



# **NVOG-richtlijn**

## **Foetale groeirestrictie (FGR)**

© Richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 2017

- Augustus 2018 aanpassing: module 'De rol van de Doppler van de ACM bij een vermeende foetale groeirestrictie na 32 weken' (Uitwerking hiervan betreft separaat document!)

### **Samenstelling van de richtlijnwerkgroep FGR**

De richtlijn is opgesteld vanuit de NVOG Otterlo Werkgroep door:

J.A. Terwisscha van Scheltinga, gynaecoloog Isala

Prof. dr. S.A. Scherjon, gynaecoloog UMCG

Dr. J. van Dillen, gynaecoloog Radboudumc

### **Samenstelling van de werkgroep module ‘De rol van de Doppler van de ACM bij een vermeende foetale groeirestrictie na 32 weken’**

De module is opgesteld vanuit de NVOG Otterlo Werkgroep door:

C.J. Bax, Amsterdam UMC

M.A. de Boer, Amsterdam UMC

### **Disclaimer**

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen(modules), alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentering op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)).

## Samenvatting van de aanbevelingen

Voor het vaststellen van FGR kunnen zowel symfysefundusmeting door middel van centimeters als anatomische referentiepunten worden gebruikt, beide hebben een beperkte sensitiviteit in het vaststellen van FGR.

Maak regionale afspraken over de methode van foetale groeiconrole.

Verricht niet standaard een derde-trimester-echo voor het opsporen van foetale groeivertraging ter verlaging van perinatale morbiditeit en mortaliteit.

Gebruik voor het vaststellen van foetale groei de AC, HC en FL volgens de Verburg-curve en EFW volgens Hadlock.

Bij verwijzing vanuit de eerste lijn in verband met een vermoeden van FGR:

- Is het raadzaam om volledige (echo)diagnostiek (biometrie en Doppler) in te zetten ter opsporing van FGR;
- Is het raadzaam alle (echo-)uitslagen te plotten in één curve;
- Is het raadzaam voor correcte interpretatie van de groei om minimaal twee echo's met een tussenliggende periode van twee weken te maken;
- Kan terugverwijzing naar standaard zorg op basis van de uitkomsten (van ten minste twee echometingen) overwogen worden.

Herhaal de echo-biometrie iedere twee weken wanneer er sprake is van verdenking op FGR en blijf alert voor asymmetrische groei op basis van de verhoudingen van AC, FL, en

Gebruik de prescriptieve PRN-curven als referentie van het geboortegewicht.

Wees bewust van onderdiagnostiek van SGA met name in de preterme periode (26-34 weken zwangerschapsduur) bij descriptieve curven.

Voor de definitie van FGR gelden de volgende criteria:

- Echoscopisch geschat kindsgewicht (EFW) onder de p10;
- Echoscopische buikomvang (AC) onder de p10;
- Afbuigende groei: een afbuiging van minimaal 20 percentielen (bijv. van p70 naar p50 met een minimum interval van 2 weken) (van AC en/of EFW);

Overweeg bij een zwangerschap met goede intervalgroei, AC/EFW p5-p10, normale Dopplers en zonder andere pathologie, terugverwijzing naar standaard zorg.

Routinematig bepalen van biochemische markers voor FGR lijkt niet zinvol.

Overweeg bij FGR (<p5) onder de 24 weken of bijkomende echoscopische afwijkingen aanvullend onderzoek met genetische diagnostiek.

Overweeg bij FGR onderzoek naar CMV.

Overweeg bij een vroege (<32 weken) FGR een GUO om congenitale afwijkingen op te sporen.

Er dient geen beleid te worden gemaakt alleen op basis van vruchtwatermetingen bij FGR.

Meting van PI in de AUmb dient te worden gedaan bij zwangerschappen met verdenking op FGR.

[Bepaal niet het beleid bij een foetus met vermeende groeirestrictie \(AD>32 weken\) op basis van de uitkomsten van de ACM of CPR Doppler, tenzij in onderzoeksetting.](#)

Er dient geen beleid te worden gemaakt o.b.v. DV bij FGR.

Overweeg als frequentie van CTG-bewaking bij FGR:

- |                    |  |
|--------------------|--|
| • Normale Dopplers | Geen CTG-bewaking                          |
| • PI AUmb >p95     | Minimaal 2/week CTG                        |
| • PI AUmb AREDF    | Minimaal om de dag, overweeg dagelijks CTG |

Zolang het CTG normaal is, kan een afwachtend beleid worden gevoerd.

Neem minder foetale beweging bij zwangeren met FGR mee in de overweging voor intensivering foetale bewaking of termineren van de zwangerschap afhankelijk van de zwangerschapsduur.

Bij à terme FGR dient patiëntenvoorkeur tussen de 38 en 40 weken een rol te spelen met betrekking tot de termijn van termineren van de zwangerschap.

Maak regionale afspraken in het verloskundig samenwerkingsverband over de uiterlijke termijn van bevalling bij een vermoeden van FGR.

Bij FGR onder de p3 (EFW of AC) is termineren van de zwangerschap bij 37 weken aan te raden.

Bij preterme FGR (24-36 weken) met of zonder Doppler-afwijkingen kan een expectatief beleid worden gevoerd indien er goede foetale bewaking is.

Start ASA voor een zwangerschapsduur van 17 weken bij patiënten met een hoog risico op FGR op basis van placentaire insufficiëntie.

## Lijst van afkortingen

AC	Abdominal Circumference
ACM	Arteria cerebri media
AFP	alfa-foetoproteïne
AS	Apgar Score
AGA	Appropriate for Gestational Age
ASA	acetylsalicylzuur
AREDF	Absent or Reversed Diastolic flow
AUmb	Arteria Umbilicalis
AUC	Area under the curve
BMI	Body mass index
CGC	Customized Growth Charts
CI	Confidence interval
CMV	Cytomegalovirus
CPR	Cerebroplacental doppler ratio
CTG	Cardiotocografie
DBP	Distantia biparietalis
DIGITAT	Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term
DV	Ductus Venosus
FGR	Foetale Groei Restrictie
FL	Femur Lengte
gr	Gram
GRIT	Growth Restriction Intervention Trial
GROW	Gestation Related Optimal Weight
HC	Head circumference
HCG	Humaan ChorionGonadotrofine
HELLP	Hemolyse, Elevated Liver Enzym, Low Platelets
IRIS	IUGR Risk Selection Studie
IUGR	Intra uteriene groeirestrictie
IUVD	Intra Uteriene VruchtDood
KNOV	Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen
LGA	Large for Gestational Age
LR	Likelihood ratio

LVR	Landelijke Verloskunde Registratie
mg	Milligram
mmHg	Millimeter kwik
MoM	Multiple of the median
MVPL	Maximale verticale pocket lengte
NEC	Necrotiserende enterocolitis
NICU	Neonatal intensive Care Unit
NNT	Number Needed to Treat
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVOG	Nederlandse Vereniging voor Obstetrie & Gynaecologie
OR	Odds Ratio
PAPPA	Pregnancy-associated plasma protein- A
PI	Pulsatility Index
PIGF	Placental growth factor
PORTO	Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in IUGR
PPV	Positive predictive value
PRN	Perinatale Registratie Nederland
REDF	Reversed End Diastolic Flow
RCT	Randomised clinical trial
RDS	Respiratory distress syndroom
ROC	Receiver operating characteristic
RR	Relatief Risico
SD	Standaard deviatie
SFH	Symfyse-fundus-hoogte
SGA	Small for gestational age
TORCH	Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalie virus, Herpes simplex virus

## Inhoudsopgave

Samenvatting van de aanbevelingen .....	3
Lijst van afkortingen .....	6
Inhoudsopgave .....	8
Hoofdstuk 1 Algemene inleiding.....	10
Doelstelling van de richtlijn .....	11
Afbakening .....	11
Plaatsbepaling.....	11
Juridische betekenis.....	11
Figuur 1. Verschil IUGR (FGR) en SGA.....	12
Hoofdstuk 2 Diagnostiek.....	14
Uitgangsvragen.....	14
Op welke manier kan foetale groei het best worden vastgesteld?.....	14
Kan met uitwendige palpatie de foetale groei betrouwbaar worden vastgesteld?.....	14
Kan met echoscopie de foetale groei betrouwbaar worden vastgesteld? .....	16
In welke curve moet het geboortegewicht worden uitgezet? .....	21
Wat is de (beste) definitie van FGR? .....	25
Wat is de rol van biochemische markers in het opsporen van FGR?.....	28
Hoofdstuk 3 Aanvullend onderzoek.....	30
Uitgangsvragen.....	30
Wanneer dient aanvullende diagnostiek naar een oorzaak van FGR verricht te worden? ...	30
Welk aanvullend onderzoek is geïndiceerd bij een (echoscopische) verdenking op FGR?.	32
Vruchtwatermeting.....	32
Arteria. umbilicalis.....	34
Ductus venosus (DV) .....	36
Cardiotocografie.....	37
Foetale beweging.....	41
Hoofdstuk 4 Beleid.....	42
Uitgangsvragen.....	42
Wat heeft een betere maternale en neonatale uitkomst bij à terme FGR: inleiding of expectatief beleid met foetale bewaking? .....	42
Neonatale uitkomsten .....	42



Maternale uitkomsten .....	43
Kosten.....	44
Wat is het beste beleid bij FGR onder de 37 weken?.....	45
Neonatale uitkomsten .....	45
Maternale uitkomsten .....	47
Welke preventieve maatregelen zijn zinvol bij een hoog risico op FGR? .....	49
Invloed van acetylsalicylzuur op neonatale uitkomsten.....	49
Maternale effecten van ASA .....	50
Hoofdstuk 5. Hoe kan foetale bewaking bij vermoeden van FGR praktisch toegepast worden? .....	52
Kennishiaten .....	54
Geboortegewichtcurven .....	54
CTG-bewaking .....	54
Corticosteroiden .....	54
Bijlage 1: Risicofactoren voor FGR.....	69
Utero-placentaire circulatie .....	69
Maternale ziekte .....	70
Toxische factoren .....	70
Medicatie .....	72
Socio-economische factoren.....	73
Voeding .....	73
Werk, psychosociale factoren en stress .....	73
Leeftijd .....	74
Interval tussen zwangerschappen .....	74
Groeirestrictie in vorige zwangerschap .....	74
Congenitale en genetische afwijkingen .....	75
Congenitale infectie.....	76
Meerling .....	76
Figuur 2. Algoritme voor management (vermoeden) FGR .....	77
Tabel 3 Risico op FGR per risicofactor.....	78
Tabel 4. Gebruik van ASA ter preventie van FGR .....	79
Colofon.....	80

## Hoofdstuk 1

## Algemene inleiding

Bij verminderde foetale groei zijn de perinatale morbiditeit en mortaliteit verhoogd en bestaat een verhoogd risico op gestoorde ontwikkeling, op diabetes en hypertensie in het latere leven van het kind. De Perinatale Audit Nederland rapporteerde in 2011 dat er bij 22% van de à terme kinderen die perinataal waren overleden en waarvan de gegevens bekend waren, sprake was van een geboortegewicht <p10. (1)

In de literatuur wordt tegenwoordig veelal de term intra-uteriene groeirestrictie (IUGR) vervangen door foetale groeirestrictie (FGR). Deels is dit een semantische discussie omdat het niet gaat om de plaats (intra-uterien) maar de persoon (de foetus) die beperkt is. In deze richtlijn wordt ervoor gekozen met de huidige literatuur mee te gaan en de term foetale groeirestrictie te introduceren.

Foetale groeirestrictie is een intra-uteriene diagnose en is niet equivalent aan Small for Gestational Age (SGA), waarbij het geboortegewicht te laag is voor de termijn van de zwangerschap. In figuur 1 wordt geïllustreerd dat niet elke foetus met FGR als SGA wordt geïdentificeerd en andersom. In de praktijk en in de gebruikte literatuur wordt het onderscheid echter niet altijd duidelijk gemaakt.

De mogelijkheden om de diagnose FGR te stellen en de ernst hiervan in te schatten zijn beperkt. Therapie ontbreekt en de enige interventie bestaat uit het tijdig geboren laten worden van het kind. Door de diagnostische beperkingen treedt over- en onderbehandeling veelvuldig op.

De etiologie van FGR kan ingedeeld worden in maternale, foetale of placentaire oorzaken. Roken, FGR in een vorige zwangerschap en maternale ziekte zijn de grootste risicofactoren.

(2) Voor meer achtergrondinformatie zie bijlage 1.

De incidentie van intra-uteriene groeirestrictie is sterk afhankelijk van de toegepaste referentiewaarden. Aangezien in de literatuur zowel de gehanteerde definities als de opbouw van de referentiewaarden variëren, wordt de incidentie van een te laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap wisselend opgegeven (3-10%). Idealiter is de incidentie gelijk aan het gehanteerde afkappercentage. Van alle kinderen die in Nederland in 2009 geboren zijn, had 4,4% een geboortegewicht onder de p5 en 8,8% onder de p10. (3)

In een Nederlandse prospectieve cohortstudie op basis van Perinatale Registratie Nederland (PRN) gegevens, werd gevonden dat bij eenling zwangerschappen, waarbij geen structurele afwijkingen werden gezien, de prevalentie van een neonaat met een geboortegewicht <p5

(o.b.v. de PRN-curven) - met en zonder hypertensieve aandoeningen - ook daadwerkelijk 5% is. (4)

### ***Doelstelling van de richtlijn***

De doelstelling van deze richtlijn is, aangeven wat adequate diagnostiek en adequaat beleid is bij (een vermoeden van) FGR. Dit beleid omvat zowel de indicatie voor foetale bewaking alsook wanneer er indicatie ontstaat tot het nastreven van de baring.

### ***Afbakening***

Deze richtlijn beperkt zich tot eenling zwangerschappen waarbij er een vermoeden is van FGR. De diagnostiek en de behandeling van deze zwangerschappen in de tweede en derde lijn zullen hier besproken worden. De Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (3) heeft in 2013 een richtlijn ontwikkeld voor de opsporing van FGR bij laagrisico-zwangerschappen. Voor het opsporen van FGR in de tweede lijn wordt verwezen naar de NVOG richtlijn ‘Basis prenatale zorg’. Voor meerlingen wordt verwezen naar de NVOG richtlijn ‘Meerlingzwangerschap’. De verschillende richtlijnen zijn aanvullend en waar mogelijk wordt verwezen naar elkaar.

### ***Plaatsbepaling***

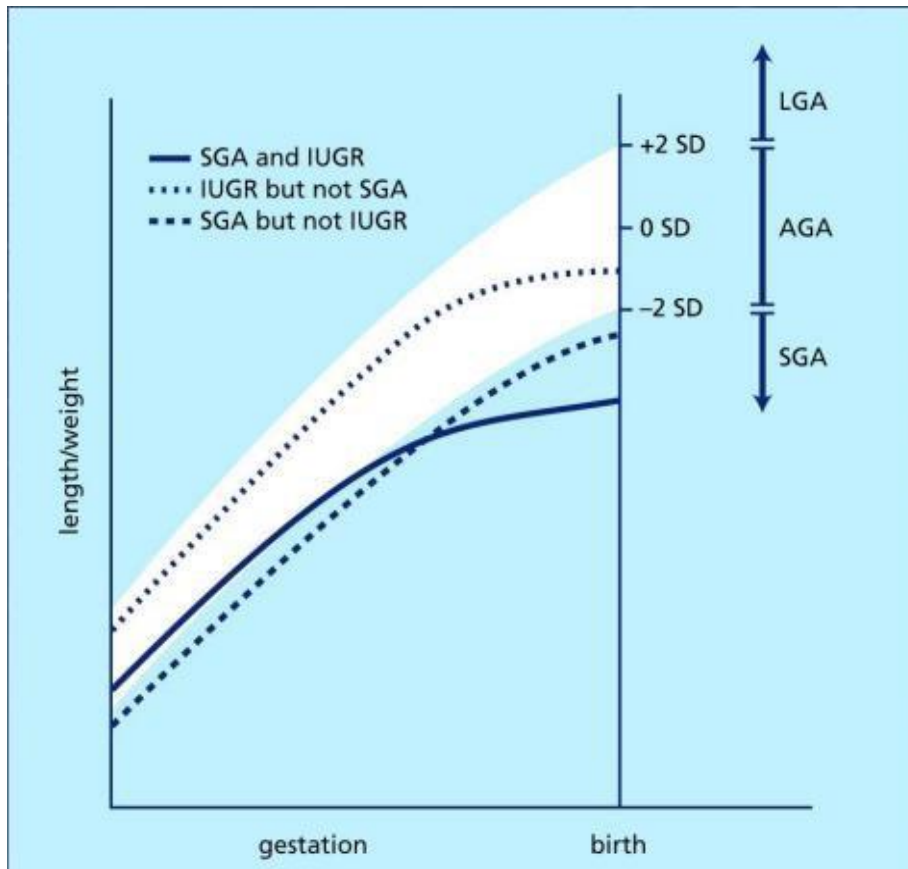
Deze richtlijn zal de bestaande richtlijn foetale groeibeperking van de NVOG uit 2008 vervangen.

### ***Juridische betekenis***

Richtlijnen bevatten geen wettelijke voorschriften, maar aanbevelingen die zoveel mogelijk op bewijs gebaseerd zijn. Zorgverleners kunnen door aan de aanbevelingen te voldoen streven naar het verlenen van kwalitatief goede of ‘optimale’ zorg. Omdat deze aanbevelingen gebaseerd zijn op ‘algemeen bewijs voor optimale zorg’ en de inzichten van de werkgroep hierover, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van deze richtlijn wordt afgeweken, is het

verstandig om dit beargumenteerd en gedocumenteerd, waar relevant in overleg met de patiënt, te doen.

***Figuur 1. Verschil IUGR (FGR) en SGA***



## Bewijsniveaus en bewijskracht

**Tabel 1 Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**

Bewijsniveau	Interventieonderzoek	Onderzoek naar diagnostische accuratesse	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose
<b>A1</b>	Systematische review/meta-analyse van ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
<b>A2</b>	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek t.o.v. een referentietest ('gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van resultaten, met voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
<b>B</b>	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (ook patiënt-controleonderzoek, cohortonderzoek)	Onderzoek t.o.v. een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohortonderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek
<b>C</b>	Niet-vergelijkend onderzoek		
<b>D</b>	Mening van deskundigen		

**Tabel 2 Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs**

Niveau	Conclusie gebaseerd op
<b>1</b>	Onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2 ( <i>Het is aangetoond dat...</i> )
<b>2</b>	1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B ( <i>Het is aannemelijk dat...</i> )
<b>3</b>	1 onderzoek van niveau B of C ( <i>Er zijn aanwijzingen dat...</i> )
<b>4</b>	Mening van deskundigen ( <i>De werkgroep is van mening dat...</i> )

### *Uitgangsvragen*

1. Op welke manier kan foetale groei het best worden vastgesteld?
  - a. Uitwendige palpatie
  - b. Echoscopie
2. Zijn populatie geboortegewichtcurven of geïndividualiseerde geboortegewichtcurven beter in het identificeren van de neonaten met een verhoogde perinatale morbiditeit en mortaliteit door FGR?
3. Welke afkapwaarde of foetale groei identificeert foetussen met een verhoogd risico op perinatale pathologie ten gevolge van FGR het best?
4. Identificeren eerste trimester biochemische markers de foetussen met een vergrote kans op verhoogde perinatale morbiditeit en mortaliteit door FGR?

### ***Op welke manier kan foetale groei het best worden vastgesteld?***

*Kan met uitwendige palpatie de foetale groei betrouwbaar worden vastgesteld?*

Groeidetectie door uitwendige palpatie kan worden ingedeeld in twee methoden: fundushoogtebepaling via anatomische referentiepunten en fundussymfysemetingen in centimeters.

#### Samenvatting van de literatuur

In een Nederlandse observationele studie blijkt fundushoogtebepaling met anatomisch referentiepunten in een laagrisicopopulatie een slechte screening voor het opsporen van kinderen met groeirestrictie (<p10). (5) Slechts 21% van de kinderen met een geboortegewicht <p10 (28% voor kinderen <p2,3) wordt gedetecteerd (PPV 32,6%).

