

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/18948> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Boers, Kim Esther

Title: Strategies in intrauterine growth restriction at term

Issue Date: 2012-05-16

Chapter 14

Nederlandse samenvatting



In dit proefschrift worden verschillende behandel strategieën van a terme groeivertraging beschreven. De DIGITAT trial (Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term), een multicentrum gerandomiseerde studie is de basis voor dit proefschrift. In deze gerandomiseerde studie werd inleiding van de baring vergeleken met een expectatief beleid bij vrouwen wiens zwangerschap gecompliceerd werd door een a terme intra-uteriene groeivertraging.

Hoofdstuk 1

Hoofdstuk 1 is de introductie van het proefschrift. Het beschrijft de verschillende facetten van a terme groeivertraging en vormt de onderbouwing van de DIGITAT studie. Ongeveer 9% tot 11 % van de neonaten heeft een te laag geboorte gewicht voor de zwangerschapsduur (<P10). Een aanzienlijk deel van deze pasgeborenen wordt geboren op de a terme leeftijd. Zwangerschappen die gecompliceerd worden door groeivertraging hebben een hoger risico op perinatale sterfte en neonatale morbiditeit. Deze kinderen hebben niet alleen direct na de geboorte een hogere kans op morbiditeit, maar ook op latere leeftijd lopen deze kinderen een hoger risico op neurologische ontwikkelingsachterstand en chronische ziekten, zoals diabetes mellitus. Onderzoek naar groeivertraging wordt bemoeilijkt door het feit dat verschillende definities van groeivertraging frequent door elkaar heen worden gebruikt. In de introductie worden de verschillende definities van groeivertraging en te klein voor de leeftijd, zogenaamd small-for-gestational age (SGA), besproken. Vanwege de mogelijk ernstige gevolgen van IUGR is identificatie van groeivertraagde kinderen dus van groot belang. Verschillende screenings methoden om het onderscheid te maken tussen constitutioneel te klein en pathologisch te klein worden besproken. Tevens worden de laatste opvattingen over het belang van cerebrale bloedstroom distributie bij a terme groeivertraging weergegeven. Wanneer eenmaal de verdenking op IUGR is gerezen zijn er in feite twee strategieën om de intra-uterien groeivertraagde zwangerschappen te benaderen. Moet een expectatief beleid gevolgd worden met maternale en foetale bewaking, zodat de kinderen nog kunnen groeien en rijpen, totdat de baring zich spontaan inzet? Of moet de baring ingeleid worden om morbiditeit en eventuele sterfte te voorkomen, mo-

gelijk ten koste van een hoger aantal kunstverlossingen en sectio caesarea, en gevolgen van (iatrogeen geïnduceerde) relatieve prematuriteit van de kinderen? In Nederland bestonden geen richtlijnen die antwoord gaven op vraagstukken rondom groeivertraging op de a terme leeftijd. In 2008 werd een enquête verstuurd naar gynaecologen en arts-assistenten nog voordat de resultaten van de DIGITAT trial bekend werden. De resultaten hiervan geven de verdeeldheid over het onderwerp weer. Om duidelijkheid te krijgen over wat nu de beste benadering is van a terme groeivertraging, inleiden of afwachten, werd de DIGITAT studie opgezet. Met behulp van de infrastructuur van het Nederlands verloskundige consortium werd deze gerandomiseerde studie uitgevoerd in 8 universitaire en 44 niet-universitaire ziekenhuizen. Zo konden 650 vrouwen met een door groeivertraging gecompliceerde a terme zwangerschap gerandomiseerd worden voor inleiden van de baring, danwel voor een afwachtend beleid. De uitvoering van de studie werd mogelijk gemaakt door subsidie van ZonMw, Nederlands doelmatigheidsonderzoek (nummer 945-04-558).

