

**Masterthese**

**Perinatale asfyxie a-terme: een retrospectieve cohortstudie**

**Student:** Lucia Faber – Uuldriks

**Studentnummer:** 0965909

**Master Physician Assistant – Klinisch Verloskundige**

**Onderwijsinstelling:** Hogeschool Rotterdam

**Cursuscode:** MPKMAS2053

**Docentbegeleider** dr. A.N. Rosman

**Onafhankelijk beoordelaar** dr. K. van der Kooy

**Ziekenhuis:** Ommelander Ziekenhuis Groningen

**Leermeester:** dr. H. Dassen

**Aantal woorden:** 4428

## Voorwoord

Met deze masterthese sluit ik mijn opleiding Physician Assistant Klinische Verloskunde af. Tijdens deze opleiding heb ik niet alleen aan zakelijke processen gewerkt maar ben ik op persoonlijk vlak ook een rijker mens geworden. Waar in eerste instantie een winnaarsmentaliteit heerste, werd ik kordaat teruggefloten door gebeurtenissen in mijn persoonlijke leven. Juist door deze gebeurtenissen ben ik meer en meer gaan relativeren en zag ik steeds beter de dingen waar het naar mijn idee om draait in het leven. Echter het gevaar zit er ook in dat van uitstel, afstel komt, dat zit niet in mijn aard. Met gepaste trots is deze masterthese uiteindelijk dan ook van de grond gekomen. Deze masterthese is het eindresultaat, de afsluiting van deze opleiding, de kers op de taart.

Deze masterthese had ik nooit kunnen schrijven zonder de hulp van mijn coach dr. A.N. Rosman. Ik heb je begeleiding als bijzonder opbouwend en positief ervaren. Je bent er was er altijd voor mij. Op de momenten dat ik “vast” liep, was jij er met concrete ideeën waarmee ik nadien verder kon. Ook wil ik graag mijn leermeester dr. H. Dassen bedanken voor haar toegewijde begeleiding en het vertrouwen in mij.

Daarnaast wil ik mijn partner Hakim bedanken voor zijn opbouwende kritiek, luisterend oor en het mogelijk maken van deze (verlengde) studietijd.

Tot slot wil ik mijn cadeaudochter Floor en onze zoon Philippe bedanken, voor hun begrip en geduld, mijn ouders en zussen voor het vertrouwen in een goede afloop.

Lucia Faber – Uuldriks  
23 Februari 2023, Harlingen

Ik, Lucia Faber- Uuldriks, geef hierbij toestemming dat de inhoud van deze masterthese mag worden gebruikt onder nadrukkelijke vermelding van de auteur, opleiding en jaar van publicatie.

## Samenvatting

### Achtergrond

Perinatale neonatale asfyxie is wereldwijd een veelvoorkomend probleem en kent een grote impact. Het draagt significant bij aan zowel neonatale morbiditeit als mortaliteit. De incidentie van perinatale asfyxie is in ontwikkelde landen 2 per 1000 geboortes. Van deze neonaten overlijdt 15-20% in de eerste 28 dagen na de geboorte, daarnaast heeft 25% van de overlevenden permanente neurologische schade.

### Probleemstelling

De laatste jaren komen van de verschillende Neonatale Intensive Care Units (NICU's) in Nederland geluiden dat perinatale asfyxie toe lijkt te nemen. Deze subjectieve waarneming is tot heden nog niet onderzocht.

### Doelstelling

Inzicht verkrijgen in de trend van neonatale asfyxie bij de a-terme neonaat opgenomen op de NICU in de periode van 2009-2019 op basis van perinatale registratie data en de (mogelijk) beïnvloedende factoren hierbij.

### Methode

Het onderzoek bestond uit een retrospectieve cohortstudie waarbij data van Perined met betrekking tot perinatale asfyxie in de periode van 01-01-2009 tot en met 31-12-2019 zijn geanalyseerd. Er werden drie groepen samengesteld: met een Apgarscore  $\geq 7$  (referentiegroep), een groep met een Apgarscore  $< 7$  en een groep met een Apgarscore  $\leq 4$ , allen bij 5 minuten post partum. Voor de analyse is gebruik gemaakt van frequentietabellen voor de basiskarakteristieken, ANOVA, uni- en multivariate logistische regressie analyses en een trendanalyse over het verloop van perinatale asfyxie in de periode 2009-2019.

### Resultaten

Perinatale asfyxie is over de periode van 2009-2019 niet toegenomen. De onderzoeksgroepen Apgarscore  $< 7$  en Apgarscore  $\leq 4$  verschillen significant van de onderzoeksgroep van kinderen geboren met een Apgarscore  $\geq 7$ . In de multivariate analyse werd naast maternale leeftijd  $> 40$  jaar, niet westerse etniciteit en nullipariteit, gevonden dat de episiotomie (Exp(B) 1.169,  $p < 0.01$ ) meconium houdend vruchtwater (Exp(B) 1.712,  $p < 0.01$ ) kunstverlossing (Exp(B) 1.871,  $p < 0.001$ ), spoedsectio (Exp(B) 1.762,  $p < 0.001$ ) en een afwijkende hoofdligging significante voorspellers waren voor een verhoogde kans op het ontstaan van perinatale asfyxie. Bij een foetus van het mannelijk geslacht blijkt een Apgarscore  $< 7$  en  $\leq 4$  significant meer voor te komen dan in de totale groep met een Apgarscore  $\geq 7$  bij 5 minuten post partum ( $p < 0.01$ ).