De sensitiviteit van seriële fundussymfysemetingen voor het opsporen van SGA, varieert tussen 27-85%. De specificiteit varieert tussen 81-99%. (6) (3) (7) (8) (9) (10)

In 2012 is er een Cochrane review gepubliceerd betreffende fundussymfysemetingen voor detectie van abnormaal foetale groei. (11) In deze review is 1 RCT geïncludeerd (12) waarbij seriële meting wordt vergeleken met abdominale palpatie met als eindpunt detectie van

groeirestrictie en perinatale uitkomst. Er was geen verschil in detectie van SGA (RR 1.32; 95% CI 0.92-1.90) of perinatale sterfte (RR 1.25 95% CI 0.38-4.07).

Symfysefundushoogtemetingen (SFH) (in centimeters) kunnen ook uitgezet worden op een geïndividualiseerde geboortegewicht curve (customized growth charts, CGC), aangepast voor maternale karakteristieken (lengte, gewicht, pariteit en etniciteit). In een prospectieve, gecontroleerde observationele studie bleek SFH-meting uitgezet in een geïndividualiseerde groeicurve een betere detectie voor SGA te hebben vergeleken met standaard abdominale palpatie (48% versus 29%, OR 2.2 95% CI 1.1-4.5) en bleek een kosteneffectief middel. Er was echter geen verschil in perinatale uitkomst. (13)

In 2013 hebben ACOG (14), RCOG (6) en de KNOV (3) hun richtlijnen over foetale groeirestrictie herzien of geschreven. Voor wat betreft screening voor groeirestrictie door middel van uitwendig onderzoek adviseert ACOG om vanaf 24 weken zwangerschapsduur bij elke controle een SFH-meting te verrichten. De RCOG adviseert om vanaf 24 weken zwangerschapsduur een seriële SFH-meting te verrichten en dit uit te zetten op CGC. De KNOV adviseert voor een laagrisicopopulatie het standaardiseren van SFH-meting, het gebruik van geïndividualiseerde curven, het beperken van wisselende antenatale zorgverleners en het niet-standaard screenen op FGR met derde-trimester-echoscopie. Deze aanbevelingen komen samen in de GROW-methode. (13, 15) GROW (Gestation Related Optimal Weight) wordt in een groot deel van het Verenigd Koninkrijk, Ierland, Zweden, Nieuw-Zeeland, Australië en de Verenigde Staten gebruikt. (16) In een grote observationele studie concluderen Gardosi et al dat de invoering van een training en een accreditatieprogramma, waarbij GROW wordt gebruikt, resulteren in een afname van perinatale sterfte. (17)

Er zijn echter geen gerandomiseerde studies die voldoen aan de criteria voor een Cochrane review betreffende screening voor SGA (vooral ook niet in een laagrisicopopulatie) met populatie danwel geïndividualiseerde curven. (18)

In een relatief kleine case-controle-studie waarbij verschillende methoden van groeidetectie (CGC, echocurven volgens Hadlock (zie verder) of populatiegeboortegewichtcurven) werden vergeleken, bleken CGC en echocurven een gelijke sensitiviteit hebben (en beter dan een populatiegewichtsnorm) voor detectie van FGR en antenatale sterfte. (19)

In een grote Zweedse cohortstudie toonde Zhang aan dat betere detectie van perinatale sterfte ten gevolge van FGR door gebruik van CGC met name berust op inclusie van mid-trimester-

zwangerschappen. Het voordeel van CGC is vooral aantoonbaar in vroege zwangerschappen.  
(20)

### Overwegingen

Zolang er nog geen voldoende bewijs is over welke methode van uitwendige palpatie betere detectie van FGR geeft, is er geen voorkeur uit te spreken. In de richtlijn Basis Prenatale Zorg wordt op basis van ontbreken van voldoende bewijs geadviseerd geen routinematig symfysefundusmeting uit te voeren bij een laagrisicozwangere.

### Conclusie

De werkgroep is van mening dat uitwendig onderzoek beperkte sensitiviteit heeft voor het vaststellen van FGR. Er is geen voorkeur uit te spreken voor symfysefundusmeting door middel van centimeters of vergelijk met anatomische referentiepunten.

*Niveau van bewijs: 4*

De werkgroep is van mening dat (regionale) afspraken nodig zijn over een eenduidige methode van foetale groeidetectie.

*Niveau van bewijs: 4*

### **Aanbevelingen**

Voor het vaststellen van FGR kunnen zowel symfysefundusmeting door middel van centimeters of anatomische referentiepunten worden gebruikt, beide hebben een beperkte sensitiviteit in het vaststellen van FGR.

Maak regionale afspraken over de methode van foetale groeiconrole.

*Kan met echoscopie de foetale groei betrouwbaar worden vastgesteld?*

Echoscopisch kan men de foetale grootte bepalen door het meten van Abdominal Circumference (AC), distantia biparietalis (DBP), hoofdomtrek/head circumference (HC) en femur lengte (FL).



## Samenvatting van literatuur

Er bestaat een groot aantal algoritmes die deze maten gebruiken om het foetale gewicht te schatten. Geen van deze methoden is duidelijk superieur aan de andere en het 95% betrouwbaarheidsinterval van de meetfout bedraagt 14% - 20% van het geboortegewicht. (21) De meest gebruikte formules voor berekening van het foetale gewicht zijn ontworpen door Hadlock, die een model maakte op basis van echogegevens van 390 (blanke) zwangere vrouwen, en dit model testte bij 1771 vrouwen (22, 23). Hij heeft verschillende formules ontwikkeld: Hadlock 1-6. Deze maken wisselend gebruik van AC, FL, HC en/of BDP. Hadlock 3 (AC, FL, BDP en HC) en Hadlock 4 (AC, FL en HC) worden in Nederland het meest gebruikt. Beide zijn vergelijkbaar in accuratesse: in een cohort met 250 echo's: intraclass correlation coefficient EFW vs geboortegewicht Hadlock 3 0,72 (CI 95% 0,65-0,77) en Hadlock 4 0,72 (CI 95% 0,65-0,78). (24) In een cohort met 12.798 echo's hadden Hadlock 3 en 4 een correlatie van 0,913 en 0,911. (25)

In 2008 heeft Verburg referentiecurven gemaakt van de CRL, AC, HC, BDP en FL op basis van echogegevens van 8313 zwangere vrouwen uit Rotterdam. (26)

Zowel de curven van Hadlock als Verburg zijn echoscopische populatiecurven. Daarnaast bestaan ook geïndividualiseerde curven waarbij onder andere geslacht, pariteit, etniciteit, maternale lengte en gewicht worden meegenomen. In 2011 is een Nederlandse geïndividualiseerde groeicurve gemaakt door Gaillard (27) op basis van echogegevens van 5.473 Rotterdamse vrouwen. Dit model is (nog) niet getest op neonatale uitkomsten.

In september 2014 zijn internationale standaarden voor foetale groeicurven vanuit de INTERGROWTH 21<sup>st</sup> project gepubliceerd. Deze grote internationale studie waarin >13.000 vrouwen zijn gescreend, laat zien dat foetale groei en lengte van de neonat gelijk zijn ondanks verschillende geografische settings (waaronder Kenia, Brazilië, China, India, Engeland, Italië, Oman en Amerika) als de maternale voedings- en gezondheidsstatus normaal zijn. De hieruit ontstane curven voor foetale groei, gebaseerd op seriële echoscopische metingen à vijf weken in >4000 zwangerschappen, worden door de auteurs dan ook aanbevolen om universeel te implementeren. (28, 29)

Adipositas en meerlingen zijn niet duidelijk gerelateerd met de grootte van de meetfout. In één studie bij kinderen met laag gewicht (<1000 g) bleek een relatie met een subjectieve waardering van de echoscopische beeldkwaliteit (SD 9% bij goede versus 15% bij slechte beeldkwaliteit). (30) Ervaring met echoscopisch onderzoek verbetert de betrouwbaarheid van de meting. (31) Interobserver-variantie bij ervaren echoscopisten wordt opgegeven als 2 mm

bij lengtematen en 6-8 mm bij omtrekken. (32) Bij multiple metingen neemt de meetfout niet af. Meten met intervallen van minder dan twee weken is weinig effectief. De te verwachten meetfout is ongeveer even groot als de foetale groei die normaliter in één week plaatsvindt. Het na twee weken herhalen is wel nuttig om de foetale groei te beoordelen. (33)

Uitwendige palpatie en echoscopie worden in de zwangerschap complementair aan elkaar gebruikt. In de vergelijking tussen abdominale palpatie en echoscopie laat in de preterme periode de echoscopie een superioriteit zien in de detectie van FGR. (34) In een hoogrisico-populatie (n=1000) identificeerde echoscopie beter de neonaten met een groeirestrictie echter had deze detectie geen invloed op de neonatale uitkomst. (35) De inclusie van deze laatste studie was in 1988.

Er is in juni 2015 een Cochrane review verschenen over de toegevoegde waarde van een standaard derde-trimester-echo (>24 weken zwangerschapsduur), met ongeveer 35.000 vrouwen in 13 studies. In deze review was er geen verschil in perinatale morbiditeit en mortaliteit of maternale uitkomsten. (36)

In november 2015 is er een Engelse prospectieve, non interventie, single center cohortstudie verschenen, die gekeken heeft naar het effect van seriële echoscopie (bij 28 en 36 weken zwangerschapsduur) in de gehele (nullipara, gemengde risico) populatie. Hiermee daalde de vals negatieve screening voor FGR (geboortegewicht < p10) van 80% naar 43%, maar wel met toename van vals positieve screening van 2% naar 10%. (37) Deze studie keek niet naar neonatale morbiditeit, mortaliteit of kosteneffectiviteit.

### Overweging

De meest recent ontwikkelde echocurven zijn die van de INTERGROWTH 21st studie en eerder zijn in de Nederlandse situatie de curven van Verburg gemaakt (beide maken voor EFW gebruik van Hadlock-formules). De betrouwbaarheid van beide curven om perinatale morbiditeit en mortaliteit op te sporen is nog niet onderzocht. Idealiter is er een op de Nederlandse situatie getoetste echocurve (Intergrowth of Verburg). Totdat deze beschikbaar is, wordt uniformiteit nagestreefd.

In de richtlijn Basis Prenatale Zorg wordt op basis van het ontbreken van voldoende bewijs voor routinematig meten van de biometrie in het derde trimester bij laagrisicozwangeren geadviseerd alleen op indicatie een derde-trimester-echo uit te voeren voor het opsporen van FGR.

Pragmatisch verdient het de aanbeveling om in het hele land dezelfde formule te gebruiken, waarbij Hadlock op basis van drie metingen (AC, FL en HC) ook door de KNOV wordt geadviseerd.

In januari 2015 is in Nederland de IRIS-studie gestart waarin wordt onderzocht of standaard seriële derde-trimester-echoscopie in een laagrisicopopulatie (bij 30 en 34 weken zwangerschapsduur) zorgt voor een betere perinatale uitkomsten.

Hoewel in de praktijk in de tweede lijn al vaak seriële echoscopie wordt toegepast, en de studie van Sovio (37) laat zien dat dit, mogelijk, een positief effect heeft op de detectie van FGR (geboortegewicht < P10): is er nu nog onvoldoende bewijs dat dit leidt tot betere perinatale uitkomsten en de kosteneffectiviteit hiervan is niet bestudeerd.

Voor het protocol van de landelijke IRIS-studie (IUGR Risk Selection Studie) zijn actuele landelijke richtlijnen van de betrokken beroepsgroepen aangevuld met resultaten uit een Delphi-onderzoek dat is uitgevoerd ten behoeve van de IRIS-studie. Aan dit Delphi-onderzoek namen verloskundigen (uit 1e, 2e en 3e lijn, echoscopisch actief) en gynaecologen deel. In het kader van deze studie zijn multidisciplinaire afspraken gemaakt die pragmatische handreiking geven voor aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk. Deze afspraken zijn als volgt. Wanneer een zwangere wordt verwezen vanuit de eerste lijn in verband met een vermoeden van FGR:

- Is het raadzaam de volledige (echo)diagnostiek in te zetten ter opsporing van FGR;
- Is het raadzaam alle (echo)uitslagen te plotten in één curve;
- Is het raadzaam voor een correcte interpretatie van de groei om minimaal twee echo's met een tussenliggende periode van twee weken te maken;
- Kan terugverwijzing naar de eerste lijn op basis van de uitkomsten (van ten minste twee echometingen) overwogen worden.

Gezien de landelijke ontwikkelingen naar integrale zorg (38) is deze laatste aanbeveling van de IRIS studie omgezet in 'terugverwijzing naar standaard zorg'. In de praktijk betekent dit dat indien er geen verdenking is op FGR, de zwangere terug verwezen kan worden naar de standaard zorg. Dit kan regionaal verschillend worden ingevuld en kan betekenen dat in sommige regio's de patiënt wordt terugverwezen naar de eerste lijn.

## Conclusie

Het is aangetoond dat een eenmalige derde-trimester-echo voor het opsporen van FGR ter verlaging van perinatale morbiditeit en mortaliteit niet zinvol is.

*Niveau van bewijs: 1*

Er zijn aanwijzingen dat seriële echografie een betere detectie heeft in het opsporen van FGR

*Niveau van bewijs: 3*

Het is aannemelijk dat Hadlock 3 en 4 aan elkaar gelijkwaardig zijn qua betrouwbaarheid.

*Niveau van bewijs: 4*

De werkgroep is van mening dat wanneer er sprake is van verdenking op FGR de echo-biometrie iedere twee weken herhaald dient te worden.

*Niveau van bewijs: 4*

De werkgroep is van mening dat wanneer een zwangere wordt verwezen vanuit de eerste lijn in verband met een vermoeden van FGR:

- Het raadzaam is volledige (echo)diagnostiek (biometrie en Doppler) in te zetten ter opsporing van FGR;
- Het raadzaam is alle (echo)uitslagen te plotten in één curve;
- Het raadzaam is voor een correcte interpretatie van de groei om minimaal twee echo's met een tussenliggende periode van twee weken te maken;
- Terugverwijzing naar standaard zorg op basis van de uitkomsten (van tenminste twee echometingen) overwogen kan worden.

*Niveau van bewijs: 4*

## **Aanbeveling**

Verricht niet standaard een eenmalige derde-trimester-echo voor het opsporen van foetale groeivertraging ter verlaging van perinatale morbiditeit en mortaliteit.

Gebruik voor het vaststellen van foetale groei de AC, HC en FL volgens de Verburg-curve en EFW volgens Hadlock.

Bij verwijzing vanuit de eerste lijn in verband met een vermoeden van FGR:

- Is het raadzaam om volledige (echo)diagnostiek (biometrie en Doppler) in te zetten ter opsporing van FGR;
- Is het raadzaam alle (echo)uitslagen te plotten in één curve;
- Is het raadzaam voor correcte interpretatie van de groei om minimaal twee echo's met een tussenliggende periode van twee weken te maken;
- Kan terugverwijzing naar standaard zorg op basis van de uitkomsten (van ten minste twee echometingen) overwogen worden.

Herhaal de echo-biometrie iedere twee weken wanneer er sprake is van verdenking op FGR en blijf alert voor asymmetrische groei op basis van de verhoudingen van AC, FL, en

### ***In welke curve moet het geboortegewicht worden uitgezet?***

Als een neonaat geboren is, wordt het geboortegewicht vergeleken met referentiecurven om dan definitief vast te stellen of het een normaal geboortegewicht heeft (appropriate for gestational age, (AGA), Small for Gestational age (SGA) of Large for gestational age (LGA). Er zijn verschillende curven beschikbaar.

#### Uitgangsvraag

Welk geboortegewichtcurve classificeert neonaten met een verhoogde neonatale morbiditeit en mortaliteit het best als FGR?

#### Samenvatting van literatuur

In Nederland wordt momenteel gebruikgemaakt van een Nederlandse populatie-geboortegewichtcurve. Vroeger werd hiervoor de Kloosterman-curve gebruikt: een curve op basis van neonaten geboren tussen 1931 en 1967. (39) Het nadeel hiervan was dat de zwangerschapsduur niet echoscopisch geverifieerd was in het eerste trimester. Op basis van de Landelijke Verloskundige Registratie (LVR) 1- en 2-data van 2001 zijn nieuwe curven gemaakt door de Stichting Perinatale Registratie Nederland (nu Perined). (40)

De kindsgewichten in deze curve zijn bij een zwangerschapsduur van 26-34 weken aanzienlijk lager dan in de oude Kloosterman-curve, waarschijnlijk doordat meer FGR-kinderen meegenomen werden, die in het verleden voor de geboorte stierven en dus geëxcludeerd werden. Tussen 34 en 39 weken zijn beide curven vergelijkbaar. Na 38 weken buigt de Kloosterman-curve af, terwijl het gewicht in de PRN-curve met toename van de zwangerschapsduur doorstijgt. Dit is te verklaren door een exactere termijnbepaling in de PRN-curve dan in de Kloosterman-curve. Van beide curven is niet vergeleken of ze neonatale morbiditeit door FGR (groei <p10) kunnen signaleren.

Recent is de grote internationale INTERGROWTH-21st studie gepubliceerd waar nieuwe populatiecurven zijn ontwikkeld: geboortegewicht, lengte en hoofdomtrek in relatie tot zwangerschapsduur en geslacht in een laagrisicopopulatie. Er is voor deze curve (nog) niet gekeken hoe goed het een onderscheid maakt in neonatale morbiditeit in relatie tot FGR/SGA. Een geïndividualiseerde geboortegewichtcurve is voor het eerst ontwikkeld door Gardosi.

(41) Hij gebruikte geen geboortegewichtcurve als referentiewaarde maar de echoscopische groeicurve van Hadlock. (22) In 1998 heeft De Jong een vergelijking gemaakt tussen de Kloosterman-curve en een geïndividualiseerde curve (o.b.v. Engelse echogegevens) bij een kleine groep van 220 hoogrisicozwangerschappen. De vergelijking tussen SGA en nonSGA neonaten van beide curven geeft een groter relatief risico (RR) voor opname op de Neonatal intensive Care Unit (NICU) en beademingsbehoefte voor de customized curve. (RR populatie vs customized resp RR 3,9 (0,9-17,1) en RR 7,3 (1,4-37,1) voor NICU en RR 2,2 (0,8-6,2) en RR 5,6 (2,2-13,8) voor beademingsbehoefte.) (42)

Er zijn meerdere (cohort)onderzoeken gedaan om te kijken of een geïndividualiseerde curve perinatale morbiditeit en/of mortaliteit door FGR (SGA) beter voorspelt dan een populatiecurve. De onderzoeken zijn lastig met elkaar te vergelijken doordat ze andere populatiecurven (o.b.v. land van origine), al dan niet alleen à terme zwangerschappen en andere neonatale uitkomsten gebruiken.

In Spaanse (46), Zweedse (43), Franse (44) en Amerikaanse (45) cohorten werd een positief effect op het voorspellen van perinatale morbiditeit en/of mortaliteit gevonden bij het gebruik van geïndividualiseerde curven.