Hoofdstuk 2

Hier worden de resultaten van een retrospectieve studie van een cohort Nederlandse kinderen met een geboortegewicht onder de 10de percentiel beschreven. We gebruikten data van de stichting Perinatale Registratie Nederland (PRN). Alle nulliparae die bevielden tussen 2000 en 2005 van een eenling in hoofdligging na 36+0 weken, met een geboortegewicht onder de 10de percentiel werden geïncludeerd. Twee groepen vrouwen werden bekeken: (I) vrouwen van wie alleen het kind te klein was, en (II) vrouwen die zowel een te klein kind, als ook een zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie hadden. Van deze vrouwen werd de invloed van de start van de baring op de wijze van bevallen en de neonatale uitkomsten bekeken. In groep I (alleen klein kind) bleek inleiding geassocieerd met een meer dan 2 keer hogere kans op een sectio caesarea, zonder verbetering van de neonatale uitkomsten, OR 2.3 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 2.1 tot 2.5). In groep II (klein kind en hypertensieve aandoening) was het risico op een sectio bijna 3 keer zo groot, OR 2.7 (95% BI 2.3 to 3.1). Conform andere retrospectieve studies vonden

wij dat inleiding van de baring bij een laag geboortegewicht op de a terme leeftijd was geassocieerd met een hoger risico op een sectio caesarea en vaginale kunstverlossing zonder dat dit resulteert in een betere neonatale uitkomst.

Hoofdstuk 3

In hoofdstuk 3 wordt het volledige studie protocol van de DIGITAT studie beschreven. Vrouwen met een eenlingzwangerschap, met een kind in hoofdligging, bij wie er verdenking was op groeivertraging (gedefinieerd als een echografisch gemeten buikomtrek $< P10$, een geschat foetaal gewicht onder de P10, of een relatieve groeivertraging door afbuiging van de groeicurve) konden tussen de 36+0 en 41+0 weken geïnccludeerd worden. Vrouwen met een sectio caesarea in de anamnese, langdurig gebroken vliezen, nier ziekten, diabetes mellitus, of met positieve HIV serologie en zwangerschappen met een congenitaal afwijkende foetus kwamen niet in aanmerking. Nadat de vrouwen een toestemmingsverklaring hadden getekend werden zij via een web-based computer programma gerandomiseerd. Er werd gestratificeerd voor een eerdere vaginale bevalling (nullipara versus multipara) en voor het deelnemende centrum. Vrouwen die deelname weigerden werden om toestemming gevraagd voor het vervolgen van hun medische uitkomsten en hun gegevens werden op dezelfde prospectieve manier verzameld. Baseline karakteristieken zoals medische en obstetrische voorgeschiedenis werden voor randomisatie verzameld en de cervixlengte werd gemeten.

De studie werd gecoördineerd door gynaecologen en research medewerkers, die aangesloten waren bij het Nederlands verloskundig consortium. Vrouwen die gerandomiseerd werden voor inleiding moesten binnen 48 uur ingeleid worden. Vrouwen die voor de afwacht groep lootten werden vervolgd door middel van ten minste tweewekelijkse CTG controles, anamnese van foetale beweging, tenminste wekelijks echo-onderzoek, bloedonderzoek, en urinecontrole op eiwit. Deze controles werden poliklinisch of tijdens een ziekenhuisopname verricht, afhankelijk van de ernst van de groeivertraging. In de afwachtgroep werd gewacht totdat de baring spontaan op gang kwam, of totdat een primaire sectio nodig vanwege obstetrische indicatie of totdat een inleiding van de baring geïndiceerd was, zoals

bijvoorbeeld bij langdurig gebroken vliezen, een suboptimaal CTG, of bijvoorbeeld vanwege serotiniteit. Vrouwen die geregistreerd werden als weigeraar werden volgens lokaal protocol door hun behandelend arts gevolgd.