### Conclusie

Op basis van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat er geen trend is in een toename van het aantal a-terme geboren neonaten opgenomen op de NICU als gevolg van perinatale asfyxie. Als antenataal risicoprofiel kan gezien worden: Leeftijd  $> 40$  jaar, niet westerse afkomst, nullipariteit, niet spontane conceptie, mannelijk geslacht en geboortegewicht  $< 25$ . Durante partu zijn meconiumhoudend vruchtwater, een afwijkende hoofdligging, een kunstverlossing of een spoedsectio voorspellers voor een verhoogde kans op perinatale asfyxie.

## Abstract

### **Background**

Perinatal asphyxia is a common problem worldwide and has a major impact. It contributes significantly to both neonatal morbidity and mortality. The incidence of perinatal asphyxia is 2 per 1000 births in developed countries. Of these neonates, 15-20% die in the first 28 days after birth, in addition, 25% of the survivors have permanent neurological damage.

### **Main problem**

In recent years, there have been reports from the various Neonatal Intensive Care Units (NICUs) in the Netherlands that perinatal asphyxia seems to be taking off. This subjective perception has not yet been investigated.

### **Objective**

To gain insight into the trend of neonatal asphyxia in the term neonate admitted to the NICU in the period 2009-2019 based on perinatal registration data and the (possible) influencing factors.

### **Method**

A retrospective cohort study to perinatal asphyxia was done over the period 2009-2019 with data collected by Perined. Three groups were formed: a group with an Apgarscore  $\geq 7$ , a group with Apgar  $< 7$  and a group with Apgar  $\leq 4$ , all at 5 minutes after birth. Descriptive, ANOVA, uni- and multivariate logistic regression analyses were applied to identify trends and predictors for perinatal asphyxia.

### **Results**

Perinatal asphyxia has not increased over the period 2009-2019. In the multivariate analysis was found that, in addition to maternal age  $> 40$  years, non-Western ethnicity and nulliparity that episiotomy (Exp(B) 1.169,  $p < 0.01$ ) meconium-stained amniotic fluid (Exp(B) 1.712,  $p < 0.01$ ) instrumental delivery (Exp (B) 1.871,  $p < 0.001$ ), emergency section (Exp(B) 1.762,  $p < 0.001$ ) and abnormal head position were significant predictors for an increased risk of developing perinatal asphyxia. A male fetus was significant more present in the groups with an Apgar  $< 7$  and Apgar  $\leq 4$  ( $p < 0.01$ ).

### **Conclusion**

Based on this study, can be concluded that there is no trend in an increase in the number of term children admitted to the NICU as a result of perinatal asphyxia. An antenatal risk profile can be seen as: Age  $> 40$  years, non-Western origin, nulliparity, non-spontaneous conception, male sex and birth weight  $< p25$ . During labour meconium-stained amniotic fluid, an abnormal head position, instrumental delivery or an emergency section are predictors for an increased risk of perinatal asphyxia.

## Inhoud

|   |    |
|---|----|
| Inleiding .....                                   | 7  |
| Probleemstelling .....                            | 7  |
| Onderzoeksvraag.....                              | 8  |
| Methode .....                                     | 9  |
| Onderzoeksdesign.....                             | 9  |
| Setting .....                                     | 9  |
| Dataverzameling .....                             | 9  |
| Data analyse.....                                 | 9  |
| Inclusiecriteria.....                             | 10 |
| Exclusiecriteria .....                            | 10 |
| Uitkomstmaten .....                               | 11 |
| Discussie .....                                   | 20 |
| Conclusie& aanbevelingen.....                     | 23 |
| Tabel 1 Maternale basiskarakteristieken .....     | 27 |
| Tabel 2 foetale basiskarakteristieken.....        | 29 |
| Tabel 3 gecombineerde basiskarakteristieken ..... | 30 |

## Inleiding

Perinatale asfyxie is wereldwijd een veelvoorkomend probleem en kent een grote impact. Het draagt significant bij aan zowel neonatale morbiditeit als mortaliteit. Ondanks belangrijke vooruitgang in perinatale zorg in de afgelopen decennia blijft asfyxie een ernstige aandoening welke leidt tot significante problematiek. De incidentie van perinatale asfyxie is in ontwikkelde landen 2 per 1000 geboortes. Van deze neonaten overlijdt 15-20% in de eerste 28 dagen na de geboorte, daarnaast heeft 25% van de overlevenden permanente neurologische schade (Gilliam-Krakauer et al., 2020).