In een Spaans cohort van 13.661 zwangeren bevallen na 24 weken had de geïndividualiseerde curve (o.b.v. Hadlock) een betere voorspellende waarde voor neurologische (insulten, bloedingen, afwijkend EEG) en niet-neurologische complicaties (NEC, nier-/hartfalen,

hypoglycaemie en verlengde NICU-opname); resp. OR 1.62 (95% CI 1.02 - 2.57) en OR 2.1 (95% CI 1.23 -3.57) resp. OR 1.39 (95% CI 0.81 to 2.35) en OR 1.5 (95% CI 0.7 to 2.9) dan de Spaanse populatiecurve. (46) Het Zweedse cohort bevatte 326.377 patiënten die na 28 weken bevallen zijn. De neonatale uitkomst omvatte perinatale sterfte en Apgar-score (AS) <4. In vergelijking met neonaten met een normaal geboortegewicht was de OR voor intra-uteriene vruchtdood (IUVD) 6.1 (95% CI 5.0-7.5) voor FGR-geïndividualiseerde en 1.2 (95% CI 0.8-1.9) voor FGR-populatie. (47)

In andere (Australische en Amerikaanse) cohorten werd dit effect niet gevonden. Het Australische cohort van 54.890 à terme (met geboortegewicht <4.000 g) geboortes had geen verschil in neonatale complicaties tussen een geboortegewichtcurve en een Australische geïndividualiseerde curve. De samengestelde neonatale uitkomst bedroeg: SGA op beide curven 11,7%, SGAcust 7,7%, SGApop 9,4% en geen SGA 6.7%. Ten opzichte van geen SGA geeft dit een RR van respectievelijk 1,76 (1,61-1,93), 1,15 (1,00-1,33) en 1,41 (1,1-1,8). Het percentage tussen SGAcust en SGApop verschilde niet (RR 0,82 (0,62-1,08)). (48) Ook Canberry onderzocht alleen à terme zwangerschappen (n=550) en vond geen verschil tussen een (Australische) populatie en de geïndividualiseerde curve in het voorspellen van perinatale morbiditeit. Ze construeerde een receiver operating characteristic curve (49) voor neonatale morbiditeit met ROC-populatie van 0.67 (95% CI 0.54, 0.80) en ROC-geïndividualiseerd van 0.71 (95% CI: 0.58, 0.83), wat niet verschilde (P = 0.221). Bij gebruik van een afkapwaarde van <p10 (SGA) werd een sensitiviteit van resp. 32 vs 16% en specificiteit van 93 vs 94% voor resp, geïndividualiseerde en populatiecurves gevonden voor het identificeren van neonatale morbiditeit. (50)

De GROW-methode werd toegepast door Costantine (51) in een cohort van 5.148 neonaten (geboren na 36 weken) en vergeleken met Amerikaanse populatiecurven. Vergeleken met de niet-SGA-neonaten hadden SGA-neonaten op de populatiecurve een OR 1,59 (1,02-2,48) op samengestelde neonatale complicaties (Apgar-score (5min) <4, navelstreng arterie pH <7.0, neonatale convulsies, intubatie op de verloskamer, foetale sterfte, neonatale sterfte of NICU-opname langer dan 48 uur) waar dit bij de geïndividualiseerde curve 1.22 (0.77-1.93) bedraagt.

Het belangrijkste verschil tussen deze cohorten is het al dan niet meenemen van prematuren. Aangezien er bij prematuren, zowel na een iatrogene partus als na een spontane partus meer

groeirestrictie voorkomt, is het aannemelijk dat er ook meer prematuren volgens een CGC als SGA worden gecategoriseerd. Met name bij de prematuren is er een groter verschil tussen de SGA-populatie versus SGAcustomized (RR 1.7; 95% CI 1.3-2.2); dit is in de à terme periode juist andersom (RR 0.82; 95% CI 0.77-0.87) (52). Na correctie voor prematuriteit wordt er weinig verschil gevonden in neonatale morbiditeit gebruikmakend van een populatiecurve danwel een CGC. (118) Het niet verschillend zijn in het voorspellen van neonatale morbiditeit tussen de twee methodes wordt bevestigd in een laagrisicopopulatie, door het niet verschillend zijn van de AUC (area under the curve) voor een aantal belangrijke niet-optimale neonatale uitkomstmaten. (51) Een zeer groot Amerikaans cohort (33.997.719 neonaten) met geboorten tussen de 24 en 41 weken liet ook zien dat het verschil tussen populatiecurve en geïndividualiseerde of echocurven het grootst is in de preterme periode. Zij keken echter alleen naar neonatale mortaliteit. (53)

Een Zweedse groep vergeleek in een cohort van 782.303 neonaten niet alleen een populatiecurve met een geïndividualiseerde curve (o.b.v. Hadlock) maar vergeleek deze ook met de foetale echoscopische groeicurve (ook o.b.v. Hadlock). Met name in de preterme periode werden meer neonaten als SGA-geclassificeerd in de geïndividualiseerde en foetale gewichtscurve dan met de populatiecurven (35%, 33,6% vs 9,9%). Het RR om IUVD te voorspellen bedroeg 6,1 voor de customized, 6,2 voor de foetale echo en 3,8 voor de populatiecurven. Uitgesplitst naar zwangerschapsduur was het verschil het grootst bij preterme neonaten. In dit cohort was het gebruik van echoscopische curves net zo betrouwbaar als geïndividualiseerde curven, en beter dan het gebruik van geboortegewichtcurven. (54)

Alle bovenstaande artikelen zijn gebaseerd op eenling zwangerschappen. Er is maar één studie die kijkt naar gemelli zwangerschappen en ook hiervoor een customized model (ook obv. Hadlock) ontwikkelt (55). Dit model lijkt tweelingen met een hoog risico op IUVD beter te identificeren OR 2.3 (1.4 - 3.5) dan een customized eenlingmodel OR 1.2 (0.7 - 2.0).

### Overweging

Voor de implementatie van foetale echocurven als referentiewaarden voor geboortegewicht, is vanzelfsprekend overleg nodig met de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). In 2015 is een werkgroep gestart met vertegenwoordiging van de NVK, KNOV en NVOG om tot een eenduidig advies te komen. Suggestie voor nieuwe gewichtscurves worden in eind 2017 verwacht. Deze zullen prescriptief zijn in plaats van de huidige descriptieve



curven en beter aansluiten op de foetale groeicurves, omdat de kinderen met een (verwacht) laag geboortegewicht bij de totstandkoming van de curves niet meegenomen zijn, hetgeen vooral bij zwangerschappen <35 weken veel uitmaakt. (56) Tot die tijd zal door het gebruik van de bestaande PRN-curven met name in de preterme periode (26-34 weken zwangerschapsduur) in een onderdiagnostiek van SGA resulteren.

### Conclusie

Het gebruik van populatiecurven voor geboortegewicht lijkt minder goed de neonat met verhoogde kans op perinatale morbiditeit te voorspellen dan echocurven: met name in de preterme periode. Geïndividualiseerde curven hebben bij het gebruik van echocurven als referentie geen toegevoegde waarde meer.

*Niveau van bewijs:2*

### **Aanbeveling**

Gebruik de prescriptieve PRN-curven als referentie van geboortegewicht.  
Wees bewust van onderdiagnostiek van SGA met name in de preterme periode (26-34 weken zwangerschapsduur) bij descriptieve curven.

### ***Wat is de (beste) definitie van FGR?***

Essentieel voor het stellen van de diagnose is zekerheid betreffende de zwangerschapsduur (zie modelprotocol “Datering van de zwangerschap”). Men probeert bij de foetale groei een onderscheid te maken tussen fysiologische en pathologische groei. Het is op basis van gewicht of percentiel niet mogelijk een exacte scheiding aan te geven tussen pathologie (groeirestrictie met verhoogd risico op perinatale complicaties) en fysiologie (klein zonder groeirestrictie en zonder verhoogd risico). Men weet immers niet hoe groot de foetus zou moeten zijn onder optimale omstandigheden. Bij gebruik van een lager percentiel als afkapwaarde is de kans op pathologie groter maar dan worden ook meer kinderen met risico op complicaties gemist. Om de groei te beoordelen maakt men gebruik van (echoscopische) groeicurven. In een ideale definitie worden die foetussen geïdentificeerd die een verhoogde kans hebben op perinatale pathologie ten gevolge van de FGR: als afgeleide hiervan wordt een afkapwaarde (meestal p3, p5 of p10) gebruikt.

## Uitgangsvraag

Welke afkapwaarde of foetale groei identificeert foetussen met een verhoogd risico op perinatale pathologie ten gevolge van FGR het best?

## Samenvatting van de literatuur

Hoewel er zeker geen consensus over is, wordt de p10 het meest gebruikt als afkapwaarde voor de definitie van FGR. (57) Voor de definitie kan zowel EFW als AC worden gebruikt. (6)

Een Amerikaans cohort met alle geboortes in 2005, laat zien dat het risico op IUVD groter werd naarmate er een ernstigere groeirestrictie is.

Het IUVD-risico tussen de 24 en 41 weken is 58 per 10.000 bij gewicht <p3, 44 per 10.000 bij gewicht p3-p5, 26 per 10.000 bij gewicht p5-p10 en 5 per 10.000 bij gewicht >p10. Bij 38 weken zijn deze aantallen respectievelijk: 23, 10, 5 en 2 per 10.000. (58)

Een Nederlandse studie vond dat een afkapwaarde van p8 een optimale waarde is voor het voorspellen van een kunstverlossing voor foetale nood en opname op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU). (59)

De PORTO-trial (een cohort van 1.100 zwangerschappen met een EFW <p10 en een gemiddelde zwangerschapsduur bij de geboorte van 37.8 weken) laat zien dat een abnormale Doppler in de a. umbilicalis (AUmb) en echoscopisch geschat gewicht <p3, de beste voorspellers zijn voor slechte perinatale uitkomst. (60)

Een geboortegewicht <p3 is ook geassocieerd met sensore stoornissen (aOR 2.9; 95% CI 2.0-4.0), motorische stoornissen (aOR 2.5; 95% CI 1.8-3.4) en intellectuele stoornissen (aOR 2.7; 95% CI 2.4-3.0). (61)

Eveneens kan worden gekeken naar de groei tijdens de zwangerschap. Idealiter volgt elke foetus “zijn eigen lijn”, als teken dat hij voldoet aan de groeipotentie. Indien dit niet gebeurt, kan er sprake zijn van een groei-achterstand en daarmee een grotere kans op perinatale complicaties. Er is geen internationale definitie of consensus over hoeveel percentielen moeten worden overschreden voordat er sprake is van afbuigende groei. (6)

Voor het protocol van de landelijke IRIS-studie zijn actuele landelijke richtlijnen van de betrokken beroepsgroepen aangevuld met resultaten uit een Delphi-onderzoek, dat is uitgevoerd ten behoeve van de IRIS-studie. Aan dit Delphi-onderzoek namen verloskundigen (uit 1e, 2e en 3e lijn, echoscopisch actief) en gynaecologen deel. In de IRIS-studie wordt

afbuigende groei gedefinieerd als: een afbuiging van EFW of AC van minimaal 20 percentielen (bijv. van P70 naar P50) met een minimum interval van 2 weken. (62)

Zeer recent is een internationale Delphi consensus verschenen met striktere criteria voor de definitie van FGR: zoals een afbuiging van >2 kwartielen en FGR op basis van alleen Doppler afwijkingen. (63) Aangezien de criteria van de Nederlandse IRIS studie direct worden getoetst in de praktijk voor identificatie FGR is er voor de huidige richtlijn gekozen om deze over te nemen. Tevens wordt in de internationale Delphi een onderverdeling in vroege (<32 weken) en late FGR (>32 weken) voorgesteld. Aangezien er in de dagelijkse praktijk nog geen onderscheid wordt gemaakt tussen vroege en late groeirestrictie en over het algemeen bij vroege FGR zal worden overlegd met een perinatologisch centrum conform de nota 'Verwijzing naar een perinatologisch centrum', is in deze richtlijn dit onderscheid ook nog niet gemaakt.

### Overweging

Hoewel voor de definitie van FGR een EFW <p3 de beste voorspeller is voor perinatale uitkomst wordt in de meeste internationale richtlijnen en literatuur een afkapwaarde van p10 van de EFW of de AC aangehouden. Elke afkapwaarde is arbitrair, daar de morbiditeit en mortaliteit een geleidelijke schaal laat zien. Hoewel er door een hogere afkapwaarde overdiagnostiek plaats zal vinden, zorgt dit er ook voor dat minder (potentiële) FGR wordt gemist. Mogelijk zit er een lange tijd tussen twee echometingen (bijv. metingen bij 20 weken, en hierna bij 30 weken), ook in deze gevallen blijft de afbuiging van >p20 geadviseerd.

Gezien de kans op morbiditeit en mortaliteit lijkt het terecht meer overdiagnostiek dan onderdiagnostiek te accepteren. In de multidisciplinaire consensusaanbevelingen van de Nederlandse IRIS-studie ([www.irisstudie.nl](http://www.irisstudie.nl)) wordt gesteld dat zwangerschap met een AC<p5 in de tweede lijn wordt vervolgd, ook als er geen afwijkingen zijn gevonden bij aanvullende onderzoeken. Dit betekent voor de (regionale) praktijk dat bij een zwangerschap met een goede intervalgroei, AC p5-p10, normale Dopplers en zonder andere pathologie, terugverwijzing naar de standaard zorg overwogen kan worden.

### Conclusie

Het is aannemelijk dat EFW <p3 de perinatale uitkomst het best voorspelt.

*Niveau van bewijs: 2*

Op basis van consensus wordt afbuigende groei gedefinieerd als afbuiging van EFW of AC van ten minste 20 percentielen.

*Niveau van bewijs: 4*

De werkgroep is van mening dat bij een zwangerschap met goede intervalgroei, AC/EFW p5-p10, normale Dopplers en zonder andere pathologie, overwogen kan worden om terug te keren naar standaard zorg.

*Niveau van bewijs: 4*

### **Aanbevelingen**

Voor de definitie van FGR gelden de volgende criteria:

- Echoscopisch geschat kindsgewicht (EFW) onder de p10;
- Echoscopische buikomvang (AC) onder de p10;
- Afbuigende groei: een afbuiging van minimaal 20 percentielen (bijv. van P70 naar P50 met een minimum interval van 2 weken) (van AC en/of EFW).

Overweeg bij een zwangerschap met goede intervalgroei, AC/EFW p5-p10, normale Dopplers en zonder andere pathologie, terug te verwijzen naar standaard zorg.

### ***Wat is de rol van biochemische markers in het opsporen van FGR?***

#### Uitgangsvraag

Identificeren eerste trimester biochemische markers de foetussen met een vergrote kans op verhoogde perinatale morbiditeit en mortaliteit door FGR?

#### Samenvatting van literatuur

Op dit moment is er geen zinvolle biochemische marker voor het opsporen van FGR. Vele biomarkers zijn geëvalueerd als afzonderlijke (vroege) voorspellers voor foetale groeirestrictie. Markers gebruikt voor de screening voor aneuploidie en een neurale buisdefect (Humaan ChorionGonadotrofine (HCG), estradiol, inhibin A, (Pregnancy-associated plasma protein-A) PAPP-A en alfa-foetoproteïne (AFP)) bleken in een meta-analyse een lage

voorspellende waarde voor FGR te hebben, als ze niet in combinatie met andere technieken, zoals Doppler-onderzoek worden gebruikt. Eén enkele studie laat een accurate voorspelling bij een AFP-grenswaarde van >2.0 multiple of the median (MoM) zien op FGR (<P10 en <37 weken): Likelihood ratio positief (64) (LR+): 28.0 (spreiding 8.0-97.5) en LR- 0.8 (spreiding 0.6-1.1). (65) Een recente meta-analyse waarin 37 andere biomarkers op hun voorspellende accuraatheid werden onderzocht, laat een minimale betekenis zien; respectievelijk voor zogenaamde angiogenese gerelateerde markers (LR+ 1.7 (spreiding 1.0-19.8)) en LR- 0.8 (spreiding 0.0-1.0); endotheliale functie/oxidatieve stressgerelateerde markers (LR+ 2.0 (spreiding 0.8-19.2) en LR- 0.8 (spreiding 0.0-1.1)); placentaire eiwitten/hormonen-gerelateerde markers (LR+ 2.2 (spreiding 1.0-3.6) en LR- 0.8 (spreiding 0.3-3.6) en ook overige markers waaronder metabolomic profiel vertoonden lage LR+ en LR-. De beste AUC werd gevonden voor placental growth factor (PIGF) gemeten na een zwangerschapsduur van 20 weken op de voorspelling van FGR (0.86; 95% CI: 0.29-1.00). (66)

### Conclusie

Het is aangetoond dat HCG, estradiol, inhibin A, PAPP-A en AFP PIGF en andere biochemische markers in het eerste trimester geen accurate voorspellers van FGR zijn en zij dienen derhalve voor dit doeleinde niet gebruikt te worden. Het meest veelbelovend is de PIGF, echter de klinische relevantie hiervan moet nog verder worden onderzocht.

*Niveau van bewijs: 1*

### **Aanbeveling**

Routinematig bepalen van biochemische markers voor FGR lijkt niet zinvol.

## Hoofdstuk 3                      Aanvullend onderzoek

### *Uitgangsvragen*

1. Wanneer dient aanvullende diagnostiek naar oorzaak van FGR verricht te worden?
2. Welk aanvullend onderzoek is geïndiceerd bij een (echoscopische) verdenking op FGR?
  - a. Vruchtwatermeting
  - b. Doppler in a. umbilicalis
  - c. Doppler in a. cerebri media
  - d. Doppler in ductus venosus
  - e. Cardiotocografie
  - f. Foetale bewegingen
3. Hoe kan foetale bewaking praktisch toegepast worden?

### ***Wanneer dient aanvullende diagnostiek naar een oorzaak van FGR verricht te worden?***

Intra-uteriene groeirestrictie kan o.a. veroorzaakt worden door placentaire insufficiëntie, infecties en congenitale afwijkingen. In sommige gevallen kan het nuttig zijn hier onderzoek naar te verrichten.

#### Uitgangsvraag

Wanneer is aanvullend onderzoek naar een eventuele oorzaak van FGR zinvol?

#### Samenvatting van literatuur

Snijders et al. beschreven een cohort van 458 vrouwen, verwezen wegens verdenking op foetale groeibeperking. Bij groeibeperking <26 weken werd driemaal zo vaak een chromosomale afwijking waargenomen dan bij een latere zwangerschapsduur (38% versus 12%). De kans op chromosomale afwijkingen bij een normale foetale anatomie was ongeveer 1%. (67) Bij AC/EFW <p5 en FGR onder de 24 weken worden bij 19% chromosomale afwijkingen gezien (67), dit komt overeen met andere cohorten. (68) Een triploïdie is de

meest gevonden afwijking. De kans op chromosoom afwijkingen is het hoogst als de FGR gevonden is voor de 23<sup>e</sup> week, of wanneer er tevens structurele afwijkingen zijn gezien en/of waarbij er een normale Doppler van de Arteria Uterina is gevonden. (6)

De kans op congenitale afwijkingen is in SGA-kinderen vergroot. In een groot (13.074 kinderen uit Atlanta) cohort (tussen 1970-1984) met kinderen met congenitale afwijkingen was de kans op congenitale afwijkingen bij FGR 8% vs 3,3% in de referentiegroep. (69) Een recenter kleiner cohort (1091) vond deze associatie niet indien FGR werd gedefinieerd als een geboortegewicht <P10; wel was er een continue associatie (en een categoriale: cutoff <2.4) met de Ponderal Index. (70) Het is bij beide studies onduidelijk of zwangerschapsafbrekingen hierbij meegerekend werden.

Foetale infectie verklaart ongeveer 5% van de FGR gevallen. (68) De meest voorkomende infecties zijn cytomegalovirus (CMV), toxoplasmose, syphilis en malaria. Serologisch onderzoek op malaria en/of syphilis hoeft alleen in risicogroepen plaats te vinden. In een Europese multicenter prospectieve cohortstudie bleek geen relatie tussen congenitale toxoplasmose en geboortegewicht (absoluut) of SGA (<P10) (aOR 1.07 (95% CI 0.4-3.3)).

(71) Er zijn meerdere studies die bij FGR gekeken hebben naar congenitale infecties. In twee retrospectieve cohortstudies (n=319 en n=211) naar de incidentie van TORCH (Toxoplasmose, Rubella, CMV en herpes simplex) in zwangerschappen en bij neonaten met verdenking op FGR vond men in 2% een positieve CMV-infectie, de andere infecties kwamen niet voor. (72) (73) Circa 10% van de kinderen van vrouwen met een primaire cytomegalie-infectie in de zwangerschap is symptomatisch bij de geboorte. (74) Bij deze kinderen komt, naast andere verschijnselen als microcefalie, petechiën, icterus en hepato-splenomegalie, bij 50% ook verminderde groei voor. (75)

### Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat bij ernstige FGR (<p3) met een zwangerschapsduur onder de 24 weken of bijkomende echoscopische afwijkingen, aanvullend onderzoek met genetische diagnostiek zinvol is.

*Niveau van bewijs: 3*

Er zijn aanwijzingen dat bij FGR alleen CMV-diagnostiek zinvol is: niet het bepalen van TORCH-serologie.

*Niveau van bewijs: 3*

Er zijn aanwijzingen dat er bij FGR een grotere incidentie van congenitale afwijkingen is.