De primaire uitkomst was een slechte neonatale uitkomst, samengesteld uit sterfte voor ontslag uit het ziekenhuis, een Apgar score lager dan 7 na 5 minuten, een arteriële navelstreng pH van 7.05 of minder of opname op de neonatale intensive care unit (NICU). Secundaire uitkomsten waren het percentage vaginale kunstverlossingen en sectio caesarea, opnameduur op de NICU, maternale opnameduur en maternale morbiditeit, gedefinieerd als maternale sterfte, fluxus post-partum (meer dan 1000 cc bloedverlies), ontwikkeling van zwangerschapshypertensie, pre-eclampsie of eclampsie, longoedeem, diepe veneuze trombose of andere ernstige complicaties.

Als belangrijke overige secundaire uitkomsten werden de maternale kwaliteit van leven en de (gedrags)neurologische ontwikkeling van kinderen op 2 jarige leeftijd onderzocht. Dit laatste gebeurde met de Child Behaviour Checklist (CBCL) en Ages and Stages Questionnaire (ASQ). Er vanuit gaande dat de medische uitkomsten gelijk zouden zijn, werd tevens een kosten-effectiviteits studie uitgevoerd.

De studie werd opgezet als een equivalentie studie met als nul hypothese dat het verschil in risico op de primaire uitkomst tussen de twee groepen groter zou zijn dan 5.5% (absolute percentage). Dat betekende dat we de nul hypothese zouden verwerpen en de twee strategieën gelijk waren als de grenzen van het betrouwbaarheidsinterval van het gevonden risicoverschil zouden vallen tussen -5.5% and 5.5%. Met een type I error (α) van 0.05 en power van 80% ($1-\beta$) power, zouden er 650 vrouwen (2x325) geïncludeerd moeten worden. De resultaten werden geanalyseerd volgens het "intention to treat" principe.

Hoofdstuk 4

Hierin worden de primaire en enkele secundaire uitkomsten van de DIGITAT besproken. Tussen november 2004 en november 2008 werden in totaal 1116 vrou-

wen met een eenling zwangerschap in hoofdligging, met en verdenking op groeivertraging vanaf 36 weken gevraagd om deelname. Van hen wilden 466 vrouwen niet gerandomiseerd worden, en van deze 466 vrouwen gaven er 452 toestemming voor het vervolgen van hun medische uitkomsten.

321 vrouwen werden gerandomiseerd voor inleiding van de baring en 329 voor een afwachtend beleid. Vrouwen die in de afwachtgroep zaten hadden vaker een Bishop score van 6 of minder en hadden vaker zwangerschapshypertensie, maar verder waren ze vergelijkbaar bij randomisatie. Vrouwen die als weigeraar werden geregistreerd waren ouder, hoger opgeleid, hadden een lager BMI, rookten minder, en hadden minder vaak een buikontrek onder de P10 als inclusie criterium. Van de gerandomiseerde vrouwen hadden de meesten een foetus met een buikontrek onder de P10, een geschat foetaal gewicht onder de P10, een afbuigende groei, of een combinatie van deze criteria. Slechts 13 vrouwen in de inleidgroep en 10 vrouwen in de afwachtgroep hadden als enige inclusie criterium een afbuigende groei. 306 (95.6%) vrouwen uit de inleidgroep werden daadwerkelijk ingeleid, resulterend in een gemiddeld interval tussen randomisatie en start van de baring van 0.9 dagen (interquartile range(IQR) 0.7 tot 1.7). In de afwachtgroep bedroeg dit interval gemiddeld 10.4 dagen (IQR 5.6 tot 16.0). In de afwachtgroep werden 166 (50.6%) vrouwen uiteindelijk ingeleid. 45 (14.0%) moeders in de inleidgroep en 45 (13.7%) in de afwachtgroep (verschil 0.3%, 95% BI -5.0% tot 5.6%) kregen een sectio caesarea. Een vrouw (0.3%) uit de inleidgroep stierf 10 dagen na de bevalling. Zij beviel vaginaal na een spontane start van een gezond kind bij 38+4 dagen. Obductie leverde geen duidelijke verklaring voor deze sterfte en werd uitgeboekt als serieuze complicatie, niet gerelateerd aan de studie. In de afwachtgroep was geen maternale sterfte. Alle andere maternale uitkomsten waren vergelijkbaar.