Er zijn verschillende preconceptionele, prenatale en intrapartale risicofactoren, die een verhoogde kans op het ontwikkelen van perinatale asfyxie geven, gedefinieerd zoals onder andere maternale leeftijd <20 of >35 jaar, schildklierproblematiek, algehele narcose en secundair pulmonale afwijkingen (Mandal et al, 2017). Perinatale asfyxie kan gevolgen hebben voor alle orgaansystemen en kan bij de neonaat leiden tot neurologische afwijkingen als hypotonie, epileptische activiteit of coma en schade in meerdere organen zoals de longen (pulmonale hypertensie), de ogen (retinopathie), de darmen (necrotiserende enterocolitis) of tot afwijkingen in het functioneren van de lever (Mandal et al., 2017).

De diagnose perinatale asfyxie wordt gesteld op basis van klinische kenmerken bij de neonaat. Het ziektebeeld ontstaat doordat de neonaat voor, tijdens of kort na de geboorte blootgesteld is aan zuurstoftekort. Een verminderde zuurstofopname kan leiden tot chemische veranderingen in het lichaam van de neonaat, wat kan leiden tot orgaanschade en daarbij passende (ernstige) neonatale morbiditeit en mortaliteit. Internationaal wordt perinatale asfyxie gedefinieerd als een Apgar-score (AS)  $\leq 5$ , gemeten op 5 minuten na de geboorte, met een afwijkende bloedgaswaarde (pH < 7,0 en/of base te kort (base deficit, BE  $\geq 16$  mmol/l), in combinatie met neonatale convulsies of hypotonie (American Academy of Pediatrics (ACOG AAP 2014). Volgens de indicator Adverse Outcome Index (AOI)-5 van Perined werd een Apgar-score na '5 < 7 en neonatale intensive care unit (NICU) opname  $\geq 37$  weken aangehouden als maat voor perinatale asfyxie. Landelijk werd de definitie van de ACOG AAP aangehouden.

Analyse van de Landelijke Neonatale Registratie (LNR) ten aanzien van perinatale asfyxie tussen 2004-2006 heeft aangetoond dat in de LNR 185 tot 200 neonaten per jaar zijn geboren met perinatale asfyxie. 9-10% (n=18-19) van de neonaten kwam te overlijden, 20-24% (n=39-45) van de neonaten werden postpartum opgenomen op een Neonatale Intensive Care Unit (NICU). De overige neonaten werden in een algemeen ziekenhuis behandeld. De laatste jaren komen van de verschillende NICU's in Nederland geluiden dat perinatale asfyxie toe lijkt te nemen. Deze subjectieve waarneming is tot heden nog niet onderzocht. Nationaal wordt op dit moment onderzoek gedaan naar perinatale asfyxie bij kinderen geboren tussen 35+0 weken en 37+0 weken in Nederland (Tacke & Been, 2020).

## Probleemstelling

De laatste jaren komen van de verschillende NICU's in Nederland geluiden dat de perinatale asfyxie toe lijkt te nemen en dat steeds meer a terme kinderen worden opgenomen op een NICU als gevolg van perinatale asfyxie. Het is onbekend of deze signalen berusten op waarheid.

## Doelstelling

Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen van de ontwikkeling van perinatale asfyxie ter opsporing van mogelijk bijdragende factoren voor een verhoogde kans op perinatale asfyxie bij a terme (37+0 weken – 42+0 weken zwangerschapsduur) geboren kinderen.

## Onderzoeksvraag

Is er een trend in een toename van het aantal a terme geboren kinderen opgenomen op de NICU als gevolg van perinatale asfyxie in Nederland? En welke factoren dragen potentieel bij aan het ontstaan van perinatale neonatale asfyxie?



## Methode

### Onderzoeksdesign

Er werd een retrospectieve kwantitatieve cohortstudie verricht waarbij alle, bij Perined, geregistreerde data in de periode van 01-01-2009 tot en met 31-12-2019 geanalyseerd werden. Hierbij lag de focus op mogelijke veranderingen/ trends en bijdragende factoren gericht op perinatale asfyxie. De definitie van perinatale asfyxie staan beschreven in box 1 op pagina 10.

### Setting

Het onderzoek werd uitgevoerd bij Hogeschool Rotterdam, Kenniscentrum Zorginnovatie welke een subwerkers - overeenkomst heeft met Perined. Perined is de organisatie in Nederland waar 96% van alle zwangerschappen en baringen worden geregistreerd via de landelijke verloskundige registraties (LVR-1 (verloskundigen); LVR 2 (gynaecologen)) en de landelijke neonatale registratie (LNR). Perined ondersteunt kwaliteitsverbetering in de geboortezorg door meten en bespreken. Het onderzoek vond plaats binnen het lectoraat Audit en Registratie, in het bijzonder in de perinatale zorg, verbonden aan zowel Perined als Kenniscentrum Zorginnovatie. (Perined, z.j.)