*Niveau van bewijs: 3*

### Overweging

Gezien bovenstaande bevindingen is een GUO te overwegen bij vroege (<32 weken) of ernstige FGR (EFW of AC<p3). Om bij alle zwangeren met vermoeden van FGR een GUO te verrichten is niet doelmatig, temeer gezien de verruiming van de definitie (met percentiel afbuiging) en de daarbij geaccepteerde overdiagnostiek. Bij bevestigde FGR kan GUO overwogen worden.

### **Aanbevelingen**

Overweeg bij FGR (<p5) onder de 24 weken of bijkomende echoscopische afwijkingen aanvullend onderzoek met genetische diagnostiek.

Overweeg bij FGR onderzoek naar CMV.

Overweeg bij een vroege (<32 weken) FGR een GUO om congenitale afwijkingen op te sporen.

### ***Welk aanvullend onderzoek is geïndiceerd bij een (echoscopische) verdenking op FGR?***

Men kan naast biometrie ook vruchtwater meten en Doppler-metingen doen van de a. umbilicalis (AUmb), a. cerebri media (ACM), ductus venosus en a. uterina. Richtlijnen over hoe deze gemeten dienen te worden, zijn elders beschreven. (76) Tevens kan een CTG gemaakt worden of gelet worden op foetale bewegingen.

### *Vruchtwatermeting*

De hoeveelheid vruchtwater in de zwangerschap kan geschat worden met behulp van de maximale verticale pocket lengte (MVPL=SDP=single deepest pocket) (<2 cm) of met de vierkwadranten vruchtwater-index (amniotic fluid index: AFI). Oligohydramnion kan gedefinieerd worden als AFI <5 cm of MVPL <2 cm, waarbij in een meta-analyse de voorkeur voor gebruik van de MVPL wordt uitgesproken. (77)



Voor de diagnostiek van een geboortegewicht <p10 wordt voor een oligohydramnion klinisch niet-buikbare specificiteit gevonden. Door respectievelijk Megann en Chauhan: 5% (95% BI 0-18%) en 14% (95% BI 4-33%) met een AUC van respectievelijk 0.65 (95% BI 0.55-0.57) en 0.69 (95% BI 0.55-0.75). (78, 79) Echoscopische meting van de AFI bij opname op de verloskamers (bij algemene populatie) ter voorspelling van foetale nood verbeterde niet de neonatale uitkomsten, maar dit ging wel gepaard met meer bijstimulatie (RR 1.6; 95% BI 1.3 - 1.9) en een verdubbeling (RR 2.0; 95% BI 1.1 - 3.8) van het aantal sectio's voor foetale nood. (80)

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van het meten van de hoeveelheid vruchtwater bij echoscopische verdenking op FGR?

### Samenvatting van literatuur

Bij foetus verdacht voor FGR met een oligohydramnion is de positieve LR voor een sectio vanwege foetale nood 2.0 (95% CI 0.8-5.0) en voor een NICU-opname 1.4 (95% CI 0.6-2.3), waarmee het geen voorspeller is van te verwachten peripartale problemen bij de foetus en/of neonaat. (81)

Er zijn daarmee onvoldoende aanwijzingen dat het echoscopisch schatten van het vruchtwater bij een verdenking op FGR kan bijdragen in de foetale bewaking en dat dit kan leiden tot een verbetering van de peripartale uitkomsten.

### Conclusie

Er is geen bewijs dat bij FGR oligohydramnion een voorspeller is voor perinatale uitkomst. Derhalve dient er geen beleid te worden gemaakt alleen op basis van vruchtwatermetingen.

*Niveau van bewijs: 3*

### **Aanbeveling**

Er dient geen beleid te worden gemaakt alleen op basis van vruchtwatermetingen bij FGR.

### *Arteria. umbilicalis*

Bij de meting van Doppler in de a. umbilicalis (AUmb) kijkt men naar de Pulsatility Index (PI). In de literatuur wordt een afwijkend PI meestal gedefinieerd als  $PI > p95$ , eind diastolische nulflow of retrograde flow (AREDF), waarbij deze definities in theorie een oplopende graad van ernst aangeven.

Bij laagrisicozwanteren is het nut van routine Doppler van de AUmb niet aangetoond. (82)

In hoogrisicozwangerschappen (maar nog zonder een vastgestelde FGR) is de waarde van de AUmb onderzocht in een Cochrane review uit 2013. De 18 geïnccludeerde studies (>10.000 zwangeren) waren over het algemeen van wisselende kwaliteit met mogelijk publicatiebias. Het gebruik van AUmb-Doppler laat in deze review een mogelijke reductie van 29% op perinatale sterfte zien (risk ratio (RR) 0.71, 95% (CI) 0.52 - 0.98, 16 studies, 10.225 baby's, 1.2% versus 1.7 %, number needed to treat (NNT) = 203; 95% CI 103 - 4352), met minder inleidingen (RR 0.89, 95% CI 0.80 - 0.99, 10 studies, 5633 zwangeren) en minder keizersneden (RR 0.90, 95% CI 0.84 - 0.97, 14 studies, 7918 zwangeren). (83)

Een tweede review is gedaan door Morris et al. in 2011, deze includeerden 104 studies. De voorspellende waarde voor FGR was LR+ van 3.76 (2.96, 4.76) en pooled LR- van 0.52 (0.45, 0.61) IUVD (pooled LR+ = 4.37 (0.88, 21.8); pooled LR- = 0.25 (0.07, 0.91)) en voor acidose (pooled LR+ = 2.75 (1.48, 5.11); pooled LR- = 0.58 (0.36, 0.94)). (84)

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van het meten van de Doppler in de AUmb bij echoscopische verdenking op FGR?

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen (- Mesh: Fetal growth retardation + Umbilical artery/ sonography + limits: English, humans) gezocht naar systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde gecontroleerde studies of ander vergelijkend onderzoek. Er zijn geen meta-analyses geïnccludeerd, wel zijn 2 systematic reviews, 7 RCT's en 8 cohortstudies geïdentificeerd. Op basis van titel en abstract zijn twee studies geïnccludeerd. (85, 86) Ten slotte zijn reeds bekende relevante studies meegenomen. (60, 87)

### Samenvatting van literatuur

In 2013 verscheen de PORTO-trial, dit was een cohort van 1100 zwangerschappen met een EFW <p10. Een slechte perinatale uitkomst (samengestelde score) kwam voor in 5,2% van de neonaten. Indien er een abnormale AUmb was (gedefinieerd als PI >p95, nulflow of reversed flow) steeg dit naar 11,5%, indien er tevens een groei <p3 was, steeg dit percentage verder naar 16,7%. (60)

Baschat heeft bij 308 foetussen met EFW < p10 de AUmb gemeten. Foetussen met verhoogde PI in AUmb hadden lagere navelstreng pH's (arterieel 7.23 +/- 0.08 vs. 7.25 +/- 0.1; P <.02; veneus, 7.31 +/- 0.01 vs. 7.34 +/- 0.09; P =.01), foetale nood (26.3% vs. 8.6%; P <.0001), NICU-opnames (40.7% vs. 30.7%; P <.005) en IRDS (66% vs. 27.3%; P <.03). (87)

Van oudsher werd gesteld dat bij FGR t.g.v. placentaire insufficiëntie eerst de AUmb stijgt (afwijkend >p95), er dan nul- en omgekeerde flow optreedt in de AUmb en aansluitend ook de A. Cerebri Media (ACM) en ten slotte de Ductus Venosus- (DV) afwijking vertoont. Deze sequentie blijkt echter minder evident, met name als de FGR laat (>34 weken) optreedt. (85) (86)

Afhankelijk van de mate van afwijking van de PI AUmb wordt foetale bewaking geïndiceerd (zie verder / figuur 2).

### Conclusie

Het is aannemelijk dat bij zwangeren met verdenking op FGR, Doppler-onderzoek van de AUmb onder de 34 weken het risico op perinatale sterfte verkleint.

*Niveau van bewijs: 2*

### **Aanbeveling**

Meting van PI in de AUmb dient te worden gedaan bij zwangerschappen met verdenking op FGR.

### ***Arteria Cerebi Media***

### **Aanbeveling**

[Bepaal niet het beleid bij een foetus met vermeende groeirestrictie \(AD>32 weken\) op basis van de uitkomsten van de ACM of CPR Doppler, tenzij in onderzoeksetting.](#)

### *Ductus venosus (DV)*

Bij een ductus venosus-meting beoordeelt men naar de PI en de aanwezigheid van de A-top. De A-top ontstaat door de foetale atriale contractie en behoort positief te zijn. De PI is afwijkend als deze  $>p95$  is, de A-top is afwijkend als deze negatief is.

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van het meten van de Doppler in de ductus venosus (DV) bij echoscopische verdenking op FGR?

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen (- Mesh: Fetal growth retardation + Ductus venosus/ultrasonography. --> English, humans) gezocht naar systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde gecontroleerde studies of ander vergelijkend onderzoek. Op basis van deze search waren er geen meta-analyses, 3 systematic reviews (recentste 2012) en 5 RCT's van na 2012 geïdentificeerd. Op basis van titel en abstract is 1 RCT, de TRUFFLE-studie, geïnccludeerd. (Lees 2013, (94)) Ten slotte zijn een bekende meta-analyse (95) en follow-up van de TRUFFLE-studie geïnccludeerd. (96)

### Samenvatting van literatuur

In 2011 verscheen een meta-analyse o.b.v. cohortstudies over perinatale uitkomsten bij premature FGR (24-37 weken) en afwijkende Dopplers (verhoogde PI of REDF in AUmb en/of afwijkende Doppler in DV). In vergelijking met normaal gegroeide premature neonaten was de kans op neonatale sterfte groter in de FGR-groep. Over alle termijnen heen was de kans op sterfte groter als er DV-afwijkingen waren (percentages niet gegeven, wel  $p<0,01$ ). De kans op een IUVD was 14% (range 6,6-23,5%), als er afwijkende Dopplers in AUmb en DV waren en 8,4% (5,9-11,3%) als de DV normaal was bij een afwijkende PI AUmb (verhoogd en/of REDF). (95)

De recent gepubliceerde uitkomst van de TRUFFLE-studie laat geen verschil in perinatale uitkomsten zien tussen foetale bewaking met een DV-meting versus een geautomatiseerde beoordeling van het CTG (STV-meting). (96) Dit was een prospectief cohort (n=503) met FGR-foetussen (AC  $<p10$  en PI van AUmb  $>p95$ ) tussen de 26+0 en 32+0 weken, de indicatie

voor termineren was gebaseerd op variabiliteit van het CTG of DV-meting (of >p95 of afwezige A-top). De zwangerschapsduur bij inclusie was 29 +/- 1,6 weken. De zwangerschapsduur bij de bevalling was 30,7 +/- 2,3. (94)

Ook de overleving en neurologische uitkomst op tweejarige leeftijd liet geen verschil zien. De neurologische uitkomst toonde een goede uitkomst per groep: bewaking o.b.v. CTG (77%) vs DV p95 (84%) en DV no A-top (85%) (ptrend=0.09)). (96)

### Overweging

De TRUFFLE-studie vergelijkt DV met een geautomatiseerde analyse van het CTG (short term variability: STV). Het is niet vergeleken met het conventioneel gebruik van het CTG, daarmee is de vertaalslag naar de dagelijkse praktijk lastig te maken.

Daarbij behoort het meten van de DV in tegenstelling tot de AUmb. en de ACM niet tot de standaard bekwaamheid van de (perifeer) gynaecoloog.

Er zijn (nog) geen RCT's die foetale bewaking regimes middels AUmb, ACM en CTG vergelijken met een regime met AUmb, ACM, CTG en DV: derhalve kan de waarde van de DV nog niet vastgesteld worden.

### Conclusie

Het is niet aangetoond dat het toepassen van de DV in de bewaking van de FGR foetus resulteert in verbetering van de neonatale uitkomsten.

*Niveau van bewijs: 3*

### **Aanbeveling**

Er dient geen beleid te worden gemaakt o.b.v. DV bij FGR.

### *Cardiotocografie*

Cardiotocografie (CTG) is ingevoerd als antenatale en durante partu registratie om de foetale conditie te bepalen (en idealiter asfyxie te reduceren (97)). Naast het standaard CTG bestaan er computergeanalyseerde CTG's. In dit stuk zal alleen het standaard CTG aan de orde komen.

Over het gebruik in de algehele populatie zijn in 2012 twee meta-analyses verschenen. Eén over het antenatale gebruik en één over het gebruik op de verloskamers.

Grivell vond zes studies (met 2105 vrouwen) over het gebruik van een antenaal CTG. Hierbij was het risk ratio (RR) op perinatale mortaliteit 2.05 (95% CI 0.95 - 4.42), RR op sectio caesarea 1.06 (95% CI 0.88 - 1.28) en voor vermijdbaar foetaal overlijden RR 2.46 (95% CI 0.96 - 6.30): met de kanttekening dat de studie onvoldoende statistische power had op deze laatste uitkomst. (97)

Devane includeerde 4 studies met meer dan 13.000 vrouwen op verloskamers. Vergeleken met intermitterende auscultatie is de RR op een sectio caesarea in de CTG-groep 1.20 (95% CI 1.00-1.44), op vaginale kunstverlossing RR 1.10 (95%CI 0.95-1.27), en foetaal of neonataal overlijden RR 1.01 (95% CI 0.30 -3.47). De kans op een MBO was RR 1.28 (95% CI 1.13 -1.45). (98)

Beide reviews laten dus geen verbeterde uitkomsten zien bij het gebruik van CTG's in de algemene populatie.

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van het gebruik van CTG bij echoscopische verdenking op FGR?

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen (- Mesh: Fetal growth retardation + cardiotocography --> English, humans) gezocht naar systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde gecontroleerde studies of ander vergelijkend onderzoek. Op basis van deze search waren er geen meta analyses, geen systematic reviews, 12 reviews en 4 RCT's of observationele studies vanaf 2005 geïdentificeerd. Op basis van titel en abstract zijn 2 RCT's geïncludeerd. (Flynn 2014 (99), Habek 2007. (100)) Ten slotte zijn een Cochrane review uit 2012 en bekende relevante studies geïncludeerd.

### Samenvatting van literatuur

Over het gebruik van CTG specifiek bij voor FGR verdachte foetus is in 2012 een Cochrane review verschenen. (101) Hierin werd één studie geïncludeerd met 167 zwangeren met

verdenking op FGR op basis van echo en met een zwangerschapsduur tussen 24 en 36 weken. (102) In deze studie werd tweemaal per week controle (biofysisch profiel, non-stresstest, echo AUmb, ACM en arteria uterina) vergeleken met controle eenmaal per twee weken. In de groep met meer frequent testen hadden zwangeren 25% meer kans om te worden ingeleid zonder effect op keizersnede of perinatale uitkomst. Deze studie was echter niet gepowered voor uitkomst perinatale morbiditeit of mortaliteit en zwangerschappen met afwijkend Doppler of verminderd vruchtwater waren geëxcludeerd. Concluderend wordt gesteld dat meer onderzoek inclusief patiëntvoorkeur nodig is.

Een cohort van 13 zwangeren uit 1992 liet zien dat afname van de variabiliteit meestal samen viel met het ontstaan van deceleraties en stijging van de basisfrequentie. (103) Deze veranderingen op het CTG hangen samen met slechtere navelstreng pH's (cohort n =87, uit 1990). (104)

Flynn onderzocht in 1979 50 vrouwen bij wie postpartum een SGA werd vastgesteld. Bij deze CTG's waren verminderde variabiliteit en deceleraties ook duidelijk geassocieerd met IUVD's. (99)

Habek (2007) onderzocht de waarde van Doppler, biofysisch profiel en het peripartale CTG bij 58 vrouwen (tussen 28 en 42 weken) verdacht voor FGR. Het CTG werd geclassificeerd als normaal, prepathologisch of pathologisch. Hierbij was er een duidelijke correlatie tussen de beoordeling van het CTG en de postnatale uitkomst (goed, slecht, dood) in de normale en pathologische groep ( $p < 0,005$ ), echter niet in de prepathologische groep. (100)

Boehm keek in 1986 naar het effect van een tweewekelijks CTG in vergelijking met een wekelijks CTG bij hoogrisicopatiënten: o.a. FGR als ook PE, PIH, serotiniteit. Hierbij werd een niet-significante daling gevonden van de kans op IUVD (10,6/1000 naar 5,8/1000). (105) Het biofysisch profiel (een combinatie van CTG, schatting van de hoeveelheid vruchtwater, foetale bewegingen, tonus en ademhalingsbewegingen) werd door sommigen aanbevolen als een betere bewakingstechniek dan CTG alleen. (106) Gerandomiseerde vergelijking van het biofysisch profiel met andere methoden van foetale bewaking bij hoogrisicozwangerschappen liet geen verschillen in perinatale uitkomsten zien (4 studies, n=2828). (107)

### Overwegingen

Hoewel er een gebrek aan bewijs is voor het gebruik van een CTG als foetale bewaking bij zwangerschappen met verdenking op FGR, wordt dit internationaal wel toegepast. In de huidige dagelijkse praktijk is er grote variatie in de frequentie en indicatie voor het CTG.

De RCOG-richtlijn adviseert om bij zwangerschappen met verdenking FGR en afwijkend Doppler van de AUmb (absent of reversed end diastolic flow) dagelijks een CTG te maken. Zowel over de frequentie als over de locatie van het CTG (klinisch, thuismonitoring of poliklinisch) is geen literatuur beschikbaar. De RCOG-richtlijn geeft geen advies over indicatie en frequentie van een CTG bij zwangerschappen met verdenking op FGR. Conform de NVOG-richtlijn 'Intrapartum Foetale Bewaking' is durante partu continue CTG-bewaking aanbevolen bij zwangeren met een verhoogd risico op perinatale asfyxie.

Gezien bovenstaande kan uit pragmatische overwegingen de frequentie van CTG-bewaking afhankelijk van de Doppler-afwijking worden aangepast, met als voorstel:

- |                    |  |
|--------------------|--|
| • Normale Dopplers | Geen CTG-bewaking                          |
| • PI AUmb >p95     | Minimaal 2/week CTG                        |
| • PI AUmb AREDF    | Minimaal om de dag, overweeg dagelijks CTG |

### Conclusie

Het is aannemelijk dat er een relatie is tussen het CTG (de classificatie of de variabiliteit) en de neonatale uitkomst.

*Niveau van bewijs: 3*

De werkgroep is van mening dat bij FGR in de antepartum periode met:

- |                    |  |
|--------------------|--|
| • Normale Dopplers | Geen CTG-bewaking                          |
| • PI AUmb >p95     | Minimaal 2/week CTG                        |
| • PI AUmb AREDF    | Minimaal om de dag, overweeg dagelijks CTG |

*Niveau van bewijs: 4*

De werkgroep is van mening dat het CTG de laatste stap is in de foetale bewaking bij FGR. Zolang het CTG normaal is, kan worden afgewacht.

*Niveau van bewijs: 4*



## Aanbeveling

Overweeg antepartum als frequentie van CTG-bewaking bij FGR:

- |                    |  |
|--------------------|--|
| • Normale Dopplers | Geen CTG-bewaking                          |
| • PI AUmb >p95     | Minimaal 2/week CTG                        |
| • PI AUmb AREDF    | Minimaal om de dag, overweeg dagelijks CTG |

Zolang het CTG normaal is, kan een afwachtend beleid worden gevoerd.

## *Foetale beweging*

### Uitgangsvraag

Wat is de toegevoegde waarde van het bijhouden van foetale bewegingen bij echoscopische verdenking op FGR?

### Samenvatting van literatuur

Naast het CTG geldt ook de subjectieve beoordeling van foetale bewegingen als een vorm van foetale bewaking. In een Noors cohort daalde door schriftelijke informatie aan zwangeren in combinatie met de implementatie van een richtlijn voor professionals de intra-uteriene sterfte, in een niet-specifiek SGA-cohort in de groep zwangeren met afgenomen kindsbewegingen aanzienlijk (OR 0.51; 95% CI 0.32-0.81) alsook in de gehele zwangeren populatie (OR 0.67; 95% CI 0.48-0.93). (108) Het is aannemelijk dat subjectieve beoordeling van foetale bewegingen ook bij zwangerschappen verdacht voor SGA zal bijdragen aan antenatale sterfte reductie.

