

Fetal growth restriction

Citation for published version (APA):

Hendrix, M. L. E. (2021). *Fetal growth restriction: observation over time*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210924mh>

Document status and date:

Published: 01/01/2021

DOI:

[10.26481/dis.20210924mh](https://doi.org/10.26481/dis.20210924mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as 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.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Inleiding en relevantie

Na een jarenlange afname van de perinatale sterfte in Nederland, lijkt deze sterftedaling de laatste tijd te stagneren en is er zelfs een stijging zichtbaar. Het recent verschenen Perined rapport, gebaseerd op de data van 2019 over perinatale sterfte in Nederland, wijst er op dat perinatale sterfte voor een groot deel samenhangt met de aanwezigheid van een of meer van de 'big 4'-risicofactoren: premature geboorte, congenitale afwijking, laag geboortegewicht en een lage Apgar-score. Daarnaast blijkt uit deze Nederlandse data van 2019 dat bij circa 28.000 van de in totaal 163.000 kinderen die geboren zijn na 24 weken zwangerschap één van deze 4 risicofactoren aanwezig is. Een premature geboorte en een laag geboortegewicht zijn daarbij de twee meest dominante risicofactoren. Bij circa 25.000 kinderen in Nederland (geboren na 24 weken zwangerschap) werd één van deze twee risicofactoren in 2019 vastgesteld. Dit geeft aan hoe belangrijk het is om onderzoek te doen naar de oorzaken van deze factoren tijdens de zwangerschap.

In dit onderzoek hebben we ons gericht op één van de oorzaken van een te laag geboortegewicht: foetale groei vertraging. Een te laag geboortegewicht kan het resultaat zijn van een verminderde groei tijdens de zwangerschap. Foetale groei vertraging wordt gebaseerd op het geschat gewicht van de foetus bij de groei echo's gedurende de zwangerschap. Op het moment dat de foetus of pasgeboren baby op één van deze momenten een laag geboortegewicht heeft, wordt deze als groei vertraagd beschouwd. Voor de beoordeling van het geboortegewicht wordt er gebruik gemaakt van landelijke (of internationale) groeicurven. Er is sprake van een laag geboortegewicht indien dit gewicht behoort tot de laagste 10 procent (<p10) van de totale groep, rekening houdend met geslacht en zwangerschapsduur. Groei vertraging gaat gepaard met verhoogde risico's op een slechte uitkomst voor het kind. Wanneer groei vertraging wordt vastgesteld tijdens de zwangerschap, zal er een intensivering plaats vinden in de monitoring en controles van het kind tijdens de zwangerschap. Ook voor moeder kan een zwangerschap van een groei vertraagd kind tot problemen leiden, bijvoorbeeld door het ontstaan van een zwangerschapsvergiftiging.

Door de huidige manier van diagnostiek wordt er enkel naar grootte in plaats van foetale groei gekeken. Onze hypothese is dat met enkel de beoordeling van grootte, geen inschatting over de foetale groei kan worden gedaan. Hierbij wordt er namelijk mogelijk een groep gemist die wel een groei probleem heeft. Deze groep van foetussen heeft een normaal (geschat) geboortegewicht, gebaseerd op de grootte meting op één specifiek moment. Als naar deze groep echter gedurende de tijd (longitudinaal) wordt gekeken door middel van het maken van meerdere groei echo's en het vergelijken van de waardes van het geschatte geboortegewicht ziet men een afbuiging van de groei. Deze foetussen bereiken daardoor niet hun

oorspronkelijke groei potentieel. Juist bij deze groep is het beter detecteren van groei vertraging van groot belang, zodat ze voldoende zorg krijgen en er zo nodig tijdig wordt ingegrepen.

Het hoofddoel van dit onderzoek is het beter kunnen opsporen van deze groep kinderen met ‘gemiste’ groei vertraging. De oorzaak voor foetale groei vertraging ligt vaak in het verminderd functioneren van de placenta. Er kan in de aanleg van de placenta iets mis zijn gegaan, waardoor de bloed- en zuurstofdoorstroming niet optimaal is, met het verminderd functioneren van de placenta tot gevolg. Als resultaat hiervan zal er een verminderde toevoer zijn van de navelstreng naar de foetus, wat kan leiden tot groei vertraging.