In geen van beide groepen was er sprake van perinatale sterfte.¹⁷ (5.3%) neonaten in de inleidgroep en 20 (6.1%) in de afwachtgroep hadden een slechte uitkomst (verschil 0.8%, 95% BI - 4.3% tot 2.8%). Op geen van de onderdelen van de samengestelde primaire uitkomst (5 min Apgar, navelstreng pH of NICU opname) vonden we verschillen tussen de twee groepen. Kinderen in de inleidgroep waren

gemiddeld 130 gram lichter en 10 dagen jonger (2420 gram versus 2550 gram; verschil 130 g, 95% BI 188 g tot 71 g; $P < 0.001$). Desondanks was het percentage ernstig groeivertraagde kinderen ($< P 2.3$) groter na een afwachtend beleid (100 (31%) v 40 (13%); verschil 18.1%, 95% BI 24.3% tot 12.0%; $P < 0.001$). Significant meer kinderen uit de inleidgroep werden op de kinderafdeling opgenomen (155 (48.4%) v 118 (36.3%); verschil 12.1%, 95% BI 4.6% tot 19.7%; $P < 0.05$).

We concludeerden dat inleiden van de baring en een afwachtend beleid bij vrouwen met een verdenking op a terme IUGR vergelijkbare foetale en maternale uitkomsten geeft. Dit betekent dat beide strategieën veilig zijn. Echter, aangezien er geen verhoogd risico op een kunstverlossing of sectio caesarea is na inleiding, is het aannemelijk om een beleid van inleiden te kiezen om een eventuele vruchtdood te voorkomen. Door de baring in te leiden kan de foetus die niet meer groeit uit zijn ondervoede omgeving bevrijd worden.

Hoofdstuk 5

In dit hoofdstuk wordt de neonatale morbiditeit in detail vergeleken tussen de beide strategieën. Aanleiding tot deze studie was het significante verschil dat we vonden in het aantal opnames op de kinderafdeling tussen de beide groepen, ten nadele van inleiden. We vroegen ons af of dit alleen te wijten was aan het feit dat de kinderen gemiddeld 10 dagen jonger en 130 gram lichter waren en misschien vanwege ziekenhuis protocol werden opgenomen. Waren deze kinderen nu echt zieker, of waren de kinderen die opgenomen werden na een expectatief beleid misschien wel zieker, mede omdat ze ernstiger groeivertraagd raakten? Om dit objectief te vergelijken werd van alle opgenomen kinderen de gevalideerde morbidity assessment index for newborns (MAIN) score bepaald. Deze score geeft een cijfermatige indexering van vroege perinatale uitkomsten van obstetrisch beleid van kinderen die geboren zijn na 28 weken. The MAIN score kon van 308 ingeleide vrouwen en van 315 expectatieve groep vrouwen berekend worden. Er werd geen verschil in de MAIN score categorieën (geen/minimale, milde, middelmatige en ernstige morbiditeit) gevonden tussen de groepen. Morbiditeit bij a terme groei-

vertraging is relatief mild en vergelijkbaar voor zowel inleiding als een afwachtend beleid. Het item hyperbilirubinemia >220 mmol/L of de noodzaak tot fototherapie werd significant vaker gescoord na inleiding van de baring ($n=32$ (10.4%) voor inleiding versus $n=18$ (5.7%) voor een afwachtend beleid; verschil 4.7%, 95% CI 0.4% tot 8.9%, $p<0.05$). Vervolgens werden de twee groepen op de uitkomsten neonatale opnames, een positieve MAIN score en een samengestelde slechte uitkomst vergeleken in vrouwen gerandomiseerd voor 38 weken, vanaf 38 tot 40 weken en na 40 weken. We vonden dat in dat geval alleen het percentage opnames op de kinderafdeling significant hoger was na een inleiding voor 38 weken; 125 (61%) opnames na een inleiding versus 92 (44%) na een afwachtend beleid; verschil 16%, 95% CI 6.7% tot 26%, $p=0.001$).