### Dataverzameling

Data gericht op de perinatale zorg en uitkomsten werden door verloskundigen uit de eerste lijn, gynaecologen, klinisch verloskundigen en kinderartsen uit de tweede en derde lijn, via verloskundige en neonatale registraties aangeleverd aan Perined. Perined combineerde deze data volgens een gevalideerde methode tot een perinatale registratie database die geschikt was voor wetenschappelijk onderzoek (Perined, 2019). Voor dit onderzoek werd de data met betrekking tot perinatale neonatale asfyxie geëxtraheerd.

### Data analyse

Voor de analyse werd de data op basis van de geldende definities voor perinatale asfyxie verdeeld over drie groepen:

- Groep 1 Apgarscore  $\geq 7$  bij 5 minuten post partum (verder genoemd totale groep)
- Groep 2 Apgarscore  $< 7$  bij 5 minuten post partum
- Groep 3 Apgarscore  $\leq 4$  bij 5 minuten post partum

Data-analyse geschiedde aan de hand van beschrijvende statistiek met Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versie 27). Normaal verdeelde numerieke gegevens werden geanalyseerd met de Students t-test. Voor de niet normaal verdeelde numerieke variabelen werd gekozen voor de Mann Whitney U test. Voor de categorale gegevens werd de Chi-kwadraat-test gebruikt. Met behulp van ANOVA werden de groepen getoetst op onderlingen vergelijkbaarheid.

Statistische significantie werd beschouwd bij een p-waarde  $< 0,05$ . Bij de statistisch significante uitkomsten werd er multivariabele regressieanalyse toegepast om te corrigeren voor confounders. De meest voorkomende uitkomsten (spontaan begin baring, spontaan einde baring, hoofdligging achter en helder vruchtwater) waren hierbij de referentiecategorieën.

Aangenomen werd dat pariteit in groepen een factor zonder effect was. Deze variabele bleef over de jaren heen constant. Gemiddeld was 45% (43.1%-46.9%) nulli para en 55% (53.1-57.09%) multi para.

Het geboortewicht werd in alle analyses meegenomen. Hierbij werd niet gekeken op grammen, dat bleek ondoenlijk i.v.m. de verwachtte enorme hoeveelheid groepen die dit op zou leveren. Om deze reden werd ervoor gekozen om gebruik te maken van de Hoftiezer groepen, waarbij p26-p75 werd gezien als referentiegroep. In zowel de univariate als multivariate analyse werd de totale groep (groep 1) gebruikt als referentiegroep.

De resultaten werden uitgedrukt in het gemiddelde in combinatie met de standaarddeviatie. Voor het verkrijgen van deze data werd gebruik gemaakt van de database van Perined gericht op maternale, foetale en neonatale gecombineerde basiskarakteristieken (Bijlage 1 t/m 4).

Onderstaande in- en exclusiecriteria werden aangehouden bij de selectie van geschikte casuïstiek uit de perinatale database.

#### Inclusiecriteria

- A-terme neonaat geboren (tussen 37+0 & 42+0 weken zwangerschapsduur)
- Voldoen aan de diagnose perinatale asfyxie (zie tekstbox 1).

#### Exclusiecriteria

- kinderen met letale aangeboren afwijkingen
- kinderen met ernstige congenitale afwijkingen waarbij de vooraf kans op perinatale asfyxie al verhoogd is
- meerlingzwangerschappen

#### **Tekst box 1**

##### **Definities perinatale asfyxie**

##### **Wetenschappelijk**

Perinatale asfyxie (minimaal één van de onderstaande kenmerken) Apgar-score van <5 na 5 minuten en na 10 minuten; - Arteriële navelstreng pH <7.0, of en base deficit  $\geq 12$  mmol/L of beide; - NICU opname >24 uur OF overlijden na asfyxie; - Hersenschade passend bij acute hypoxische ischemie zichtbaar op de MRI; - De aanwezigheid van multi orgaan falen passend bij hypoxische ischemie; - A-term geboren neonaat tussen 37 en 42 weken amenorroeduur.

##### **Internationaal**

Perinatale asfyxie is door de WHO gedefinieerd als het niet initiëren van de eerste ademhaling van de neonaat na de geboorte.

##### **Perined**

Asfyctisch geboren werd na een zwangerschapsduur  $\geq 37$  weken en neonataal overleed binnen 28 dagen of > 24 uur werd opgenomen in een NICU of high care unit en de diagnose (perinatale) asfyxie had gekregen in de ontslagbrief van de neonatologie.

## Uitkomstmaten

Primair: incidentie perinatale asfyxie per kalenderjaar.

Secundair: trend in perinatale asfyxie, Apgar-score na 5 minuten < 7, Apgar-score na 5 minuten <= 4.

De basiskarakteristieken werden op basis van literatuuronderzoek gericht op bijdragende factoren voor de kans op perinatale neonatale asfyxie bepaald. Voor dit onderzoek werden de

basiskarakteristieken onderverdeeld in maternale, foetale en neonatale basiskarakteristieken

De volgende basiskarakteristieken, gebaseerd op inzichten uit wetenschappelijk onderzoek, werden geregiseerd.