Voor het opsporen van de ‘gemiste’ groep groei vertraagde kinderen hebben we daarom zowel gekeken naar een andere wijze van het meten van groei vertraging als naar bloed onderzoek van de placenta. Voor het meten van groei vertraging hebben we de longitudinale groei in kaart gebracht middels het berekenen van groeisnelheden aan de hand van twee groei echo’s. Er is voor die berekening gebruik gemaakt van zowel het geschatte gewicht als de buikomtrek van de foetus. Naast het geschatte gewicht heeft de buikomtrek van de foetus namelijk ook een grote voorspellende rol in de foetale groei. Op het moment dat de placenta minder goed gaat functioneren krijgt de groei van de hersenen prioriteit ten koste van andere organen, wat ook wel het “brainsparing-effect” wordt genoemd. Als gevolg hiervan blijft de foetale buikomtrek achter ten opzichte van de hoofdomtrek, wat de foetale buikomtrek een relevante en bruikbare indicator voor foetale groei vertraging maakt.

De werking van de placenta kan daarnaast ook opgemerkt worden door middel van bloedonderzoek doordat de placenta stofjes (biomarkers) afgeeft in het bloed van de moeder. Zowel groeisnelheden als placentaire biomarkers kunnen een rol spelen in het opsporen van een verminderde groei snelheid.

Reflectie resultaten

De belangrijkste resultaten in deze thesis bevestigen de hypothese dat er ook foetussen met groei vertraging zijn binnen een groep die nu als normaal groeiend wordt beschouwd op basis van het geboortegewicht (>p10). Deze foetussen met een verminderde groei snelheid hebben vaker een slechtere uitkomst bij de geboorte (12.4 vs. 3.9%) en worden zelfs vaker opgenomen op de neonatale intensive care unit (6.2% vs. 3.9%) vergeleken met foetussen met een normale groei. Er is een significante associatie zichtbaar tussen groei snelheid in het tweede trimester en neonatale uitkomst.

Ondanks het normale geboortegewicht (>p10) worden ook in de placenta’s van deze kinderen afwijkingen gezien die passen bij een verminderde werking van de

placenta. Een model waarin groeisnelheden en biomarkers worden meegenomen voorspelt de aanwezigheid van deze afwijkingen in de placenta beter dan alleen aan de hand van maternale gegevens (82% vs. 25%).

Het verminderen van de groeisnelheid zou mogelijk al eerder opgespoord kunnen worden door het meten van placentaire biomarkers in matернаal bloed. Bij foetussen met een verminderde groei worden al in het eerste trimester in het bloed van de moeder significant lagere waarden van PAPP-A gemeten, in vergelijking met foetussen met een normale groei snelheid. Dit verschil in biomarker waarde gerelateerd aan groei snelheid was zowel zichtbaar in foetussen met een normaal geschat geboorte gewicht (AGA) als foetussen met een laag geschat geboorte gewicht (SGA). Behalve PAPP-A, verschillen de waarden van PlGF en sFlt-1 gedurende de gehele zwangerschap tussen SGA en normaal groeiende zwangerschappen. Het is helaas nog niet mogelijk om met de huidige literatuur een afkapwaarde voor deze biomarkers op te stellen. Uit dit onderzoek blijkt ook dat het opsporen van groei vertraging of een laag geboorte gewicht enkel op basis van een predictie model in het eerste trimester echter nog onvoldoende is. We zien echter wel dat de voorspelling tijdens de zwangerschap op een laag gewicht bij de geboorte verbeterd kan worden (van 45% naar 74%) door aan de basisscreening (gebaseerd op maternale karakteristieken en biometrie), zowel placentaire biomarkers als groeisnelheden in een later trimester toe te voegen. Deze foetussen met een verminderde groei snelheid behoeven net zoveel aandacht en controles als degene die nu gediagnosticeerd worden met een laag geboortegewicht. Het is hierbij enerzijds de uitdaging om de diagnose groei vertraging tijdig te stellen, anderzijds is het een uitdaging om het verdere beleid op te stellen ten aanzien van foetale bewaking tijdens de zwangerschap en het moment van bevallen. We hebben in deze studie gezien dat groei vertraging niet alleen een rol speelt bij de neonatale uitkomst, maar ook van invloed is op de groei van kinderen gedurende de eerste 3 levensjaren. Foetussen met een verminderde groeisnelheid hebben een hoger risico om in deze eerste jaren inhaal (catch-up) groei te laten zien. Deze inhaal groei is geassocieerd met een hoger risico op hart- en vaatziekten en het metabool syndroom. Dit betekent dat de gevolgen van een verminderde groei snelheid het gehele leven merkbaar kunnen zijn.