### Conclusie

De werkgroep is van mening dat indien een zwangere vrouw met FGR zich meldt met minder foetale beweging, foetale bewaking moet worden ingesteld of termineren van de zwangerschap moet worden overwogen afhankelijk van de zwangerschapsduur.

*Niveau van bewijs: 4*

## Aanbeveling

Neem minder foetale beweging bij zwangeren met FGR mee in de overweging voor intensivering foetale bewaking of termineren van de zwangerschap afhankelijk van de zwangerschapsduur.

## Hoofdstuk 4                      **Beleid**

De behandeling van een reeds vastgestelde groeirestrictie is momenteel gericht op een tijdige bevalling. Behandelingen zoals hyperalimentatie, hyperoxygenatie of toediening van Sildenafil, hebben tot op heden geen aangetoond nuttig effect. (109-112)

### ***Uitgangsvragen***

1. Wat heeft een betere maternale en neonatale uitkomst bij à terme FGR: inleiding of expectatief beleid met foetale bewaking?
2. Wat heeft een betere maternale en neonatale uitkomst bij preterme FGR: termineren van de zwangerschap of expectatief beleid met foetale bewaking?
3. Welke preventieve maatregelen zijn zinvol bij hoogrisicopatiënten op FGR?

### ***Wat heeft een betere maternale en neonatale uitkomst bij à terme FGR: inleiding of expectatief beleid met foetale bewaking?***

Het betreft hier de groep patiënten na 37 weken zwangerschap met de klinische verdenking op een intra-uteriene groeirestrictie (echoscopisch vastgesteld).

#### *Neonatale uitkomsten*

#### Uitgangsvraag

Wat heeft een betere neonatale uitkomst (gelet op morbiditeit /mortaliteit /asfyxie en (NICU-) opnames), het nastreven van de partus of expectatief beleid met foetale bewaking?

#### Samenvatting van literatuur

In 2010 is de Nederlandse DIGITAT-studie gepubliceerd. Dit is de eerste RCT die op dit onderwerp verricht is, hiervoor zijn alleen observationele studies gepubliceerd. (113) In de DIGITAT-studie werd gerandomiseerd tussen het nastreven van de partus of expectatief

beleid bij verdenking op FGR (AC of EFW < p10, of afbuigende groei) vanaf 36 weken. Een expectatief beleid bestond uit tweemaal per week een (poli)klinische controle met CTG.

Een samengestelde foetale uitkomst (neonatale sterfte, 5 minuten Apgar-score <7, pH in AUmb <7,05 of een NICU-opname) was niet verschillend tussen de beide groepen: inleiding 5,3% en expectatief beleid 6.1% (verschil -0,8% CI -4,3 – 2,8%). Het geboortegewicht verschilde tussen beide groepen ten nadele van de inleidingsgroep (2420 g vs 2550 g, verschil 130 g 95% CI -188gr - -71 g p<0,001). Het aantal neonaten met een geboortegewicht onder de p3 was groter in de expectatieve groep; 13% vs 31% (verschil -18,1% 95% CI -24,3 - -12%, p<0,001). (114)

Een follow-upstudie twee jaar postpartum heeft gekeken naar de neurologische ontwikkeling van deze kinderen. Door middel van vragenlijsten ingevuld door de ouders (50% respons) werd gekeken naar de gedrags- en neurologische ontwikkeling. Er was geen aantoonbaar verschil in ontwikkeling tussen de twee groepen. Over het geheel scoorden neonaten met een geboortegewicht onder de p2,3 of opname op de NICU het slechtst. (115)

Indien de inleiding tussen de 36-37 weken plaatsvond in vergelijking met na 38 weken, bestaat er een hogere kans op neonatale opname: er wordt iets meer hyperbilirubinaemie en hypoglycaemie gevonden; echter het is niet uit te sluiten dat de verhoogde tendens tot neonatale opnames veroorzaakt wordt door het routinematig opnemen op basis van een kortere zwangerschapsduur (116)

### *Maternale uitkomsten*

#### Uitgangsvraag

Wat heeft een betere maternale uitkomst (gelet op aantal kunstverlossingen, patiënttevredenheid), inleiding of expectatief beleid met foetale bewaking?

#### Samenvatting van literatuur

In de DIGITAT-studie was er geen verschil in modus partus tussen beide groepen. Logischerwijs bevielen vrouwen in de inleidingsgroep eerder (0,9 dagen na randomisatie vs. 10,4 dagen). Uiteindelijk werd 50% van de vrouwen in de expectatieve groep ook ingeleid. Het percentage sectio's en kunstverlossingen is niet significant verschillend en bedroeg resp. 14,0% en 8,4% in de inleidingsgroep en 13,7% en 8.2% in de expectatieve groep. (114)

De kwaliteit van leven bij alle kandidaten van de DIGITAT-studie (naast de gerandomiseerde patiënten ook de niet-gerandomiseerde patiënten) is tevens onderzocht, gemeten met de Short Form (SF-36), European Quality of Life (EuroQoL 6D3L), Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) en Symptom Check List (SCL-90). De beide groepen hadden een lagere Mental Component Score dan referentiewaarden maar onderling was er geen verschil meetbaar. (117) Dezelfde vragenlijsten zijn gebruikt om een patiëntenvoorkeur voor één van beide behandelingen te berekenen met behulp van Discrete Choice Experiment. Deze toonde geen voorkeur van de deelnemers voor één van beide behandelingen. (118) De patiënten die niet gerandomiseerd werden zijn hierin niet meegenomen; het is mogelijk dat deze niet deelnamen vanwege een duidelijke voorkeur voor één van beide behandelingen. Dat is uit deze studie niet te halen.

### *Kosten*

Een economische analyse heeft o.b.v. cijfers uit 2009 berekend dat een inleiding gemiddeld 7.106 euro kost en een expectatief beleid 6.995 euro; hetgeen niet verschillend is (verschil 111 euro 95% CI -1295 – 1.640). (118)

### Overweging

In de praktijk wordt er in de tweede lijn veelal in de à terme periode ingeleid. Er is geen literatuur beschikbaar om een uiterlijke zwangerschapsduur aan te raden. In de DIGITAT-studie traden er geen IUVD's op. Bij de observationele studie van niet-gerandomiseerde patiënten traden 3 IUVD's op (0,7%) waarvan 2 van de 3 na de 40 weken. Derhalve is inductie van de baring bij 40 weken te overwegen.

Er zijn regionale afspraken nodig over de uiterlijke termijn van bevalling bij vermoeden van FGR. Bij deze keuze worden natuurlijk ook de ernst en oorzaak van de FGR meegenomen.

### Conclusie

Het is aangetoond dat bij à terme FGR het nastreven van de partus en een expectatief beleid (met min 2/week foetale bewaking) gelijkwaardig zijn in neonatale en maternale uitkomsten en bestaat er dus geen duidelijke voorkeur tussen beide opties. Patiëntenvoorkeur speelt daarom vooral tussen de 38 en 40 weken een belangrijke rol.

*Niveau van bewijs: 1*

Er zijn aanwijzingen dat bij FGR onder de p3 termineren van de zwangerschap bij 37 weken ter voorkoming van een slechte neurologische uitkomst aan te raden is.

*Niveau van bewijs: 3*

De werkgroep is van mening dat er regionale afspraken nodig zijn over de uiterlijke termijn van bevalling bij vermoeden van FGR.

*Niveau van bewijs: 3*

### **Aanbevelingen**

Bij à terme FGR dient patiëntenvoorkeur tussen de 38 en 40 weken een rol te spelen met betrekking tot de termijn van termineren van de zwangerschap.

Bij een FGR onder de p3 (AC of EFW) is termineren van de zwangerschap bij 37 weken aan te raden.

Maak regionale afspraken in het verloskundig samenwerkingsverband over de uiterlijke termijn van bevalling bij vermoeden van FGR.

### ***Wat is het beste beleid bij FGR onder de 37 weken?***

In de preterme periode (24+0 tot 36+6 weken) is de afweging tussen beëindiging van de zwangerschap of expectatief beleid met foetale bewaking. De mate van prematuriteit en het geschatte foetale gewicht maken een individuele keuze zeer belangrijk. Voor de uitgangsvraag is een onderscheid gemaakt in neonatale en maternale uitkomsten.

#### *Neonatale uitkomsten*

##### Uitgangsvraag

Welk beleid leidt tot een betere neonatale uitkomst (bij een zwangerschapsduur van 24-36 weken): termineren van de zwangerschap of een expectatief beleid met foetale bewaking?

## Samenvatting van literatuur

De Cochrane review uit 2012 (119) bevat slechts één studie: de GRIT-studie. (120)

De GRIT-studie onderzocht het effect van directe beëindiging van de zwangerschap vs. expectatief beleid bij zwangerschappen tussen de 24 en 36 weken waarvan de behandelende artsen niet wisten welk beleid beter was (n=548). In beide groepen had 90% van de foetussen een groeirestrictie en 70% afwijkende Doppler in AUmb.

In de GRIT-studie was de perinatale sterfte voor ontslag uit het ziekenhuis 10% in de directe groep (n=296) en 9% in de uitgestelde groep (n=291) (OR 1.1; 95% CI 0.61–1.8). (120) In de directe groep trad er nog tweemaal een intra-uteriene vruchtdood op, in de uitgestelde groep waren dit er negen (p 0,03). De postpartumsterfte bedroeg 27% in de directe groep en 18% in de uitgestelde groep (p 0,21). In de directe groep zat er gemiddeld 0,9 dagen tot de partus, in de uitgestelde groep was dit 4,9 dagen. (120)

Na het uitkomen van de Cochrane review is nog de TRUFFLE-studie verschenen (2013). Deze beschrijft de neonatale uitkomsten van een prospectief cohort (n=503) met FGR-foetussen (AC <p10 en PI van AUmb >p95) tussen de 26+0 en 32+0 weken. (94) De indicatie voor het termineren was gebaseerd op variabiliteit van het CTG of DV-meting (of >p95 of afwezige A-top).

De zwangerschapsduur bij inclusie was 29 +/- 1,6 weken. Bij 2,5% van de foetussen trad er foetale sterfte op. Van de levendgeboren neonaten trad er bij 27 (5,5%) neonatale sterfte op en 118 (24%) hadden een ernstige morbiditeit (bronchopulmonale dysplasie, ernstige cerebrale bloeding, neonatale sepsis of necrotizing enterocolitis).

De zwangerschapsduur bij de bevalling was 30,7 +/- 2,3. 97% beviel per sectio en deze was meestal (81%) geïndiceerd o.b.v. foetale conditie. De tijd tot bevalling was afhankelijk van de maternale conditie: 13 dagen voor vrouwen zonder hypertensie, 8 dagen bij zwangerschapshypertensie, 4 dagen met pre-eclampsie en 3 dagen als patiënte het HELLP-syndroom had. (94)

Zowel bij de GRIT- als TRUFFLE-studie is gekeken naar lange-termijn-uitkomsten.

In de GRIT-studie was het aantal kinderen dat op tweejarige leeftijd overleed of zwaar gehandicapt (gedefinieerd als cerebral palsy, visusstoornis, gehoorproblemen of Griffiths-score onder de 70) was 19% in de directe groep en 16% in de uitgestelde groep (OR 1,1 credibility interval 0,7-1,8). De handicaps kwamen met name voor bij kinderen geboren onder de 31 weken zwangerschapsduur (13% vs 5%). Er was geen verschil in Griffiths-score tussen

de groepen. (121) Bij de TRUFFLE-studie was er eveneens geen verschil in overleving en neurologische uitkomst op tweejarige leeftijd (o.b.v. CTG (77%), DV p95 (84% en DV/A-top (85%) (ptrend=0.09)). In de groep DV A-top waren er meer overlevenden zonder neurologische schade (95%) dan in de CTG-groep (85%,  $p=0,005$ ). (96)

Op 6 tot 13 jarige leeftijd (gemiddeld 9 jaar) is een deel van de GRIT-kinderen nogmaals onderzocht. In de directe respectievelijk uitgestelde groep was 14% vs. 17% van de kinderen overleden of zwaar gehandicapt. Bij de onderzochte kinderen was de gemiddelde cognitieve score (SD), 95 (15) en 96 (14); motorscores waren 8.9 (7.0) en 8.7 (6.7) en gedragsscores, door ouders vastgesteld, 10.5 (7.1) en 10.5 (6.9). (122)

Indien verwacht wordt dat geboorte voor 34 weken zal plaatsvinden, wordt aangeraden eenmalig (liefst 2-7 dagen voor geboorte) een kuur corticosteroiden toe te dienen ter bevordering van de foetale longrijping. (123, 124) Er zijn geen gerandomiseerde studies betreffende het effect van antenataal corticosteroiden bij kinderen met groeibeperking. (125) Er is wisselend gepubliceerd over het voordeel van corticosteroidgebruik bij FGR; sommige laten een positief effect (gelijkwaardig aan normaal gegroeide neonaten) zien, (126) andere tonen dit niet. (127)

Indien een baring voor de 30 weken plaatsvindt, is tevens magnesiumsulfaat aangewezen; zie hiervoor de richtlijn 'Dreigende vroeggeboorte'. (124)

## *Maternale uitkomsten*

### Uitgangsvraag

Welk beleid leidt tot een betere maternale uitkomst (bij een zwangerschapsduur van 24-36 weken): termineren van de zwangerschap of een expectatief beleid met foetale bewaking?

### Samenvatting van literatuur

Voor deze vraag is gekeken naar de GRIT-studie. Partus vond meestal plaats via sectio caesarea: 91% in de 'direct beëindigen' groep en 79% in de 'afwachtende' groep (OR 2.7 CI 1.6–4.5). Onder de 30 weken zwangerschapsduur bedroeg dit 96% vs 85% en boven de 30 weken 88% vs 76%. Na randomisatie duurde het respectievelijk 0.9 (0.4–1.3) en 4.9 (2.0–10.8) dagen tot de geboorte. Bij randomisatie onder de 30 weken was dit 0.8 (0.3–1.1) vs 3.2

(1.5–8.0) dagen, boven de 30 weken 0.9 (0.5–1.6) vs 6.7 (2.8–14.0) dagen. (120) Er is niet specifiek gekeken naar maternale morbiditeit of tevredenheid.

### Overweging

In de preterme periode is de termijn van grote invloed op het te voeren beleid daar de neonatale uitkomsten zeer verschillend zijn bij verschillende termijnen. De verrichte onderzoeken includeerden zwangerschappen tussen resp. 24-36 (GRIT) of 26-32 (TRUFFLE) weken. De GRIT-studie heeft geen subanalyse gedaan t.a.v. de termijn.

Lee et al. hebben geprobeerd de optimale timing van bevalling te berekenen in een simulatie-cohort van 10.000 zwangeren met een FGR (<p10) en een afwijkende AUmb. tussen de 34 en 38 weken. Het optimum tussen het risico op IUVD, neonatale sterfte en cerebrale parese lag op 35 weken. (128)

De GRIT-studie laat dus zien dat bij preterme FGR tussen de 24 - 36 weken enige verlenging van de zwangerschap (5 dagen) kan worden nagestreefd, ook bij afwijkende Dopplers. Dit beleid gaat gepaard met een iets afgenomen kans op een sectio caesarea (79% vs 91%) en het gelijk blijven van perinatale en langere-termijn-uitkomsten (6-13 jaar). De TRUFFLE-studie laat zelfs een verlenging van 3-13 dagen zien.

### Conclusie

Het is aannemelijk dat bij preterme FGR (24-36 weken) met of zonder Doppler-afwijkingen een expectatief beleid kan worden gevoerd indien er goede foetale bewaking is.

*Niveau van bewijs: 2*

### **Aanbeveling**

Bij preterme FGR (24-36 weken) met of zonder Doppler-afwijkingen kan een expectatief beleid worden gevoerd indien er goede foetale bewaking is.



## ***Welke preventieve maatregelen zijn zinvol bij een hoog risico op FGR?***

Er zijn verschillende preventieve maatregelen geprobeerd. Er zijn geen aanwijzingen dat bedrust effectief is voor de behandeling of preventie van foetale groeibeperking, terwijl er wel mogelijke schadelijke effecten zijn. (129) Vermijding van toxische stoffen en stoppen met roken zijn belangrijke preventieve maatregelen. De geboortegewichten van kinderen van vrouwen die het roken vroeg in de zwangerschap hebben gestaakt, zijn niet verschillend van die van kinderen van vrouwen die nooit hebben gerookt of al voor de zwangerschap zijn gestopt. Dit geldt ook voor drugs en een overconsumptie van alcohol.

### *Invloed van acetylsalicylzuur op neonatale uitkomsten*

Indien FGR samenhangt met placentaire insufficiënte wordt al langere tijd acetylsalicylzuur (ASA) als preventieve behandeling voorgeschreven. Het gaat dus niet om vrouwen bij wie al een groeirestrictie is vastgesteld. Alleen ASA is overtuigend onderzocht en wordt daarom besproken. Indien de FGR niet berust op placentaire insufficiënte is ASA niet aangewezen. Gezien de relatie tussen hypertensieve aandoeningen en FGR zijn de onderzoeken die gedaan zijn meestal in samenhang hiermee.

### Uitgangsvraag

Kan gebruik van ASA (vroeg) in de zwangerschap FGR of neonatale morbiditeit en mortaliteit voorkomen?

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen (- Mesh: Fetal growth / intra uterine growth + retardation / restriction + aspirine / acetyl salicylic acid --> English, humans) gezocht naar systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde gecontroleerde studies of ander vergelijkend onderzoek. Op basis van deze search waren er vier meta-analyses, waarvan twee relevant.

## Samenvatting van literatuur

In tabel 4 staan de gegevens van twee meta-analyses; verschenen in 1997 (130) en 2010 (131). De eerste meta-analyse includeerde vier studies met ASA, gestart onder de 17 weken, en negen studies welke ASA daarna startten. De twee meta-analyses includeerden respectievelijk negen en 15 studies met ASA gestart onder en boven de 17 weken.

Beide analyses tonen een preventief effect van ASA indien deze gegeven wordt aan hoogrisicovrouwen en er vroeg (voor een termijn van 17 weken) in de graviditeit gestart wordt met een OR 0.35 (0.21 - 0.58) op FGR in de analyse van Leitich en RR 0.44 (0.3 - 0.65) in de analyse van Bujold (behandeld 7% FGR vs 16,3% bij controles). Na de laatste meta-analyse zijn er geen nieuwe RCT's verschenen.

Wat als hoog risico gedefinieerd werd wisselde per studie waarbij de volgende risicogroepen werden geïncludeerd: chronische hypertensie, nierziekten, diabetes, primigraviditeit, gemelli graviditeit, voorgeschiedenis met pre-eclampsie, HELLP, FGR of IUVD. Deze al of niet in combinatie met een abnormale Doppler van de a. uterina.

Een derde meta-analyse heeft alleen zwangere vrouwen geïncludeerd met een afwijkende Doppler in de a. uterina. (132) Ook deze studie deelde de patiënten in afhankelijk van de termijn waarbij ASA werd gestart. Deze meta-analyse includeerde acht studies (ASA <17 weken: twee studies, ASA 17-19 weken: één studie en ASA gestart na 20 weken: vijf studies), met in totaal 1.274 deelnemers. Deze toonde een gunstig effect van ASA aan in de vroege groep (RR 0,51 (0,28-0,92), p 0,02) zonder effecten in de overige twee groepen (1,22 (0,62-2,43) en 0,85 (0,68-1,06) resp). Er zijn geen studies die verschillende risicofactoren vergelijken.

Leitich heeft ook neonatale mortaliteit meegenomen. Dit was niet verschillend tussen de groepen (OR 0.84; 95% CI 0.66-1.08; P = 0.18).

## *Maternale effecten van ASA*

### Uitgangsvraag

Heeft gebruik van ASA in de zwangerschap bijwerkingen of invloed op de zwangerschapsuitkomst?