## Basiskarakteristieken

| <b>Maternaal</b> | <b>Foetaal</b>  | <b>Neonataal</b> |
|------------------|-----------------|------------------|
| Leeftijd         | Eenling         | Gewicht          |
| Etniciteit       | Groeivertraging | Geslacht         |
| BMI              |                 | Apgar 5 >=7      |
| Zwangerschapduur |                 | Apgar 5 < 7      |
| Modus partus     |                 | Apgar 5 <= 4     |

## Ethische aspecten

Toegang werd verkregen door de beoordelingscommissie van Perined bij aanvang van het onderzoek door middel van het indienen van een onderzoekaanvraag door de onderzoeker. Perined is niet aangesloten bij een Medisch Ethische toetsingscommissie waardoor er geen toetsing van de aanvraag plaats vond volgens de regels van een METC. Echter, binnen Perined werden alle gegevensaanvragen beoordeeld door de functionaris gegevensaanvragen en zo nodig mede beoordeeld door de privacy commissie. Deze functionarissen beoordelen de gegevensaanvragen op relevantie van de onderzoeksvraag, originaliteit (is de aanvraag niet reeds eerder gedaan of wordt het onderzoek door andere onderzoeksgroepen reeds uitgevoerd), anonimiteit, privacy bescherming, aangevraagde variabelen waarbij het principe van dataminimalisatie werd aangehouden. Dit hield in dat niet meer informatie werd opgevraagd dan noodzakelijk was voor de beantwoording van de onderzoeksvraag. Iedere gegevensaanvraag werd vervolgens ingebracht in het bestuurlijk overleg. Het bestuur volgde in principe het advies/ besluit van de functionaris gegevensaanvragen en de privacy commissie maar had het recht een aanvraag af te keuren of met feedback terug te sturen naar de aanvragende onderzoeker. Na goedkeuring werd een toestemmingsverklaring getekend. Onderzoekbestanden werden volledig geanonimiseerd voordat de bestanden beschikbaar werden gesteld aan onderzoekers.

Opslag van data vond plaats binnen een beveiligde digitale omgeving binnen het Ommelander Ziekenhuis Groningen en bij de hogeschool Rotterdam in de research drive

De wettelijke bewaartermijn bedraagt 15 jaar, daarna wordt de data vernietigd.

Toestemming van de patiënt werd verkregen via informed consent waarbij gebruik gemaakt werd van de opt out procedure van Perined (Perined, 2022).

Persoonsgegevens worden door de zorgverlener verwerkt in het PraktijkBeheerDeel van de Perined-databank, dat uitsluitend toegankelijk is voor de verantwoordelijke zorgverlener en medewerkers

die binnen dezelfde instelling of praktijk direct betrokken zijn bij het leveren van de zorg aan de betrokkene. Voordat verwerking van tot persoon herleidbare gegevens, waaronder naam en BSN, in het medisch dossier (en daarmee ook in het PraktijkBeheerDeel) plaats vond, werd de betrokkene door de zorgverlener geïnformeerd over deze verwerking, onder meer door verstrekking van de folder 'Zwanger!'. Daarin werd aan betrokkenen aangegeven dat de behandelgegevens secundair werden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek, kwaliteitsverbetering en voor enkele wettelijk verplichte kwaliteitsindicatoren. Tevens werd aan hen aangegeven dat zij steeds de mogelijkheid hadden om via de zorgverlener tegen deze verwerking bezwaar te maken (opt out procedure Perined). De zorgverlener was ervoor verantwoordelijk dat aan betrokkenen uitdrukkelijke toestemming werd gevraagd voor deze verstrekking ten behoeve van het wetenschappelijk onderzoek binnen de Perinatale Registratie.

Omdat door Perined geen rechtstreeks contact was met de betrokkene, kon door Perined niet rechtstreeks worden vastgesteld of de betrokkene daadwerkelijk toestemming had gegeven voor het verwerken in de Perinatale Registratie. Daarom werd voor de Perinatale Registratie uitgegaan van een 'geen bezwaar' systeem. Dat wil zeggen dat de toestemming door Perined werd verondersteld door de betrokkene aan de zorgverlener te zijn gegeven, indien de betreffende zorgverlener de patiëntgegevens via het PraktijkBeheerDeel had verstrekt aan de Perinatale Registratie (Perined, 2022).

## Resultaten

Analyses uitgevoerd over een periode van 2009-2019 zijn in tabellen 1 t/m 3 en figuren 1 en 2 weergegeven. Mogelijke veranderingen/ trends/ bijdragende factoren gericht op perinatale asfyxie werden geanalyseerd. Variabelen uit de multivariate analyse laten een voorspellende kans zien op het krijgen van perinatale neonatale asfyxie.