We concludeerden dat het overschot aan opnames op de kinderafdeling na een inleiding in de DIGITAT studie een bijverschijnsel is van relatieve late prematuriteit en geen kenmerk van ernstige neonatale morbiditeit. Wanneer men kiest voor een inleiding van de baring bij IUGR rond de a terme leeftijd, dan heeft het de voorkeur om dit uit te stellen tot na 38 weken zwangerschap. Op die manier kunnen de complicaties ten gevolge van relatieve prematuriteit beperkt worden, mits moeder en kind strikt bewaakt worden.

Hoofdstuk 6

In hoofdstuk 6 worden de resultaten van niet-gerandomiseerde vrouwen beschreven. Alle vrouwen die voor de DIGITAT studie in aanmerking kwamen, maar die niet gerandomiseerd wilden worden, werden gevraagd om toestemming voor het prospectief volgen van hun medische gegevens. Precies dezelfde data werden verzameld en in de data-base ingevoerd. Dezelfde primaire uitkomsten als van de gerandomiseerde vrouwen werden geanalyseerd. 452 vrouwen gaven toestemming om als weigeraar vervolgd te worden. Deze weigeraars waren ouder, hadden een lagere body mass index (BMI), rookten minder en waren hoger opgeleid. Bij 37 (6%) van de kinderen van gerandomiseerde deelnemers versus 32 (8%) kinderen van weigeraars (gecorrigeerde verschil -2.0%, 95% BI -5.2% tot 1.1%) was er sprake van een slechte uitkomst. 3 (0.7%) kinderen van weigeraars stierven (2 intra-ute-

riene vruchtdoden en 1 neonatale sterfte), terwijl er in de gerandomiseerde groep geen een kind stierf (aangepaste verschil -0.7%, 95% BI -1.4% tot 0.1%, $p=0.06$). 90 (14%) gerandomiseerde vrouwen versus 71 (16%) weigeraars (aangepast verschil -2.8%, 95% BI -7.5% tot 1.8%) ondergingen een sectio caesarea. In bijna alle vergelijkingen was er een trend naar betere uitkomsten onder de gerandomiseerde deelnemers aan de DIGITAT studie. Na correctie voor verschillende basis karakteristieken zoals maternale leeftijd, roken, BMI, opleiding en hypertensieve aandoeningen was het aangepaste risicoverschil en het 95% betrouwbaarheidsinterval voor perinatale sterfte -0.5% (95% BI -1.4% tot 0.4%, $p=0.27$). Concluderend vonden we dat, zelfs na correctie voor basis karakteristieken, vrouwen die deelname weigerden neigden naar slechtere uitkomsten. Meedoen aan een studie naar a terme groeivertraging had de deelnemers geen nadeel opgeleverd. Deze bevinding kan helpen bij het rekruteren van vrouwen voor gerandomiseerde studies.

Hoofdstuk 7

Hoofdstuk 7 geeft de resultaten weer van de maternale gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HR-QoL) na inleiding van de baring danwel na een expectatief beleid van vrouwen met een groeivertraagde foetus. Zowel gerandomiseerde vrouwen, als weigeraars werden gevraagd aan de HR-QoL studie mee te doen. De vrouwen werden gevraagd om gevalideerde HR-QoL vragenlijsten in te vullen; de Short Form (SF-36), European Quality of Life (EuroQoL 6D3L), Hospital Anxiety and Depression scale (HADS), en Symptom Check List (SCL-90). De vragenlijsten werden bij inclusie, 6 weken post partum en 6 maanden post partum ingevuld. 361 gerandomiseerde en 198 weigeraars werden geanalyseerd. Er werden geen klinische relevante verschillen gevonden tussen inleiden of afwachten in de groepen 6 weken na de bevalling, noch na 6 maanden. Dit gold voor alle verschillende vragenlijsten. De (PhysicalComponentScore (PCS) en de MentalComponentScore (MCS) van de SF-36 waren bij inclusie lager ten opzichte van de algemene nederlandse populatie. De PCS verbeterde na verloop van tijd, maar de MCS bleef verlaagd na 6 maanden. De belangrijkste conclusie was dat inleiden van de baring geen effect heeft op de lange termijn HR-QoL.

