,12-15}. Deze studies tonen aan dat zowel de cervixlengte als de bepaling van phIGFBP-1 onafhankelijke variabelen zijn die samen gebruikt kunnen worden om een preterme bevalling te voorspellen. Naarmate de cervixlengte afneemt zal de positief predictieve waarde (PPW) van een positieve phIGFBP-1 test toenemen. Omgekeerd zal een stijgende cervixlengte de negatief predictieve waarde van een negatieve phIGFBP-1 test doen stijgen. Danti et al. ¹⁰ geven hiervan een mooi overzicht in hun artikel waarin ze verschillende PPW en NPW van phIGFBP-1 berekenen naargelang de cervixlengte (tabel 6). De auteurs besluiten dat een meting van de cervixlengte in combinatie met een phIGFBP-1 bepaling het aantal vals positieve diagnoses kan verlagen. Echter beschrijven ze ook zeer accuraat de tekortkomingen van hun studie. Enerzijds was hun studiepopulatie, door een

	Cervical length ≤ 30 mm	Cervical length 20–30 mm	Cervical length < 20 mm
Delivery within 7 days (<i>n</i>)	4/60	1/41	3/19
Positive phIGFBP-1/delivery within 7 days (<i>n</i>)	2/4	1/1	1/3
phIGFBP-1 LR+	1.65 (0.57–4.74)	3.64 (2.20–6.01)	0.89 (0.16–4.97)
phIGFBP-1 LR–	0.72 (0.27–1.94)	0	1.07 (0.44–2.59)
Sensitivity	50% (7–93%)	100% (2–100%)	33% (1–91%)
Specificity	70% (56–81%)	73% (56–85%)	63% (35–85%)
Positive predictive value	11% (1–33%)	8% (0–38%)	14% (0–58%)
Negative predictive value	95% (83–99%)	100% (91–100%)	83% (52–98%)

Tabel 6. Voorspellende waarden van phIGFBP-1 voor een bevalling < 7 d bij 60 symptomatische vrouwen met een cervixlengte ≤ 30 mm ¹⁰.

overschatting van de sensitiviteit van phIGFBP-1 en van de prevalentie van preterme bevallingen, te klein met als gevolg brede betrouwbaarheidsintervallen. Anderzijds merken ze terecht op dat de onderzoekers het resultaat van de cervixlengte kenden maar niet die van het phIGFBP-1. Dit heeft vermoedelijk invloed op de toegepaste behandeling en zodoende ook op de incidentie preterme bevallingen en dan uiteindelijk ook op de PPW en NPW van phIGFBP-1.

ffN vs phIGFBP-1

Tot slot zijn er ook enkele studies verschenen die de twee testen met elkaar vergeleken hebben ^{11, 18,19,27}. Ondanks het theoretische voordeel van minder kans op vals positieve resultaten bij phIGFBP-1 (zie hierboven) heeft dit in de praktijk niet veel invloed op de performantie van beide testen. De meesten van deze studies rapporteren immers gelijkaardige resultaten voor beide testen. Enkel in de studie van Riboni et al. ¹¹ blijkt phIGFBP-1 een betere voorspellende waarde te hebben dan, ffN. Doch besluiten de auteurs dat dit nog bevestigd zou moeten worden in een volgende studie. Al deze studies besluiten wel dat beide merkers een bijdrage zouden kunnen leveren in de diagnostiek van een preterme geboorte bij symptomatische zwangeren.

Gebruik van biochemische merkers in de praktijk

De voorspellende waarde voor een preterme geboorte van deze merkers zoals deze door verschillende studies is aangetoond heeft ertoe gezorgd dat deze merkers reeds in verschillende Belgische ziekenhuizen en daarbuiten in gebruik zijn genomen. Echter moeten we vast stellen dat bij het schrijven van deze CAT we nog geen enkele studie konden terugvinden die een klinische noch economische meerwaarde van deze merkers heeft kunnen aantonen. Dit is niet enkel het gevolg van een gebrek aan zulke studies. Mogelijk ligt de oorzaak hiervan in verkeerde studieontwerpen zoals beschreven door Vis et al. De vraag die zich opdringt zal dan ook zijn of men aan de hand van een al dan niet positief of negatief resultaat ook daarwerkkelijk een aangepast beleid zal voeren.

Het grootste potentiële van deze merkers ligt in het uitsluiten van de kans op een preterme geboorte binnen de 7 dagen bij een symptomatische zwangere. Hierdoor zouden immers nodeloze kosten kunnen vermeden worden. Voornamelijk in de grijze zone waarbij men een cervixlengte meet van 10-30 mm zou men op basis van een negatief resultaat kunnen opteren voor het niet behandelen van de preterme contracties. Een studie genaamd APOSTEL-I trial dewelke bestudeerd of dit scenario al dan niet veilig is en wel degelijk kosteneffectief is op dit ogenblik lopende. De resultaten van deze studie zou de beslissing over het al dan niet gebruiken van deze merker kunnen vereenvoudigen.

Tot slot vermelden we dat ondanks sluitend bewijs voor een betere 'outcome' bij gebruik van deze merkers 2 richtlijnen, namelijk de NGC richtlijn ¹ en die van de VVOG ⁵, toch het gebruik van ffN vermelden in de evaluatie van een zwangere met preterme arbeid.

TO DO/ACTIONS

- 1) Opvolgen van de resultaten van de studie van Vis et al.
- 2) Deze bevindingen communiceren naar de clinici
- 3) Opvolgen van het correct aanvragen van de test in ons laboratorium