Wetenschappelijke impact

De resultaten in dit onderzoek laten zien dat foetale groei vertraging een dynamisch proces is wat op verschillende manieren in beeld kan worden gebracht. Dit onderzoek benadrukt ook dat een 'simpele' afkapwaarde van geboortegewicht (<p10) een groep foetussen met groei vertraging mist.

Juist het missen van deze groep leidt tot onderschatting van de aanwezigheid van groei vertraging, wat leidt tot toegenomen risico's van perinatale morbiditeit en mortaliteit. Groei vertraging blijft een heel heterogeen ziekte beeld, dit blijkt ook uit de review in deze thesis. De resultaten van deze studie zijn gepresenteerd op meerdere internationale congressen en gepubliceerd in internationaal peer-reviewed journals. De publicaties die onderdeel zijn van deze thesis, geven meer inzicht in de oorzaken en gevolgen van groei vertraging. Daarnaast hebben ze een bijdrage geleverd aan de wetenschappelijke discussie over de definitie en detectie van groei vertraging. Recent is groei snelheid ook een onderdeel geworden in de consensus definitie van Gordijn et al. over foetale groei vertraging. Hierdoor vindt de transitie van wetenschappelijke resultaten naar klinische toepasbaarheid plaats.

Doelgroep en maatschappelijke impact

Door dit wetenschappelijk onderzoek hebben we een beter inzicht gekregen in het opsporen van groei vertraging. Deze resultaten kunnen de bewustwording en aandacht voor afbuigende groei vergroten met als gevolg intensivering van controles bij zwangerschappen met een afbuigende groei. Door hier meer bewustwording voor te creëren, kan worden bijgedragen aan het terugdringen van perinatale sterfte.

Deze onderzoeksresultaten zijn relevant voor zowel de zwangere vrouw als voor haar verloskundig zorgverlener. Voor gynaecologen, echoscopisten en verloskundigen is het belangrijk om alert te zijn op aanwijzingen voor groeivertraging gedurende de zwangerschap. Daarnaast is het belangrijk om op de hoogte te zijn van de gevolgen van (gemiste) groei vertraging. Deze zorgverleners kunnen tijdens richtlijn- en casuïstiekbesprekingen op de hoogte worden gebracht over nieuwe publicaties over het definiëren van groei vertraging. Ook binnen het verloskundig samenwerkingsverbanden (VSV's) kunnen deze bevindingen worden besproken. Daarnaast is het tijdens perinatale audits ook belangrijk om aandacht te besteden aan de groei van de foetus in relatie tot de neonatale uitkomst.

De laatste tijd is er meer aandacht voor predictie modellen om vroeg in de zwangerschap een inschatting te maken over de ontwikkeling van groei vertraging op basis van maternale karakteristieken en obstetrische voorgeschiedenis. De studie in deze thesis laat zien dat de toevoeging van biomarkers in predictiemodellen een waardevolle aanvulling zijn voor het nog beter definiëren en personaliseren van het risicoprofiel van de zwangere. Op basis van de resultaten uit een predictiemodel kunnen er preventie therapieën, zoals het gebruik van aspirine, met de zwangere vrouw worden afgestemd.

Ook voor andere medisch specialisten heeft deze studie impact. Voor de kinderartsen is het rondom de bevalling goed om op de hoogte te zijn van een verwachte groei vertraging, gezien de vergrote kans op een slechte uitkomst voor de pasgeborene. Daarnaast spelen GGD-artsen en huisartsen een belangrijke rol bij de zorg tijdens de eerste levensjaren van het kind. Uit dit onderzoek blijkt dat groei vertraagde kinderen een inhaal groei tijdens de eerste jaren kunnen laten zien. Deze inhaal groei kan gepaard gaan met een verstoring in metabolisme. Daarnaast kan een groei vertraagd kind vroeg of laat problemen ontwikkelen op het gebied van mentaal, neuro-motorisch, psychosociaal en fysiek functioneren. Aandacht en alertheid hiervoor is belangrijk om vroegtijdige signalen te herkennen en waar mogelijk nadelige lange termijn gevolgen te voorkomen door tijdig ondersteuning te bieden.

Patiënten kunnen door middel van een folder en/of factsheet over het belang van groei van de baby geïnformeerd worden. Patiënt verenigingen zoals 'patiënt platform SGA' en 'Care4Neo' kunnen een rol spelen in de informatievoorziening naar ouders toe over de invloed van groei vertraging op het leven en het belang van follow-up. Tot slot gaan deze resultaten geïmplementeerd worden in een prospectieve studie, waarbij een register data zal linken van de zwangerschap aan de postnatale periode.