### Samenvatting van literatuur

Als FGR wordt veroorzaakt door placentaire insufficiënte gaat dat samen met een verhoogde kans op pre-eclampsie voor de zwangere. Indien ASA voor 16 weken zwangerschap gestart wordt, toonde Bujold een reductie van pre-eclampsie van 21,3% (controle) naar 9,3% (RR 0.47, 95% CI 0.34–0.65). (131) De groep geselecteerd op basis van de afwijkende a. uterina met ASA onder de 16 weken had minder hypertensie (RR 0.31; 95% CI 0.13 - 0.78), pre-eclampsie (RR 0.48 (95% CI 0.33 - 0.68) en ernstige pre-eclampsie (RR 0.10; 95% CI 0.01 - 0.74). (132)

Er is geen onderzoek gedaan naar de bijwerkingen van gebruik van ASA.

### Overweging

Op basis van de literatuur is niet aan te geven bij welke risicofactoren ASA geïndiceerd is. In tabel 3 staat aangegeven wat de OR is bij verschillende risicofactoren. Dit kan als leidraad dienen bij de afweging voor het starten van ASA.

Over het algemeen wordt ASA geadviseerd tot 36 weken zwangerschap.

### Conclusie

Het is aangetoond dat indien een patiënte een hoog risico heeft op het ontstaan van FGR op basis van placentaire insufficiënte ASA een gunstig effect lijkt te hebben in de preventie hiervan indien deze gestart is voor een zwangerschapsduur van 17 weken. Op basis van de literatuur is niet aan te geven welke risicofactoren hiervoor het best gebruikt kunnen worden.

*Niveau van bewijs: 1*

### **Aanbeveling**

Start ASA voor een zwangerschapsduur van 17 weken bij patiënten met een hoog risico op FGR op basis van placentaire insufficiëntie.

## Hoofdstuk 5. Hoe kan foetale bewaking bij vermoeden van FGR praktisch toegepast worden?

Voor foetale bewaking kan men van een combinatie van alle eerder genoemde technieken gebruikmaken.

### Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (OVID) is met relevante zoektermen (- Mesh: Fetal growth retardation + fetal surveillance --> English, humans) gezocht naar systematische reviews of meta-analyses, gerandomiseerde gecontroleerde studies of ander vergelijkend onderzoek. Op basis van deze search waren er geen meta-analyses en 1 systematic review (101). Ten slotte zijn bekende relevante studies en buitenlandse richtlijnen meegenomen.

### Samenvatting van de literatuur

De enige systematic review includeerde maar één studie (Mc Cowan (102)), die alleen CTG-bewaking bekeek (zie bij deelvraag CTG).

Als CTG en DV afwijkend zijn, is de perinatale mortaliteit verhoogd (39% vs 7%). (133)

Er zijn twee studies geweest die Doppler-onderzoek van de AUmb vergeleken met CTG-onderzoek. Hierbij werden Dopplers één- of tweewekelijks uitgevoerd en CTG ofwel tweewekelijks ofwel volgens een "standaard procedure". (134, 135) De indicatie voor termineren was niet duidelijk omschreven. Beide studies hebben een klein aantal inclusies en hadden geen powerberekening op neonatale uitkomsten (Almstrom et al: 426 zwangeren, Haley et al. 150 zwangeren).

Bij Almstrom waren er in de Doppler-groep minder antenatale contacten (gemiddeld 4.1 (SD 3.1) vs 8.2 (6.2),  $p < 0.01$ ), antenatale ziekenhuisopnames (68 (31.3%) vs 97 (45.8%),  $p < 0.01$ ), inleidingen (22 (10.3%) vs 46 (21.7%),  $p < 0.01$ ), spoedsectio caesarea voor foetale nood (11 (5.1) vs 30 (14.2%),  $p < 0.01$ ) en opnames op de NICU (76 (35.5%) vs 92 (43.4%),  $p = 0.10$ ). (135)

Bij Haley was de opnameduur korter in de Doppler-groep (1.1 dag vs 2,5 dag,  $p = 0,036$ ) maar zonder verschil in inleidingen, sectio caesareas of NICU-opnames. Het biofysisch profiel (combinatie CTG, schatting van de hoeveelheid vruchtwater, foetale bewegingen,

tonus en ademhalingsbewegingen) werd door sommigen aanbevolen als een betere bewakingstechniek dan CTG alleen. (106) Gerandomiseerde vergelijking van het biofysisch profiel met andere methoden van foetale bewaking bij hoogrisicozwangerschappen liet geen verschil in perinatale uitkomsten zien (4 studies, n=2828). (107)

Er is geen goede evidence over wanneer (frequentie) welke techniek toegepast dient te worden. In de DIGITAT-studie is foetale bewaking in de afwachende groep verricht door tweemaal per week CTG te verrichten. (114) In de TRUFFLE studie was dit in ieder geval eenmaal per week en verder vrij in te vullen afhankelijk van lokaal beleid. (120)

In figuur 2 staat een praktische handreiking over hoe foetale bewaking kan worden toegepast bij vermoeden van FGR. Deze figuur is primair gebaseerd op de uitgangsvragen, conclusies en aanbevelingen van deze richtlijn. Gezien de (ontwikkelingen in de) organisatie van geboortezorg in Nederland en bij gebrek aan bewijsvoering met hoge evidence levels, wordt ook gebruikgemaakt van de praktische handreiking van de RCOG-richtlijn (6), de resultaten van de PORTO-studie (136) en de multidisciplinaire consensus aanbevelingen van de Nederlandse IRIS-studie ([www.irisstudie.nl](http://www.irisstudie.nl)).

## Kennishiaten

Op verschillende punten in deze richtlijn is het zo dat er momenteel onvoldoende bewijs is om een sterke aanbeveling te maken.

### *Geboortegewichtcurven*

Er is niet een in de Nederlandse situatie geteste geboortegewichtcurve o.b.v. foetale echoscopiemeting aanwezig. Het testen moet bepalen of de hierin geïdentificeerde FGR-neonaten ook een grotere kans hebben op perinatale morbiditeit/mortaliteit. Momenteel is er een PRN-werkgroep die probeert dit kennishiaat op te vullen. In deze werkgroep zijn naast de NVOG ook de KNOV en de NVK vertegenwoordigd.

### *CTG-bewaking*

Over de frequentie en indicatie van CTG-bewaking is geen (goed) onderzoek beschikbaar: Daarmee kan nog geen evidence based onderbouwde praktische handleiding gegeven worden. Waar met name nog behoefte aan is, is meer duidelijkheid m.b.t. tot de volgende PICO's:

P: zwangeren met verdenking FGR (EFW/AC <p10) met AUmb >p95

I: dagelijks CTG

C: 2/week CTG

O: neonatale en maternale uitkomsten

P: zwangeren met verdenking FGR (EFW/AC <p10) met AUmb AREDF

I: dagelijks CTG

C: 2/week CTG

O: neonatale en maternale uitkomsten

### *Corticosteroiden*

Het effect van corticosteroiden onder de 34 weken in de algemene populatie is goed onderzocht. Specifiek bij FGR zijn er nog geen RCT's uitgevoerd en geeft de aanwezige literatuur tegenstrijdige berichten.

P: groei <p10 (AC/EFW) onder 34 weken, met AUmb afwijkend

I: expectatief

C: corticosteroiden

O: neonatale morbiditeit

## Referenties

1. Groeivertraging. Nederlands Tijdschrift voor Obstetrie & Gynaecologie. 2013;126:270-1.
2. Bakketeig LS, Jacobsen G, Hoffman HJ, Lindmark G, Bergsjö P, Molne K, et al. Pre-pregnancy risk factors of small-for-gestational age births among parous women in Scandinavia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72(4):273-9. Epub 1993/05/01.
3. standaard K. Opsporing van foetale groeivertraging. 2013.
4. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, Schaaf J, Mol BW, Pajkrt E. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):374 e1-6. Epub 2013/02/20.
5. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;116(2):164-9. Epub 2004/09/11.
6. RCOG. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green top guideline 2013;2nd edition.
7. Belizan JM, Villar J, Nardin JC, Malamud J, De Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by a simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol.* 1978;131(6):643-6. Epub 1978/07/15.
8. Cnattingius S, Axelsson O, Lindmark G. Symphysis-fundus measurements and intrauterine growth retardation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(4):335-40. Epub 1984/01/01.
9. Mathai M, Jairaj P, Muthurathnam S. Screening for light-for-gestational age infants: a comparison of three simple measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94(3):217-21. Epub 1987/03/01.
10. Persson B, Stangenberg M, Lunell NO, Brodin U, Holmberg NG, Vaclavinkova V. Prediction of size of infants at birth by measurement of symphysis fundus height. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(3):206-11. Epub 1986/03/01.
11. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD008136. Epub 2012/07/13.
12. Lindhard A, Nielsen PV, Mouritsen LA, Zachariassen A, Sorensen HU, Roseno H. The implications of introducing the symphyseal-fundal height-measurement. A prospective randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(8):675-80. Epub 1990/08/01.
13. Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(4):309-17. Epub 1999/07/30.
14. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):1122-33. Epub 2013/05/03.
15. Gardosi J. Stillbirths in the West Midlands 2011 update. Perinatal Institute. 2012.
16. Roex A, Nikpoor P, van Eerd E, Hodyl N, Dekker G. Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 2012;52(1):78-82. Epub 2012/02/09.



17. Gardosi J, Giddings S, Clifford S, Wood L, Francis A. Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *BMJ open*. 2013;3(12):e003942. Epub 2013/12/19.
18. Carberry AE, Gordon A, Bond DM, Hyett J, Raynes-Greenow CH, Jeffery HE. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD008549. Epub 2011/12/14.
19. Smith NA, Bukowski R, Thomas AM, Robinson JN. Identification of pathologically small fetuses using customized, ultrasound, and population- based growth norms. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014. Epub 2014/02/18.
20. Zhang X, Platt RW, Cnattingius S, Joseph KS, Kramer MS. The use of customised versus population-based birthweight standards in predicting perinatal mortality. *BJOG*. 2007;114(4):474-7. Epub 2007/03/24.
21. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):80-9. Epub 2004/10/27.
22. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181(1):129-33. Epub 1991/10/01.
23. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(3):333-7. Epub 1985/02/01.
24. Benavides-Serralde A, Hernandez-Andrade E, Fernandez-Lara A, Figueras F, Moreno-Alvarez O, Camargo-Marin L, et al. Accuracy of different equations for estimating fetal weight. *Gynecol Obstet Invest*. 2011;72(4):264-8. Epub 2011/10/15.
25. Barel O, Vaknin Z, Tovbin J, Herman A, Maymon R. Assessment of the accuracy of multiple sonographic fetal weight estimation formulas: a 10-year experience from a single center. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2013;32(5):815-23. Epub 2013/04/27.
26. Verburg BO, Steegers EA, De Ridder M, Snijders RJ, Smith E, Hofman A, et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(4):388-96. Epub 2008/03/19.
27. Gaillard R, de Ridder MA, Verburg BO, Witteman JC, Mackenbach JP, Moll HA, et al. Individually customised fetal weight charts derived from ultrasound measurements: the Generation R Study. *European journal of epidemiology*. 2011;26(12):919-26. Epub 2011/11/16.
28. Villar J, Papageorghiou AT, Pang R, Ohuma EO, Cheikh Ismail L, Barros FC, et al. The likeness of fetal growth and newborn size across non-isolated populations in the INTERGROWTH-21st Project: the Fetal Growth Longitudinal Study and Newborn Cross-Sectional Study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014;2(10):781-92. Epub 2014/07/11.
29. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014;384(9946):869-79. Epub 2014/09/12.
30. Townsend RR, Filly RA, Callen PW, Laros RK. Factors affecting prenatal sonographic estimation of weight in extremely low birthweight infants. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1988;7(4):183-7. Epub 1988/04/01.
31. Predanic M, Cho A, Ingrid F, Pellettieri J. Ultrasonographic estimation of fetal weight: acquiring accuracy in residency. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of*

- the American Institute of Ultrasound in Medicine. 2002;21(5):495-500. Epub 2002/05/15.
32. Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Ultrasonic fetal weight estimation: analysis of inter- and intra-observer variability. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 1993;21(8):515-9. Epub 1993/10/01.
  33. Vugt JMGv. *Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie*. 2005.
  34. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC, Kenney SP, Devoe LD. Limitations of clinical and sonographic estimates of birth weight: experience with 1034 parturients. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):72-7. Epub 1998/02/17.
  35. Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G. Detection of small-for-gestational-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(6):469-74. Epub 1992/06/01.
  36. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;6:CD001451. Epub 2015/06/30.
  37. Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GC. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet*. 2015;386(10008):2089-97. Epub 2015/09/12.
  38. *College Perinatale Zorg C. Zorgstandaard Integrale Geboortezorg versie 1.1*. 2016.
  39. Kloosterman GJ. [Intrauterine growth and intrauterine growth curves]. *Ned Tijdschr Verloskd Gynaecol*. 1969;69(5):349-65. Epub 1969/10/01. Over intra-uteriene groei en de intra-uteriene groeicurve.
  40. PRN. *Perinatale Registratie Nederland, data-analyse november 2012*. uit: KNOV (concept) standaard: Opsporing van foetale groeivertraging. 2013.
  41. Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1995;6(3):168-74. Epub 1995/09/01.
  42. de Jong CL, Gardosi J, Dekker GA, Colenbrander GJ, van Geijn HP. Application of a customised birthweight standard in the assessment of perinatal outcome in a high risk population. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(5):531-5. Epub 1998/06/24.
  43. Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *BJOG*. 2009;116(10):1356-63. Epub 2009/06/23.
  44. Ego A, Subtil D, Grange G, Thiebaugeorges O, Senat MV, Vayssiere C, et al. Customized versus population-based birth weight standards for identifying growth restricted infants: a French multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1042-9. Epub 2006/04/04.
  45. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):28 e1-8. Epub 2009/07/07.
  46. Figueras F, Figueras J, Meler E, Eixarch E, Coll O, Gratacos E, et al. Customised birthweight standards accurately predict perinatal morbidity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F277-80. Epub 2007/01/26.
  47. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001;108(8):830-4. Epub 2001/08/21.
  48. Gibbons K, Chang A, Flenady V, Mahomed K, Gardener G, Gray PH, et al. Customised birthweight models: do they increase identification of at-risk infants? *J Paediatr Child Health*. 2013;49(5):380-7. Epub 2013/04/24.

49. van Vugt JM, Karsdorp VH, van Zalen-Sprock RM, van Geijn HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991;42 Suppl:S79-83. Epub 1991/12/01.
50. Carberry AE, Raynes-Greenow CH, Turner RM, Jeffery HE. Customized Versus Population-Based Birth Weight Charts for the Detection of Neonatal Growth and Perinatal Morbidity in a Cross-Sectional Study of Term Neonates. *Am J Epidemiol.* 2013. Epub 2013/08/24.
51. Costantine MM, Lai Y, Bloom SL, Spong CY, Varner MW, Rouse DJ, et al. Population versus customized fetal growth norms and adverse outcomes in an intrapartum cohort. *Am J Perinatol.* 2013;30(4):335-41. Epub 2012/08/16.
52. Groom KM, Poppe KK, North RA, McCowan LM. Small-for-gestational-age infants classified by customized or population birthweight centiles: impact of gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(3):239 e1-5. Epub 2007/09/11.
53. Ding G, Tian Y, Zhang Y, Pang Y, Zhang J, Zhang J. Application of A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles in predicting infant mortality. *BJOG.* 2013. Epub 2013/07/19.
54. Hutcheon JA, Walker M, Platt RW. Assessing the value of customized birth weight percentiles. *Am J Epidemiol.* 2011;173(4):459-67. Epub 2010/12/08.
55. Odibo AO, Cahill AG, Goetzinger KR, Harper LM, Tuuli MG, Macones GA. Customized growth charts for twin gestations to optimize identification of small-for-gestational age fetuses at risk of intrauterine fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(6):637-42. Epub 2013/01/22.
56. L Hoftiezer, Hukkelhoven C, Hogeveen M, Straatman H, Lingen Rv. Neonatale gewichtscurven: beschrijving versus norm. *Perinatale Registratie Nederland grote lijnen 1999-2012.* 2013.
57. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Definition and management of fetal growth restriction: a survey of contemporary attitudes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:41-5. Epub 2013/12/24.
58. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):318 e1-6. Epub 2012/10/02.
59. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(1):36-40. Epub 2000/04/25.
60. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290 e1-6. Epub 2013/03/28.
61. Mackay DF, Smith GC, Dobbie R, Cooper SA, Pell JP. Obstetric factors and different causes of special educational need: retrospective cohort study of 407,503 schoolchildren. *BJOG.* 2013;120(3):297-307; discussion -8. Epub 2012/11/30.
62. studie I. Aanbevelingen 1e lijn: controleconditie. [www.irisstudie.nl](http://www.irisstudie.nl); 2014.
63. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition for placental fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016. Epub 2016/02/26.
64. Lenders CM, McElrath TF, Scholl TO. Nutrition in adolescent pregnancy. *Curr Opin Pediatr.* 2000;12(3):291-6. Epub 2000/06/03.
65. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, et al. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small

- for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2008;8:33. Epub 2008/08/06.
66. Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013;120(6):681-94. Epub 2013/02/13.
  67. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):547-55. Epub 1993/02/01.
  68. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Seminars in perinatology*. 2008;32(3):161-5. Epub 2008/05/17.
  69. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics*. 1988;82(1):83-90. Epub 1988/07/01.
  70. Puccio G, Giuffre M, Piccione M, Piro E, Rinaudo G, Corsello G. Intrauterine growth restriction and congenital malformations: a retrospective epidemiological study. *Italian journal of pediatrics*. 2013;39:23. Epub 2013/04/13.
  71. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG*. 2005;112(1):31-7. Epub 2005/01/25.
  72. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S, Hidaka N, Nakayama M, et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2013;39(3):653-7. Epub 2012/10/31.
  73. van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, Middeldorp JM, Vossen AC, Rijken M, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Hum Dev*. 2011;87(2):103-7. Epub 2010/12/15.
  74. Stagno S, Britt W. Cytomegalovirus infections. In: Remington J, Klein J, Wilson C, Baker C, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 739.
  75. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2002;110(4):762-7. Epub 2002/10/03.
  76. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):233-39. Epub 2013/02/02.
  77. Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(3):184-8. Epub 2008/12/03.
  78. Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, Whitworth NS, Martin JN. Amniotic fluid index and single deepest pocket: weak indicators of abnormal amniotic volumes. *Obstet Gynecol*. 2000;96(5 Pt 1):737-40. Epub 2000/10/24.
  79. Chauhan SP, Magann EF, Doherty DA, Ennen CS, Niederhauser A, Morrison JC. Prediction of small for gestational age newborns using ultrasound estimated and actual amniotic fluid volume: published data revisited. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2008;48(2):160-4. Epub 2008/03/28.
  80. Khunpradit S, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Admission tests other than cardiotocography for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(6):CD008410. Epub 2011/06/17.

81. Chauhan SP, Taylor M, Shields D, Parker D, Scardo JA, Magann EF. Intrauterine growth restriction and oligohydramnios among high-risk patients. *Am J Perinatol.* 2007;24(4):215-21. Epub 2007/04/21.
82. Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;4:CD001450. Epub 2015/04/16.
83. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD007529. Epub 2013/11/14.
84. Morris RK, Malin G, Robson SC, Kleijnen J, Zamora J, Khan KS. Fetal umbilical artery Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in a high-risk population: systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(2):135-42. Epub 2010/10/06.
85. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):539 e1-7. Epub 2013/09/04.
86. Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):669 e1-10. Epub 2014/06/17.
87. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):407-13. Epub 2001/02/13.
88. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):141-55. Epub 2012/08/21.
89. Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Oros D, Gratacos E. Fetal brain Doppler to predict cesarean delivery for nonreassuring fetal status in term small-for-gestational-age fetuses. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):618-26. Epub 2011/02/24.
90. Scherjon SA, Kok JH, Oosting H, Zondervan HA. Intra-observer and inter-observer reliability of the pulsatility index calculated from pulsed Doppler flow velocity waveforms in three fetal vessels. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(2):134-8. Epub 1993/02/01.
91. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Padilla N, Meler E, Hernandez-Andrade E, et al. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(4):456-61. Epub 2010/02/24.
92. Scherjon SA, Smolders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA. The "brain-sparing" effect: antenatal cerebral Doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):169-75. Epub 1993/07/01.
93. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):288 e1-5. Epub 2014/05/13.
94. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400-8. Epub 2013/10/01.

95. Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2011;51(3):204-9. Epub 2011/06/03.
96. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet*. 2015. Epub 2015/03/10.
97. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007863. Epub 2012/12/14.
98. Devane D, Lalor JG, Daly S, McGuire W, Smith V. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD005122. Epub 2012/02/18.
99. Flynn AM, Kelly J, O'Connor M. Unstressed antepartum cardiotocography in the management of the fetus suspected of growth retardation. *BJOG*. 2014;121 Suppl 7:14-8. Epub 2014/12/10.
100. Habek D, Salihagic A, Jugovic D, Herman R. Doppler cerebro-umbilical ratio and fetal biophysical profile in the assessment of peripartal cardiotocography in growth-retarded fetuses. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(6):452-6. Epub 2007/07/27.
101. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD007113. Epub 2012/06/15.
102. McCowan LM, Harding JE, Roberts AB, Barker SE, Ford C, Stewart AW. A pilot randomized controlled trial of two regimens of fetal surveillance for small-for-gestational-age fetuses with normal results of umbilical artery doppler velocimetry. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(1 Pt 1):81-6. Epub 2000/01/29.
103. Snijders RJ, Ribbert LS, Visser GH, Mulder EJ. Numeric analysis of heart rate variation in intrauterine growth-retarded fetuses: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(1 Pt 1):22-7. Epub 1992/01/01.
104. Visser GH, Sadovsky G, Nicolaides KH. Antepartum heart rate patterns in small-for-gestational-age third-trimester fetuses: correlations with blood gas values obtained at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):698-703. Epub 1990/03/01.
105. Boehm FH, Salyer S, Shah DM, Vaughn WK. Improved outcome of twice weekly nonstress testing. *Obstet Gynecol*. 1986;67(4):566-8. Epub 1986/04/01.
106. Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(3):703-9. Epub 1990/03/01.
107. Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000038. Epub 2000/05/05.
108. Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Bordahl PE, Flenady V, Fretts R, et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *BMC pregnancy and childbirth*. 2009;9:32. Epub 2009/07/25.
109. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD000137. Epub 2003/01/22.
110. Battaglia C, Artini PG, D'Ambrogio G, Bencini S, Galli PA, Genazzani AR. Maternal hyperoxygenation in the treatment of mild intrauterine growth retardation: a pilot study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994;4(6):472-5. Epub 1994/11/01.
111. Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):CD000148. Epub 2003/01/22.

112. Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2550-5. Epub 2005/02/17.
113. HersHKovitz R, Erez O, Sheiner E, Bashiri A, Furman B, Shoham-Vardi I, et al. Comparison study between induced and spontaneous term and preterm births of small-for-gestational-age neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97(2):141-6. Epub 2001/07/14.
114. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ.* 2010;341:c7087. Epub 2010/12/24.
115. van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, et al. Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(5):406 e1-7. Epub 2012/03/27.
116. Boers KE, van Wyk L, van der Post JA, Kwee A, van Pampus MG, Spaanderdam ME, et al. Neonatal morbidity after induction vs expectant monitoring in intrauterine growth restriction at term: a subanalysis of the DIGITAT RCT. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):344 e1-7. Epub 2012/02/22.
117. Bijlenga D, Boers KE, Birnie E, Mol BW, Vijgen SC, Van der Post JA, et al. Maternal health-related quality of life after induction of labor or expectant monitoring in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation beyond 36 weeks. *Qual Life Res.* 2011;20(9):1427-36. Epub 2011/04/07.
118. Boers KE. Strategies in Intrauterine Growth Restriction, at term. . 2012:127-40.
119. Stock SJ, Bricker L, Norman JE. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD008968. Epub 2012/07/13.
120. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG.* 2003;110(1):27-32. Epub 2002/12/31.
121. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9433):513-20. Epub 2004/08/11.
122. Walker DM, Marlow N, Upstone L, Gross H, Hornbuckle J, Vail A, et al. The Growth Restriction Intervention Trial: long-term outcomes in a randomized trial of timing of delivery in fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(1):34 e1-9. Epub 2010/11/09.
123. Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol.* 2001;97(6):954-60. Epub 2001/06/01.
124. Gynaecologie NVvOe. Dreigende vroeggeboorte. 2012.
125. Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, Wijnberger LD, Visser GH. Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(10):1068-73. Epub 2009/08/12.
126. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):198-206. Epub 2000/01/29.
127. van Stralen G, van der Bos J, Lopriore E, Te Pas AB, Bloemenkamp KW, Walther FJ, et al. No short-term benefits of antenatal corticosteroid treatment in severely preterm

- growth restricted fetuses: a case-control study. *Early Hum Dev.* 2009;85(4):253-7. Epub 2008/11/26.
128. Lee VR, Pilliod RA, Frias AE, Rasanen JP, Shaffer BL, Caughey AB. When is the optimal time to deliver late preterm IUGR fetuses with abnormal umbilical artery Dopplers? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015:1-6. Epub 2015/03/11.
  129. Maloni JA, Alexander GR, Schluchter MD, Shah DM, Park S. Antepartum bed rest: maternal weight change and infant birth weight. *Biol Res Nurs.* 2004;5(3):177-86. Epub 2004/01/24.
  130. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(4):450-9. Epub 1997/04/01.
  131. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1):402-14. Epub 2010/07/29.
  132. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(9):818-26. Epub 2009/11/28.
  133. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):564-70. Epub 2002/02/15.
  134. Haley J, Tuffnell DJ, Johnson N. Randomised controlled trial of cardiotocography versus umbilical artery Doppler in the management of small for gestational age fetuses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(4):431-5. Epub 1997/04/01.
  135. Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet.* 1992;340(8825):936-40. Epub 1992/10/17.
  136. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. Fetal growth restriction and the risk of perinatal mortality-case studies from the multicentre PORTO study. *BMC pregnancy and childbirth.* 2014;14:63. Epub 2014/02/13.
  137. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1416-23. Epub 2002/11/20.
  138. Stigter RH, Mulder EJ, Bruinse HW, Visser GH. Doppler studies on the fetal renal artery in the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(2):141-5. Epub 2001/09/01.
  139. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(2):119-25. Epub 2004/02/11.
  140. Villar J, de Onis M, Kestler E, Bolanos F, Cerezo R, Bernedes H. The differential neonatal morbidity of the intrauterine growth retardation syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1 Pt 1):151-7. Epub 1990/07/01.
  141. Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics.* 1989;84(4):717-23. Epub 1989/10/01.
  142. Largo RH, von Siebenthal K, Etter K, Morales C, Bucher HU, Duc G. Body proportionality in growth-retarded VLBW infants. *J Perinat Med.* 1997;25(1):17-25. Epub 1997/01/01.



143. Strauss RS, Dietz WH. Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *J Pediatr.* 1997;130(1):95-102. Epub 1997/01/01.
144. Gynaecologie NVvOe. Chronische hypertensie. 2005(1).
145. Germain S, Nelson-Piercy C. Lupus nephritis and renal disease in pregnancy. *Lupus.* 2006;15(3):148-55. Epub 2006/04/26.
146. Gynaecologie NVvOe. Antifosfolipidesyndroom en zwangerschap. 2007.
147. Sheiner E, Mazor M, Levy A, Wiznitzer A, Bashiri A. Pregnancy outcome of asthmatic patients: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(4):237-40. Epub 2005/12/02.
148. Mane SV, Gharpure VP, Merchant RH. Maternal heart disease and perinatal outcome. *Indian Pediatr.* 1993;30(12):1407-11. Epub 1993/12/01.
149. Pieper PG, Balci A, Aarnoudse JG, Kampman MA, Sollie KM, Groen H, et al. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation.* 2013;128(23):2478-87. Epub 2013/11/07.
150. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):741-8. Epub 2000/10/24.
151. Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):137-46. Epub 2000/09/30.
152. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG.* 2006;113(2):135-43. Epub 2006/01/18.
153. Bassani DG, Olinto MT, Kreiger N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2007;34(1):31-9. Epub 2006/11/23.
154. Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Luglie PF, Strohmenger L, et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(4):369-72. Epub 2012/10/09.
155. Dejmek J, Solansk y I, Podrazilova K, Sram RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2002;110(6):601-6. Epub 2002/06/11.
156. Batech M, Tonstad S, Job JS, Chinnock R, Oshiro B, Allen Merritt T, et al. Estimating the Impact of Smoking Cessation During Pregnancy: The San Bernardino County Experience. *J Community Health.* 2013. Epub 2013/04/05.
157. Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med.* 2005;40(1):10-5. Epub 2004/11/09.
158. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):156-61. Epub 1997/07/01.
159. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:S125-40. Epub 2004/06/19.
160. van der Velde WJ, Peereboom-Stegeman JH, Treffers PE, James J. Basal lamina thickening in the placentae of smoking mothers. *Placenta.* 1985;6(4):329-40. Epub 1985/07/01.

161. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD001055. Epub 2009/07/10.
162. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester B, Wright LL, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study. *Obstet Gynecol.* 2002;100(5 Pt 1):916-24. Epub 2002/11/09.
163. Chiriboga CA. Fetal alcohol and drug effects. *Neurologist.* 2003;9(6):267-79. Epub 2003/11/25.
164. Behnke M, Smith VC. Prenatal substance abuse: short- and long-term effects on the exposed fetus. *Pediatrics.* 2013;131(3):e1009-24. Epub 2013/02/27.
165. Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al. Low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *J Perinatol.* 2005;25(10):631-7. Epub 2005/08/19.
166. Domingo JL. Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health.* 1994;42(2):123-41. Epub 1994/06/01.
167. Sram RJ, Binkova B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect.* 2005;113(4):375-82. Epub 2005/04/07.
168. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000;62(6):385-92. Epub 2000/11/25.
169. Arad I, Landau H. Adrenocortical reserve of neonates born of long-term, steroid-treated mothers. *Eur J Pediatr.* 1984;142(4):279-80. Epub 1984/09/01.
170. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002;24(12):941-5. Epub 2002/12/05.
171. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;372(5):407-17. Epub 2015/01/30.
172. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1132-8. Epub 2001/04/12.
173. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(8):2071-90. Epub 2012/06/20.
174. Prevot A, Martini S, Guignard JP. In utero exposure to immunosuppressive drugs. *Biol Neonate.* 2002;81(2):73-81. Epub 2002/02/15.
175. Amant F, Han SN, Gziri MM, Dekrem J, Van Calsteren K. Chemotherapy during pregnancy. *Curr Opin Oncol.* 2012;24(5):580-6. Epub 2012/05/15.
176. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):921-31. Epub 2006/04/04.
177. Sundquist J, Sundquist K, Johansson SE, Li X, Winkleby M. Mothers, places and small for gestational age births: a cohort study. *Arch Dis Child.* 2011;96(4):380-5. Epub 2010/12/04.
178. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adults after prenatal exposure to famine. *Br J Haematol.* 2000;111(1):112-7. Epub 2000/11/25.
179. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ.* 1999;319(7206):339-43. Epub 1999/08/06.

180. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ*. 1996;312(7028):410-4. Epub 1996/02/17.
181. Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, et al. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(5):F431-5. Epub 2004/08/24.
182. Mavalankar DV, Gray RH, Trivedi CR, Parikh VC. Risk factors for small for gestational age births in Ahmedabad, India. *J Trop Pediatr*. 1994;40(5):285-90. Epub 1994/10/01.
183. Cheng CJ, Bommarito K, Noguchi A, Holcomb W, Leet T. Body mass index change between pregnancies and small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):286-92. Epub 2004/08/05.
184. Radulescu L, Munteanu O, Popa F, Cirstoiu M. The implications and consequences of maternal obesity on fetal intrauterine growth restriction. *Journal of medicine and life*. 2013;6(3):292-8. Epub 2013/10/25.
185. Bonzini M, Coggon D, Palmer KT. Risk of prematurity, low birthweight and pre-eclampsia in relation to working hours and physical activities: a systematic review. *Occup Environ Med*. 2007;64(4):228-43. Epub 2006/11/11.
186. Croteau A, Marcoux S, Brisson C. Work activity in pregnancy, preventive measures, and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *Am J Public Health*. 2006;96(5):846-55. Epub 2006/03/31.
187. Rondo PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MC, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(2):266-72. Epub 2003/02/07.
188. Neggers Y, Goldenberg R, Cliver S, Hauth J. The relationship between psychosocial profile, health practices, and pregnancy outcomes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(3):277-85. Epub 2006/03/24.
189. Menacker F, Martin JA, MacDorman MF, Ventura SJ. Births to 10-14 year-old mothers, 1990-2002: trends and health outcomes. *Natl Vital Stat Rep*. 2004;53(7):1-18. Epub 2004/12/08.
190. Zeitlin JA, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births? *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(1):208-15. Epub 2001/08/03.
191. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med*. 1999;340(8):589-94. Epub 1999/02/25.
192. Smith GC, Pell JP, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ*. 2003;327(7410):313. Epub 2003/08/09.
193. Bakketeig LS, Bjerkedal T, Hoffman HJ. Small-for-gestational age births in successive pregnancy outcomes: results from a longitudinal study of births in Norway. *Early Hum Dev*. 1986;14(3-4):187-200. Epub 1986/12/01.
194. Lestou VS, Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine fetal growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(3):F223-6. Epub 1999/04/09.
195. Eggermann T, Zerres K, Eggermann K, Moore G, Wollmann HA. Uniparental disomy: clinical indications for testing in growth retardation. *Eur J Pediatr*. 2002;161(6):305-12. Epub 2002/05/25.
196. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2211-22. Epub 2003/12/06.

197. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):131-5. Epub 2000/09/30.
198. Glinianaia SV, Skjaerven R, Magnus P. Birthweight percentiles by gestational age in multiple births. A population-based study of Norwegian twins and triplets. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(6):450-8. Epub 2000/06/17.
199. Ananth CV, Vintzileos AM, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol.* 1998;91(6):917-24. Epub 1998/06/04.
200. Chauhan SP, Shields D, Parker D, Sanderson M, Scardo JA, Magann EF. Detecting fetal growth restriction or discordant growth in twin gestations stratified by placental chorionicity. *J Reprod Med.* 2004;49(4):279-84. Epub 2004/05/12.

## **Bijlagen**

### ***Bijlage 1: Risicofactoren voor FGR***

#### *Utero-placentaire circulatie*

De groei van de foetus wordt bepaald door de individuele groeipotentie, de aanvoer van voedingsstoffen en zuurstof. Bij het merendeel van de zwangerschappen met een gestoorde foetale groei is de oorzaak gelegen in een utero-placentaire circulatoire insufficiëntie. Het innestelen van de trofoblast in het begin van de zwangerschap en de trofoblastinvasie in de spiraal arteriën zijn van groot belang voor de verdere ontwikkeling van de placenta. (137) Groeibeperking als gevolg van een verstoring van de utero-placentaire circulatie is meestal een traag proces, waarbij de foetale groei ongestoord is tot een bepaalde grenswaarde, afhankelijk van de placentaire voedingscapaciteit, en daarna geleidelijk afneemt. Door redistributie van de foetale circulatie worden vooral de belangrijkste organen, zoals het hart en de hersenen, preferent van bloed voorzien. (92) In samenhang hiermee loopt de foetale urineproductie terug en neemt daarmee het vruchtwatervolume af. (138) Bij verdere verslechtering nemen de foetale bewegingen af, en kan een cerebrale functiestoornis, myocard ischaemie en cardiale decompensatie ontstaan. (133, 139) Indien in deze fase geen actie wordt ondernomen, zal foetale sterfte optreden. Differentiatie van andere oorzaken van foetale groeibeperking is nooit geheel zeker. Afwijkende uteriene en foetale Doppler-metingen evenals een toename van de schedelomtrek / buikomtrek ratio (als gevolg van een verminderde glycogeenstapeling in de lever) ondersteunen de diagnose utero-placentaire insufficiëntie. (140, 141) Asymmetrische groei kan echter ontbreken bij vroeg optredende groeibeperking (<30 weken). (142) Hoewel na geboorte vaak een versnelde groei geobserveerd wordt, is dit een onzekere maat voor het onderscheiden van deze oorzaak van foetale groeibeperking. (143) Utero-placentaire insufficiëntie is vaak geassocieerd met zwangerschapshypertensie en pre-eclampsie, maar kan ook onafhankelijk hiervan optreden.

### *Maternale ziekte*

Bij foetale groeibeperking in associatie met maternale ziekte is de basis vaak gelegen in een verminderde utero-placentaire circulatie. Chronische hypertensie is geassocieerd met een circa tweemaal verhoogde kans op foetale groeibeperking, meestal in combinatie met pre-eclampsie. (144)

Bij een matige chronische nieraandoening (serum kreatinine 125-250  $\mu\text{mol/L}$ ) ontstaat bij 30% groeibeperking, bij een ernstige aandoening (serum kreatinine  $>250 \mu\text{mol/L}$ ) bij 60% of meer. (145) Bij geringe nieraandoening (serum kreatinine  $<125 \mu\text{mol/L}$ ) is de kans hierop niet verhoogd. Deze risico's worden mede beïnvloed door het al dan niet aanwezig zijn van hypertensie. Bij systeemziekten als Lupus Erythematoses wordt de prognose vooral bepaald door de hierbij bestaande mate van nierafwijkingen en hypertensie. Dit zelfde geldt voor vrouwen met lang bestaande diabetes en als gevolg hiervan orgaanschade.

Fosfolipide antistoffen zijn alleen in combinatie met eerdere obstetrische of trombo-embolische complicaties geassocieerd met foetale groeibeperking. (146) Chronische restrictieve longaandoening is geassocieerd met foetale groeibeperking. (147)

Cardiale aandoeningen zijn alleen met foetale groeibeperking geassocieerd bij een ernstige functiestoornis (New York Heart Association klasse 3 of 4). (148) In de ZAHARA-studie hadden zwangeren met een congenitale hartaandoening meer kans op een SGA-kind in vergelijking met gezonde controles (16.3% versus 4.3%,  $p = 0.008$ ) (Data zijn niet uitgesplitst naar NYHA-klasse). (149) Aangezien de prevalentie van deze aandoeningen laag is bij vrouwen in de reproductieve leeftijd is het aandeel van deze aandoeningen in de incidentie van foetale groeibeperking gering.

Anemie is geassocieerd met vroeggeboorte, echter niet met foetale groeibeperking, indien gecorrigeerd wordt voor andere met groeibeperking geassocieerde factoren. (150, 151)

Een aantal studies in laag socio-economische populaties liet een relatie zien tussen parodontitis en laag geboortegewicht en vroeggeboorte. Deze bevindingen werden echter niet bevestigd in de studies die een correctie toepasten voor andere met foetale groeibeperking geassocieerde factoren. (152-154)

### *Toxische factoren*

Roken is dosisafhankelijk geassocieerd met een lager geboortegewicht. Na correctie voor relevante factoren wordt bij matige rooksters (1-10 sigaretten/dag) een reductie van het

geboortegewicht gevonden van 152 gr (95% Confidence interval (CI), 117 gr – 185 gr) en bij zware rooksters (>10 sigaretten/dag) van 259 gr (95% CI, 175 gr tot 342 gr). (155) Bij vrouwen die stopten met roken in het eerste trimester was het geboortegewicht vergelijkbaar met niet-rooksters. (156) Passieve expositie reduceerde het geboortegewicht bij niet-rooksters met 53 gr (95% CI, 24 gr tot 82 gr), bij rooksters met 192 gr (95% CI, 155 gr tot 228 gr).