Hoofdstuk 8

Nadat we equivalentie op neonatale en maternale uitkomsten, operatieve ingrepen en kwaliteit van leven hadden aangetoond werden de kosten van de twee strategieën vergeleken. Vanuit een gezondheidsperspectief werden de medische kosten berekend die gemaakt werden vanaf het moment van inclusie tot aan het ontslag uit het ziekenhuis na de bevalling. Er werd een onderscheid gemaakt tussen 3 fasen: ante partum kosten (vanaf randomisatie tot de bevalling), kosten gerelateerd aan de bevalling, en post partum kosten (vanaf geboorte tot ontslag uit het ziekenhuis). Gegevens over de volgende medische kosten werden verzameld: maternale en neonatale opnames, manier van bevallen, polikliniekbezoeken, medicatie, maternaal bloedonderzoek, cardiotocografieën (CTGs) en foetale echografieën. Een afwachtend beleid genereerde ante partum meer kosten, voornamelijk door een langere ziekenhuisopname voor de bevalling voor foetale en maternale bewaking. In de fase van de bevalling en in de post partum fase genereerde de inleidgroep meer medische kosten door langere opname op de verloskamers en vanwege meer neonatale opnames post partum. In totaal genereerde de beide strategieën vergelijkbare kosten: in de inleidgroep gemiddeld € 7,106 per patiënt en € 6,995 per patiënt in de afwachtgroep, met een gemiddeld verschil van € 111 (95% BI: - € 1,296 tot € 1,641). We concludeerden dat een strategie van inleiden van de baring en een afwachtend beleid bij verdenking op a terme groeivertraging vergelijkbare kosten genereert.

Hoofdstuk 9

Op 2 jarige leeftijd werd de lange termijn gedragsneurologische ontwikkeling van de kinderen geanalyseerd. Deze resultaten worden in hoofdstuk 9 gepresenteerd. Op 2 jarige leeftijd werden de Ages and Stages Questionnaire (ASQ) en de Child Behaviour Check List (CBCL) aan ouders die deelnamen aan de DIGITAT studie verstuurd. De Ages and Stages Questionnaire is een vragenlijst die screent op neurologische ontwikkelingsstoornissen. De CBCL vragenlijst bestaat uit 100 items die betrekking hebben op gedragsproblemen van kinderen. Uit deze 100 items kan een totale score berekend worden. 582 (89.5%) van de 650 ouders werden bena-

derd voor het invullen van de lijsten, met een respons van 50%. Van deze kinderen had 27% een abnormale score volgens de ASQ and 13 % volgens de CBCL. Resultaten van de ASQ en de CBCL waren voor inleiding van de baring en een expectatief beleid vergelijkbaar. Een zeer laag geboortegewicht (<P2.3), een positieve morbidity assessment index (MAIN score) en een opname op de kinderafdeling verhoogden de kans op een abnormale score op de ASQ, maar niet op de CBCL. Met deze secundaire lange termijn analyse toonden we aan dat er geen verschil was in (gedrags)neurologische ontwikkeling op 2 jarige leeftijd tussen de beide strategieën.