### Opvallendste punten uit de tabel basiskarakteristieken (tabel1, pagina 15)

De totale onderzoeksgroep bestond uit 2.142.049 casussen over de periode van 2009 t/m 2019.

In 5.262 van deze casus was er sprake van perinatale neonatale asfyxie, Apgar-score  $\leq 4$ .

Gekeken naar de basiskarakteristieken viel over de maternale leeftijd op dat 3.7% (3.3 – 4.0%) van de totale groep een leeftijd van 40 jaar of ouder had. In de groep neonaten met perinatale asfyxie was 4.5% (3.3-6.0%) van de vrouwen 40 jaar of ouder. Voor neonaten met een Apgar- score  $<7$  na 5 minuten (n = 43.625) gold dat 5.6% (5.1-6.4%) van de vrouwen 40 jaar of ouder was.

Daarnaast werd gezien dat de kans op perinatale asfyxie groter is bij een niet westerse etniciteit.

Van de totale groep was 9.3% (7.2 – 11.7%) van de vrouw van niet westerse afkomst. In de groep met perinatale asfyxie was 13.3% (9.5%- 16.8%) van de vrouwen van niet westerse afkomst, voor de Apgar-score  $<7$  was dit 12.5% (11.1%-15.3%).

Uit de basiskarakteristieken kwam naar voren dat ook pariteit invloed had op het ontwikkelen van perinatale asfyxie in de onderzochte groep. Van de neonaten met perinatale asfyxie was in 59.5% (52.7%-64.9%) van de gevallen de barende nullipara. Bij de Apgar-score  $<7$  was dit in 52.3% (51.2%-53.3%) van de gevallen. Terwijl van de totale onderzochte groep 54.5% (42.5%-47.6% (van het eerste kind beviel of nullipara was).

In de groep niet spontane conceptie werd gezien dat dit samen hing met de kans op perinatale asfyxie. In de groep neonaten met perinatale asfyxie was er in 25.9% (15.6%-21.4%) van de gevallen sprake van niet spontane conceptie. In de totale groep vrouwen betrof de niet spontane conceptie 6.5% van de vrouwen (5.3%-7.4%).

Kijkend naar de modus partus waren de vaginale kunstverlossing en spoedkeizersnede opvallend. Beide leken bij te dragen aan de kans op perinatale asfyxie. Voor neonaten met perinatale asfyxie gold dat 30.9% (26.1%-36.6%) geboren werd met een spoedkeizersnede. 19.1% (17.0-21.8%) werd geboren door middel van een vaginale kunstverlossing. Dit terwijl in de totale groep 8.7% (7.6%-9.4%) van de neonaten met een spoedkeizersnede werd geboren en 9.0% (7.5%-10.4%) met een vaginale kunstverlossing.

Meconium houdend vruchtwater werd significant vaker gezien bij de groep Apgar -score  $\leq 4$  dan in beide andere groepen. Bij 19.6% (12.1%-27.7%) van de neonaten met perinatale asfyxie was er ook sprake van meconium houdend vruchtwater. In de totale groep was er in 9.7% (8.1%-12.7%) sprake van meconium houdend vruchtwater.

Neonaten met een geboortegewicht  $\geq 76$  leken een grotere kans te hebben om het ontwikkelen van een Apgar-score  $<7$  na 5 minuten, van deze groep heeft 52.8% (51.4%-56.5%) een gewicht  $\geq 75$ . Het lijkt een beschermende factor te zijn ten aanzien van perinatale asfyxie. In de groep met

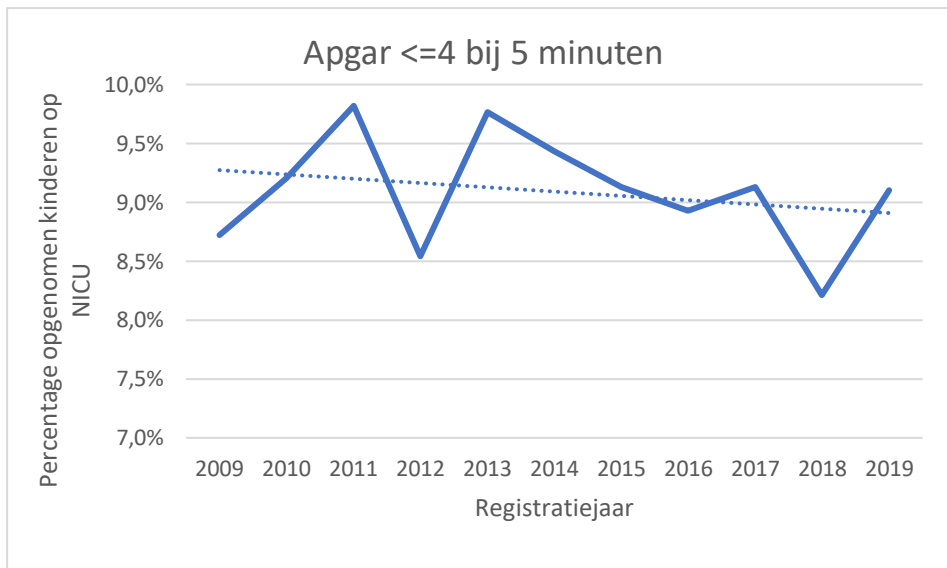
perinatale asfyxie had 23.4% (20.8%-26.0%) van de neonaten een gewicht  $\geq 76$ . Terwijl dit in de totale groep 36.5% (22.4%-39.0%) was. In de groep met perinatale asfyxie had 36.6% (34.0%-40.5%) van de neonaten een geboortegewicht  $\leq 25$ . In de totale groep was dit 21.2% (20.3%-22.2%) van de neonaten. In de groep met perinatale asfyxie waren er meer neonaten (57.1%) (54.0%-60.9%) van het mannelijke geslacht. In de totale groep was 51.5% (51.3%-51.7%) van het mannelijk geslacht. De basiskarakteristieken van de gehele populatie verschillen van de karakteristieken van de groep waarbij perinatale asfyxie voor kwam. Voor een compleet overzicht (tabel 1 basiskarakteristieken, pagina 14).