(155) Er bestaat een omgekeerde relatie tussen de concentratie koolmonoxide in de uitademingslucht van zwangere vrouwen en hun partners met het geboortegewicht. (157) Vrouwen die roken hebben een lagere kans op pre-eclampsie (relatief risico (RR) 0.5; 95% CI, 0.5 tot 0.6). (158) Desalniettemin is bij rokende vrouwen de kans op foetale groeibeperking, abruptio placentae en perinatale sterfte verhoogd. (159) Het placentagewicht is bij rooksters vergelijkbaar met niet-rooksters, wel zijn er structurele afwijkingen met verdikking van de basale membraan waarneembaar. (160)

Een Cochrane review liet zien dat programma's om roken te ontmoedigen in het begin van de zwangerschap een relatief klein effect hebben op roken tijdens de zwangerschap (RR 0.97, 95% CI 0.94 - 0.99), op laag geboortegewicht (RR 0.83, 95% CI 0.73 - 0.95) en vroeggeboorte (RR 0.86, 95% CI 0.74 - 0.98) en er was een 53.91 gr (95% CI 10.44 gr - 95.38 gr) toename in geboortegewicht. (161)

Alcohol en cocaïne hebben een vergelijkbaar negatief effect op het geboortegewicht. (162) Daarbij is alcohol gerelateerd met een gestoorde mentale ontwikkeling van het kind (163). Opiaatgebruik lijkt geen effect op foetale groei of cognitieve ontwikkeling te hebben maar wel op het gedrag; het leidt tot hyperactiviteit, geheugen- en perceptieproblemen. (164) Gebruik van meerdere drugs vergroot de kans op beperking van de foetale groei. De belangrijkste negatieve factor ten aanzien van de foetale groei blijft echter tabaksgebruik. (165)

Een aantal metalen (arsenicum, cadmium, lood, kwik, en uranium) hebben een teratogeen effect en zijn als gevolg hiervan geassocieerd met groeibeperking. (166)

Er bestaat mogelijk een relatie tussen luchtvervuiling en foetale groeibeperking. De mate van het effect is niet zeker en het is onduidelijk of bepaalde stoffen of bepaalde perioden in de zwangerschap het risico beïnvloeden. (167)

## *Medicatie*

Diverse medicamenten zijn in verband gebracht met foetale groeibeperking. Hierbij is differentiatie van het effect door de onderliggende maternale aandoening en door het medicament vaak niet goed mogelijk.

Corticosteroiden hebben in dierexperimenten een negatief effect op de foetale groei, het effect is dosis gerelateerd. Een cohort van 187 zwangeren met corticosteroïdgebruik toonde ook bij de mens een lichter geboortegewicht (3112 gr vs. 3429 gr). (168) Indien toediening van belang is voor de maternale gezondheid is de geringe onzekerheid over een negatief effect op de groei van ondergeschikt belang. Het meest gebruikte medicament prednison passeert de placenta pas bij hogere dosering (> 50 mg / dag) en heeft geen effect op de bijnierfunctie bij pasgeborenen. (169)

Indien een zwangere onder de 34 weken (dreigend) gaat bevallen wordt Bethamethason toegediend. Antenatale behandeling met corticosteroiden bij vroeggeboorte voor een 34 weken zwangerschapsduur hangt samen met een reductie in neonatale sterfte, Respiratory distress syndroom (RDS), intraventriculaire bloeding, necrotiserende enterocolitis (14), behoefte aan respiratoire ondersteuning, opname op de intensive care en systemische infecties in de eerste 48 uur na de geboorte. (124) Een eenmalig herhaalde (rescue) kuur heeft geen negatieve effecten op de foetale groei, en reduceert wel de korte-termijn-morbiditeit. (124) Routinematig herhaalde kuren geven mogelijk wel een lager geboortegewicht. Dit kwam niet uit de Cochrane review van 2007: waarbij het gemiddelde geboortegewicht niet significant verschillend was in beide groepen (weighted mean difference -62,07 gr; 95%-BI - 129,10-4,96, vier studies, 2273 kinderen), een recentere RCT van Murphy (2008) toonde wel een afname van geboortegewicht (2216 g vs 2330 gr,  $p = 0,0026$ ). (124)

Bij gebruik van antihypertensiva bestaat er mogelijk een relatie tussen de mate van bloeddrukverlaging en een lager geboortegewicht. In een meta-analyse van gerandomiseerde behandelstudies werd per 10 mmHg bloeddrukverschil tussen de behandelgroep en de controlegroep een 176 gr lager geboortegewicht waargenomen. (170) De CHIPS-studie, een gerandomiseerde studie naar minder strakke (doel diastole 100mm Hg) versus strakke (doel diastole 85 mm Hg) controle van bloeddruk liet geen verschil zien in SGA-kinderen, zowel voor kinderen met een geboortegewicht <p10 (OR 0.78; 95% CI 0.56-1.08) als voor kinderen met een geboortegewicht <p3 (OR 0.92; 95% CI 0.51-1.63). (171) Sommige anticonvulsiva hebben een teratogeen effect, daarnaast geeft o.a. Valproïnezuur ook een tweemaal grotere kans op foetale groeibeperking. (172, 173) Immunosuppressiva zijn mogelijk geassocieerd



met foetale groeibeperking, echter de incidentie hiervan is waarschijnlijk laag. (174) Ook chemotherapie kan foetale groeirestrictie geven. (175)

### *Socio-economische factoren*

Lage socio-economische klasse is gerelateerd met laag geboortegewicht voor de zwangerschapsduur, na correctie voor andere factoren (Odds Ratio (OR) 1.2; 95% CI 1.1-1.3). (176, 177)

### *Voeding*

Statusonderzoek van vrouwen die rond de hongerwinter in 1944 zwanger waren, liet zien dat ondervoeding in het tweede en derde trimester een vermindering van het geboortegewicht met respectievelijk circa 100 gr en 200 gr veroorzaakte. (178) In geïndustrialiseerde landen is het effect van voeding van de zwangere vrouw op placentagewicht en geboortegewicht slechts marginaal. (179) Studies, die met behulp van een voedingsanamnese effecten van voedingssamenstelling in het eerste en in het laatste trimester op geboortegewicht bestudeerden, lieten geen consistente resultaten zien. (179-181) In gebieden waar een slechte voedingstoestand frequent voorkomt, wordt wel een relatie van slechte voedingstoestand (voornamelijk gebaseerd op een laag lichaamsgewicht van de zwangere vrouw) met foetale groeibeperking waargenomen. (182)

Er bestaat een verhoogd risico op groeirestrictie bij vrouwen met een laag lichaamsgewicht (<50kg of Body mass index (BMI) <19: RR 1.9). (183)

In een cohort van 500 obese patiënten was de incidentie van FGR 14% bij BMI 30-35, 27% bij BMI 35-40 en 50% bij BMI >40. (184)

### *Werk, psychosociale factoren en stress*

Een literatuuroverzicht uit 2007 betreffende de relatie tussen langdurig en vermoeiend werk en vroeggeboorte, foetale groeibeperking en pre-eclampsie kon geen consistent nadelig effect op de foetale groei laten zien. (185) Het merendeel van de geïncludeerde studies vond geen of slechts een geringe (RR <1.4) relatie met foetale groeibeperking. Adequate correctie voor socio-economische omstandigheden en relevante informatie betreffende neonatale complicaties ontbrak in het merendeel van deze studies. (185)

Een later gepubliceerde grote case-control-studie (1.536 cases en 4.441 controles uit een populatie van 43.898) observeerde dat een combinatie van ploegendienst, >4 uur / dag staan, veel tillen, lawaai en stress gerelateerd is aan een verhoogde kans op een geboortegewicht <math>p10</math>, indien deze factoren niet na 24 weken vermeden konden worden. Er werd een oplopende OR waargenomen van 1.3 (1.1-1.5) bij aanwezigheid van 2-3 factoren en 2.3 (1.5-2.7) bij aanwezigheid van 4-6 factoren. Tot de laatste groep behoorde slechts 3.6% van de populatie. Onregelmatige werktijden of ploegendienst hadden het grootste effect. (186)

Een lage psychosociale score (met items als depressie, zelfbewustzijn, stress, angstgevoelens, zorgen, controle van "major life events") werd in een aantal studies gerelateerd met een geringe verhoogde kans op vroeggeboorte (OR 1.2 - 1.7), maar niet met foetale groeibeperking. (187, 188)

### *Leeftijd*

Zeer jonge vrouwen met een leeftijd <math><14</math> jaar hebben een verhoogde kans op foetale groeibeperking (12.6%). (189) Het is niet duidelijk of de jonge leeftijd de belangrijkste oorzakelijke factor hierbij is, of dat vaak in deze groep aanwezige andere ongunstige factoren (inadequate voeding, ongunstige socio-economische factoren) van groter gewicht zijn. (64) Ook hoge leeftijd (>35 jaar) is gerelateerd met foetale groeibeperking, en tevens met een verhoogde bloeddruk. (190)

### *Interval tussen zwangerschappen*

Vrouwen, die binnen zes maanden na een voorgaande zwangerschap weer zwanger worden, hebben een gering verhoogde kans op foetale groeibeperking (OR 1.3-1.4). (191, 192)

### *Groeirestrictie in vorige zwangerschap*

Vrouwen die in een eerdere zwangerschap een kind kregen met een geboortegewicht lager dan het 10de percentiel hebben in een volgende zwangerschap een verhoogde kans op herhaling: tweede zwangerschap RR 3.1, derde zwangerschap na tweemaal te klein kind RR 5.1, derde zwangerschap na eenmaal te klein kind RR 2.1-2.7. (193)

In een Nederlands cohort was het herhaalrisico op een SGA-neonaat (eenling) in de groep die eerder een SGA-neonaat (<p5) had, sterk verhoogd: 23% versus 3.4% in de groep met een geboortegewicht boven de P5; aOR 8.1; 95% BI 7.8-8.5). (4)

### *Congenitale en genetische afwijkingen*

Congenitale afwijkingen zijn in één tot twee procent van alle foetussen de oorzaak van een groeivertraging. (68) In een regionaal register van kinderen geboren tussen 1970 en 1984 in Atlanta met een congenitale afwijking (n=13.074) bleek ruim 20% een te laag geboortegewicht voor de duur van de zwangerschap (<p10) te hebben. Vier procent van de gehele groep had een chromosomale afwijking, waarvan driekwart een trisomie 21 betrof. Terwijl bij trisomie 21 en geslachtchromosoomafwijkingen de kans op te laag geboortegewicht vergelijkbaar was met de totale onderzoekspopulatie, was dit bij trisomie 13, 18 en andere autosomale syndromen circa 70%. Bij meer dan de helft van de kinderen met anencephalie, microcephalie, darmatresie, omphalocel, gastroschisis, nieragenesie of met meer dan vijf defecten was het geboortegewicht <p10. (69)

Bij echoscopisch onderzoek op indicatie van foetale groeibeperking kan in circa 20% van de gevallen een congenitale afwijking worden vastgesteld. (67) Bij een zwangerschapsduur <26 weken was triploïdie de meest voorkomende diagnose, bij latere zwangerschapsduur trisomie 18. Snijders et al. beschreven een cohort van vrouwen, verwezen wegens verdenking op foetale groeibeperking (n=458, 19% chromosomale afwijkingen), waarbij bij 85% van de chromosomale afwijkingen een normale of toegenomen hoeveelheid vruchtwater waargenomen was en bij 55% een normale Doppler van de arteria umbilicalis en arteria uterina. (67) Bij groeibeperking <26 weken werd driemaal zo vaak een chromosomale afwijking waargenomen dan bij latere zwangerschapsduur (38% versus 12%). De kans op chromosomale afwijkingen bij een normale foetale anatomie was ongeveer 1%. (67)

Naast numerieke afwijkingen (trisomie 13, 18, 21 en triploïdie), kunnen ook structurele chromosoomafwijkingen (translocaties en deleties) gevonden worden. Placentair mosaïcisme is een mogelijke oorzaak van gestoorde placenta-ontwikkeling en foetale groeibeperking.

(194) Een andere cytogenetische oorzaak kan uniparentale disomie zijn, waarbij een chromosoom in duplo overerft van één van de ouders. (195)

Ook specifieke moleculaire afwijkingen kunnen geassocieerd zijn met foetale groeibeperking.

Mutaties van Insulin Growth Factor-1 gen en van Insulin Growth Factor-1 receptor zijn in verband gebracht met verminderde groei voor en na de geboorte. (196)

### *Congenitale infectie*

Congenitale infectie met toxoplasma gondii, cytomegalie, rubella, herpes, parvo B19 en coxsackie virus is beschreven in relatie met foetale groeibeperking. Deze groeibeperking wordt echter veelal in samenhang met andere echoscopische afwijkingen gevonden. In cohortstudies van vrouwen met bewezen toxoplasmose infectie werd echter geen verhoogde incidentie van gestoorde groei waargenomen. (71)

Circa 10% van de kinderen van vrouwen met een primaire cytomegalie infectie is symptomatisch bij geboorte. (74) Bij deze kinderen komt, naast andere verschijnselen als microcefalie, petechiën, icterus en hepato-splenomegalie, bij 50% ook verminderde groei voor. (75)

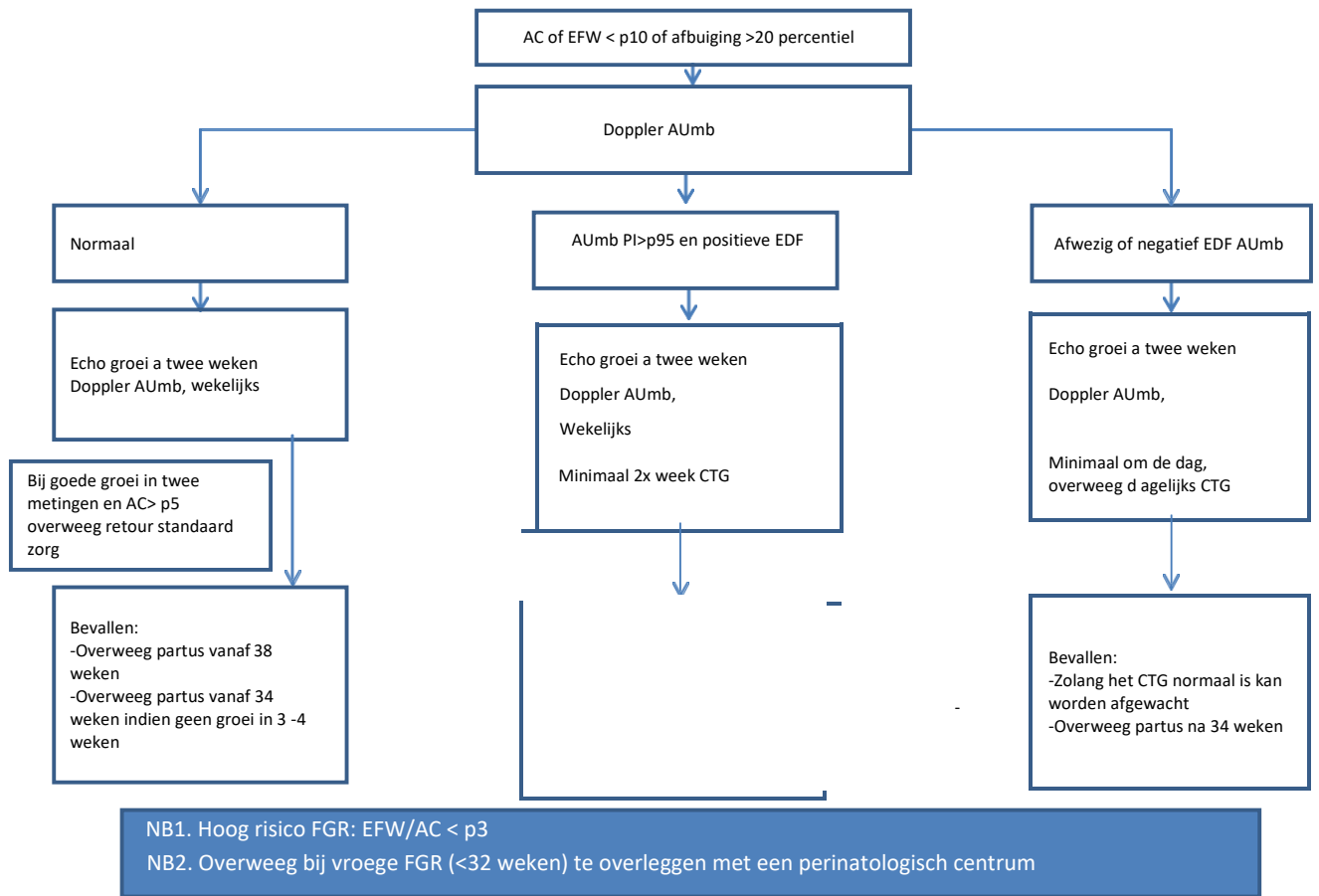
Serologisch onderzoek naar toxoplasmose vanwege foetale groeibeperking, bij afwezigheid van foetale afwijkingen passend bij deze infecties, is derhalve niet effectief. (197)

### *Meerling*

Tot 30 weken zijn geboortegewichten, gecorrigeerd voor zwangerschapsduur en pariteit, vergelijkbaar tussen eenlingen, tweelingen en drielingen. (198) In vergelijking tot bichoriale gemelli zijn monochoriale gemelli gemiddeld 66 gr lichter. (199) Bij een monochoriale gemelli treedt tweemaal vaker groeibeperking van één van de kinderen op dan bij een bichoriale gemelli (46% versus 26%), hoewel de incidentie van een discordante groei met een gewichtsverschil van meer dan 20% vergelijkbaar is (21% versus 18%). (200) Het beleid voor meerlingen staat beschreven in de richtlijn “Meerlingzwangerschap”.

**Figuur 2. Algoritme voor management (vermoeden) FGR**

Praktische handreiking voor management bij (vermoeden) FGR



**Tabel 3 Risico op FGR per risicofactor**

Oorzaak	Risico
<b>Maternale ziekten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nierziekten</li> <li>- Hypertensie</li> <li>- AFS</li> <li>- Diabetes</li> <li>- Obesitas               <ul style="list-style-type: none"> <li>o BMI 25-30</li> <li>o BMI &gt;30</li> </ul> </li> </ul>	OR 5,3 (2,0-10) RR 2,5 (2,1-2,9) RR 6,22 (2,45-16,0) OR 1,6 (1,5-2,3) RR 1,2 (1,1-1,3) RR 1,5 (1,3-1,7)
<b>Roken</b> <b>Cocaïne</b>	OR 1,4 (1,2-1,7) OR 3,25 (2,45-4,3)
<b>Maternaal overig</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leeftijd               <ul style="list-style-type: none"> <li>o &gt;35 jaar</li> <li>o &gt;40 jaar</li> </ul> </li> <li>- Zwangerschapsinterval               <ul style="list-style-type: none"> <li>o &lt;6 maanden</li> <li>o &gt;60 maanden</li> </ul> </li> <li>- FGR in eerdere zwangerschap</li> <li>- IUVD in eerdere zwangerschap</li> </ul>	OR 1,4 (1,1-1,8) OR 3,2 (1,9-5,4) OR 1,26 (1,10-1,33) OR 1,29 (1,2-1,39) OR 3,9 (2,14-7,12) OR 6,4 (0,7-52,56)

**Tabel 4. Gebruik van ASA ter preventie van FGR**

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ASA	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>ASA voor 17 weken, Bujold</b>												
9	randomised trials	No serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	1/437 (0.23%)	68/416 (16.3%)	RR 0.44 (0.3 to 0.65)	92 fewer per 1000 (from 57 fewer to 114 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		
<b>ASA voor 17 weken, Leitich</b>												
4	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	30/318 (9.4%)	43/234 (18.4%)	OR 0.35 (0.21 to 0.58)	111 fewer per 1000 (from 68 fewer to 139 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		
<b>ASA na 17 weken, Bujold</b>												
15	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	362/3528 (10.3%)	369/3499 (10.5%)	RR 0.98 (0.87 to 1.1)	2 fewer per 1000 (from 14 fewer to 11 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		
<b>ASA na 17 weken, Leitich</b>												
9	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	None	431/6582 (6.5%)	478/6526 (7.3%)	OR 0.87 (0.76 to 0.99)	9 fewer per 1000 (from 1 fewer to 17 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		

## **Colofon**

© 2017 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; richtlijn FGR

© augustus, 2018 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie; update module:  
*de rol van de Doppler van de ACM bij een vermeende foetale groeirestrictie na 32 weken*

Deze richtlijn vervangt de NVOG-richtlijn Foetale Groeibeperking d.d. 17 september 2008.

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt. Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is.

De geldigheid van een richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening. Dagtekening, 15 september 2017

NVOG  
Postbus 20075  
3502 LB Utrecht <http://www.nvog.nl>

E-mail: [info@nvog.nl](mailto:info@nvog.nl)