Hoofdstuk 10

We toonden aan dat de medische uitkomsten, de maternale QoL, de kosten en de gedragsneurologische ontwikkeling van de kinderen op 2 jarige leeftijd gelijk waren. Dat maakt de voorkeur die vrouwen hebben voor een van beide strategieën nog interessanter. Om inzicht te krijgen in hoe vrouwen met een intra-uteriene groeivertraging a terme verschillende obstetrische uitkomsten beoordelen, vergeleken we inleiding van de baring met een expectatief beleid door de DIGITAT studie resultaten en de preferenties van deze vrouwen te integreren. We gebruikten verschillende scenario's (zogenaamde 'vignettes'), die vijf factoren omvatten (zogenaamde 'attributen') die door 24 deelnemende vrouwen beoordeeld werden. Er werden twee waarderingsmethoden gebruikt; de discrete choice experiment (DCE) en een visual analogue scale (VAS). Deze uitkomsten werden gecombineerd met de uitkomsten van de trial en zo werd er een gemiddelde uitkomst voor beide strategieën berekend. Bij het gebruik van de DCE zagen we geen voorkeur voor een van beide strategieën. Bij het gebruik van de VAS zagen we wel een voorkeur voor een expectatief beleid. Echter aangezien de DCE in het algemeen wordt beschouwd als een superieure methode werden de resultaten van de DCE aangehouden. De conclusie was dat er geen voorkeur is voor een inleiding, danwel voor een afwachtend beleid bij a terme groeivertraging, hetgeen een weerspiegeling is van de primaire en secundaire uitkomsten van de DIGITAT studie.

Hoofdstuk 11

We beschrijven hier de resultaten van een cohort kinderen met een geboortegewicht onder de 10de percentiel (=geïdentificeerd), bij wie er voor de geboorte een vermoeden was op groeivertraging a terme vergeleken met kinderen die pas na de geboorte als te klein geïdentificeerd werden (=niet geïdentificeerd). Alle a terme eenlingen geboren tussen 01-01-2006 and 03-31-2008 met een geboortegewicht <P10 geboren in de Parkstad regio (Heerlen) werden bekeken.

Wanneer er duidelijk in de status van de zwangeren werd geschreven dat er een vermoeden was op groeivertraging werden de kinderen als geïdentificeerd te klein (groeivertraagd) beschouwd, bij de overige kinderen werd de groeivertraging als niet-geïdentificeerd beschouwd. Foetale bewaking in de geïdentificeerde groep bestond uit foetale echografie met wekelijks meten van de foeto-placentaire Dopplersnelheid, tweewekelijkse CTG's of frequentere CTG's afhankelijk van de ernst van de groeivertraging. De primaire uitkomst was een slechte neonatale uitkomst gedefinieerd als een samengestelde maat voor intra-uteriene vruchtdood, een Apgar <7 na 5 minuten, of een arteriële navelstreng pH onder de 7.05. Neonatale medium care unit (NMCU) opname langer dan 7 dagen was een secundaire uitkomst. 430 vrouwen werden in de studie geïnccludeerd; in totaal werd 36.7% als te klein geïdentificeerd. In deze geïdentificeerde groep was zowel de amenorrhoe-aduur als het gemiddelde geboorte gewicht lager, terwijl de maternale morbiditeit hoger was. Het aantal inleidingen van de baring en electieve sectio caesarea was significant hoger ten opzichte van de niet- geïdentificeerde groep. De totale perinatale sterfte was 2.1%. Het ongecorrigeerde odds ratio (OR) voor slechte uitkomst voor geïdentificeerde versus niet-geïdentificeerde kleine kinderen a terme bedroeg 0.40 (95% BI 0.16-1.02, $p=0.056$). Na correctie voor geboorte gewicht en hypertensieve aandoeningen bleek ante partum identificatie van te kleine kinderen het risico op een slechte uitkomst significant te verlagen (OR 0.28, 95%BI 0.10-0.79, $p= 0.016$). Concluderen leidt identificatie van te kleine kinderen tot een actiever beleid met als gevolg betere neonatale uitkomsten.