Tabel 1. Basiskarakteristieken

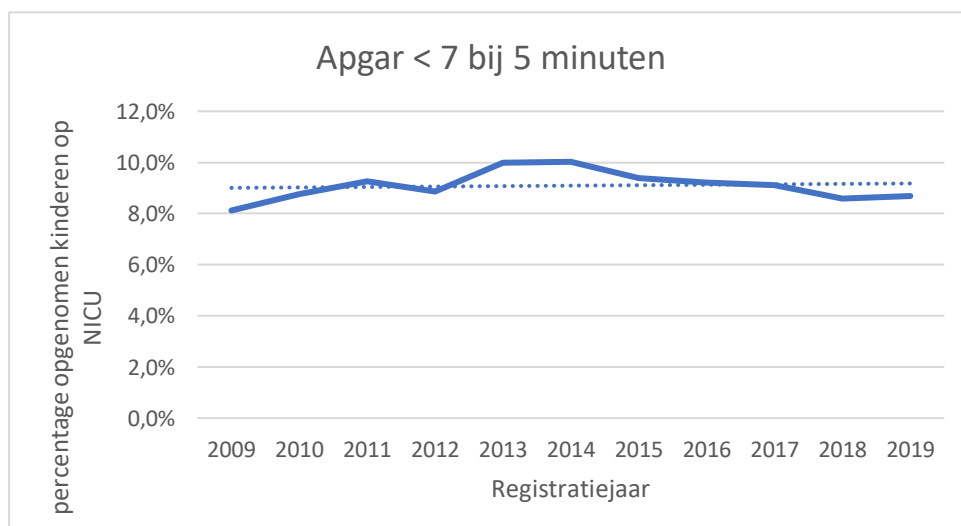
| tabel basiskarakteristieken                                    | totale groep<br>Apgarscore >=7<br>5 minuten post partum | Apgarscore <7<br>5 minuten post partum | p-value<br>(totale groep is<br>referentie<br>categorie) | Apgarscore <=4<br>5 minuten post partum | p-value<br>(totale groep is<br>referentie<br>categorie) |
|--|---|--|---|---|---|
| <b>maternale kenmerken</b>                                     | n=2.142.049   | n= 43.652                              |   | n = 5.262                               |   |
| leeftijd in jaren % (mean, min-max)                            |   |  | <0,01   |   | <0,01   |
| tot 17 jaar  | 0,2 (0,0-0,4)   | 0,3 (0,1-0,7)                          |   | 0,3 (0,0-0,8)                           |   |
| 18-25  | 14,6 (12,1-16,0)  | 14,4 (11,8-16,9)                       |   | 15,7 (11,7-19,1)                        |   |
| 26-30  | 34,0 (33,2-34,8)  | 31,6 (29,3-33,4)                       |   | 32,9 (29,5-36,0)                        |   |
| 31-35  | 34,6 (33,5-36,6)  | 32,9 (31,3-34,9)                       |   | 32,8 (28,6-35,8)                        |   |
| 36-39  | 12,8 (12,2-13,7)  | 15,1 (14,3-16,7)                       |   | 13,7 (10,7-14,5)                        |   |
| ouder dan 40 jaar  | 3,7 (3,3-4,0)   | 5,6 (5,1-6,4)                          |   | 4,5 (3,3-6,0)                           |   |
| <b>Etniciteit</b>  |   |  |   |   |   |
| % niet Westers (mean, min-max)                                 | 9,3 (7,2-11,7)  | 12,5 (11,1-15,3)                       | <0,01   | 13,3 (9,5-16,8)                         | <0,01   |
| <b>Pariteit</b>  |   |  |   |   |   |
| % nulliparae (mean, min-max)                                   | 44,5 (42,5-47,6)  | 52,3 (51,2-53,3)                       | <0,01   | 59,5 (52,7-64,9)                        | <0,01   |
| <b>Sectio in anamnese</b>                                      |   |  |   |   |   |
| % ja (mean, min-max)   | 6,9 (6,3-7,4)   | 6,2 (5,3-7,4)                          | <0,01   | 8,0 (5,3-10,6)                          | <0,01   |
| <b>Sociaal economische status , %</b>                          |   |  | 0,576   |   | 0,333   |
| <=p19  | 19,0  | 21,8 (20,6-23,1)                       |   | 21,8 (20,1-23,9)                        |   |
| p20-p79  | 60,0  | 58,8 (58,4-59,4)                       |   | 58,9 (57,7-60,3)                        |   |
| >=p80  | 21,0  | 19,3 (18,3-20,2)                       |   | 19,2 (17,6-20,3)                        |   |
| <b>Wijze conceptie</b>   |   |  |   |   |   |
| % niet spontaan (mean, min-max)                                | 6,5 (5,3-7,4)   | 9,2 (7,3-10,2)                         | <0,01   | 25,9 (15,6-21,4)                        | <0,01   |
| <b>Achterstandwijk</b>   |   |  |   |   |   |
| % ja (mean, min-max)   | 13,4 (12,7-13,8)  | 15,6 (14,9-17,3)                       | 0,013   | 16,1 (13,5-18,8)                        | 0,01  |
| <b>Baring</b>  |   |  |   |   |   |