Hoofdstuk 12

bevat de discussie van dit proefschrift. Hierin worden de belangrijkste bevindingen van de DIGITAT trial en andere (secundaire) studies benoemd:

- In een retrospectief Nederlands cohort van te kleine kinderen (geboorte gewicht onder de P10) is inleiding van de baring na 36 weken geassocieerd met een hogere kans op vaginale kunstverlossingen en sectio caesarea, zonder verbetering van de neonatale uitkomsten.
- De DIGITAT studie, bron van dit proefschrift, liet vergelijkbare neonatale en maternale uitkomsten zien wanneer inleiding van de baring vergeleken werd met een expectatief beleid. Beide strategieën zijn veilig in geval van verdenking op IUGR a terme.
- In deze prospectieve studie leidde inleiding van de baring niet tot een hoger sectio percentage, noch tot een hoger aantal vaginale kunstverlossingen.
- Ook al zijn beide strategieën veilig, toch is het redelijk de baring in te leiden om een eventuele vruchtdood in geval van a terme groeivertraging te voorkomen.
- Meer kinderen worden opgenomen op de kinderafdeling na een strategie van inleiden van de baring.
- Na een afwachtend beleid wordt het percentage kinderen met een ernstige groeivertraging (<P2.3) groter.
- De MAIN score was vergelijkbaar voor kinderen geboren na inleiding en geboren na een afwachtend beleid. Kinderen geboren voor 38 weken hadden vaker een positieve MAIN score vergeleken met kinderen geboren na 38 weken. Zolang de maternale en foetale conditie het toelaten is het wenselijk om een inleiding van de baring bij a terme groeivertraging uit te stellen tot na 38 weken. Hiermee kunnen de gevolgen van relatieve prematuriteit door een relatief vroege inleiding beperkt worden.
- We lieten zien dat het mee doen aan een gerandomiseerde studie naar a terme groeivertraging geen nadelige gevolgen heeft voor de maternale en neonatale uitkomsten.
- Inleiden van de baring bij a terme groeivertraging heeft geen effect op de maternale gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven.

- Vanuit een gezondheidsoogpunt genereren inleiden van de baring en een expectatief beleid bij a terme IUGR vergelijkbare kosten.
- Vrouwen met een a terme groeivertraging hebben een gelijke voorkeur voor inleiding of afwachten.
- Op 2 jarige leeftijd is er geen verschil in (gedrags)neurologische ontwikkeling tussen inleiden of afwachten. Ernstige groeivertraging ($<P2.3$) en opname op de kinderafdeling zijn de belangrijkste voorspellers voor problemen in de neurologische ontwikkeling (gemeten met de Ages and Stages Questionnaire) op 2 jarige leeftijd.
- Ante partum verdenking op groeivertraging leidt tot een actiever beleid resulterend in betere neonatale uitkomsten bij a terme groeivertraging ten opzichte van kinderen die pas na de geboorte te klein blijken te zijn.

Conclusie

Zowel inleiden van de baring als een expectatief beleid, met foetale en maternale bewaking, zijn veilige strategieën in a terme groeivertraging.

Directe neonatale en maternale uitkomsten, het percentage kunstverlossingen en sectio caesarea, de maternale kwaliteit van leven, de kosten, als ook de (gedrags)neurologische ontwikkeling van de kinderen op 2 jarige leeftijd zijn gelijk. Het is echter redelijk om de baring in te leiden na 38 weken zwangerschapsduur om een eventuele vruchtdood te voorkomen, mits de maternale en foetale conditie dit toestaan. In theorie zou door bij 10 vrouwen de inleiding tot na 38 weken uit te stellen 1 neonatale opname door gevolgen van relatieve late prematuriteit vermeden kunnen worden. Verder uitstel van de baring maakt de kans op ernstigere groeivertraging ($<P2.3$) alleen maar groter. Het blijft een uitdaging om echte groeivertraging a terme op te sporen om zo de kinderen die het hoogste risico op morbiditeit en mortaliteit hebben te identificeren. Het individualiseren van de groeicurves (eigen groeipotentie bepalen) en ontwikkelen van diagnostische risicoscores, integratie van Doppler metingen in de navelstreng en arteria cerebri

media vormen een opzet naar toekomstige studies. Door het ontwikkelen van behandel-selectie-markers, zogenaamde treatment selection markers, zouden we kunnen evalueren of het mogelijk is de juiste zorg voor de individuele patiënt in geval van a terme groeivertraging te leveren: inleiden van de baring of een expectatief beleid met bewaking van moeder en kind.