| modus partus   |   |  | <0,01   |   | <0,01   |
| % spontane bevalling   | 74,3 (72,4-76,5)  | 59,8 (58,6-61,8)                       |   | 42,7 (36,6-50,7)                        |   |
| % vaginale kunstverlossing                                     | 9,0 (7,5-10,4)  | 12,5 (11,0-13,5)                       |   | 19,1 (17,0-21,8)                        |   |
| % spoedkeizersnede   | 8,7 (7,6-9,4)   | 17,4 (16,9-18,4)                       |   | 30,9 (26,1-36,6)                        |   |
| % geplande keizersnede   | 8,1 (7,2-8,7)   | 10,2 (8,4-11,7)                        |   | 7,3 (5,4-9,0)                           |   |
| <b>Ligging</b>   |   |  | <0,01   |   |   |
| % hoofdligging (AAV)   | 90,0 (88,1-93,4)  | 67,9 (62,4-77,6)                       |   | 83,2 (77,6-90,5)                        |   |
| % hoofdligging anders  | 5,1 (2,3-6,4)   | 11,6 (4,8-14,5)                        |   | 9,8 (3,9-14,9)                          |   |
| % stuit en dwarsligging  | 4,9 (4,3-5,5)   | 20,5 (19,3-23,0)                       |   | 7,0 (5,5-10,2)                          |   |
| <b>Neonatale kenmerken</b>                                     |   |  |   |   |   |
| amenorroeduur bij geboorte % (mean, min-max)                   |   |  | <0,01   |   | <0,01   |
| 37-38 weken  | 24,8 (24,4-25,4)  | 28,0 (25,3-29,6)                       |   | 28,8 (26,9-30,7)                        |   |
| 39-41 weken  | 73,5 (73,2-74,0)  | 69,0 (67,8-69,9)                       |   | 68,0 (66,2-70,6)                        |   |
| >=42 weken   | 1,7 (1,4-3,2)   | 3,0 (2,0-5,9)                          |   | 3,2 (1,5-7,0)                           |   |
| <b>meconium houdend vruchtwater</b>                            |   |  |   |   |   |
| % ja (mean, min-max)   | 9,7 (8,1-12,7)  | 9,6 (5,7-14,6)                         | <0,01   | 19,6 (12,2-27,7)                        | <0,01   |
| <b>geboortegewicht (Hoftiezer percentielen)(mean, min-max)</b> |   |  | <0,01   |   | <0,01   |
| <=p25  | 21,2 (20,3-22,2)  | 18,4 (17,1-19,8)                       |   | 36,6 (34,0-40,5)                        |   |
| p26-p75  | 42,3 (40,7-44,4)  | 28,8 (27,7-30,2)                       |   | 40,0 (36,0-44,3)                        |   |
| >=p76  | 36,5 (22,4-39,0)  | 52,8 (51,4-56,5)                       |   | 23,4 (20,8-26,0)                        |   |
| <b>geslacht</b>  |   |  |   |   |   |
| % mannelijk (mean, min-max)                                    | 51,5 (51,3-51,7)  | 58,4 (57,4-59,6)                       | <0,01   | 57,1 (54,0-60,9)                        | <0,01   |

## Trend perinatale neonatale asfyxie

In onderstaande figuren is gekeken naar de trend van perinatale neonatale asfyxie ten opzichte van referentie jaar 2009 (stippellijn in figuur 1 en figuur 2). Er was een afnemende trend zichtbaar in de groep kinderen met een Apgar-score  $\leq 4$  dat opgenomen werd op de NICU. Voor de Apgar-score  $\leq 4$  was de p-waarde 0.101. Bij de groep kinderen met een Apgar-score  $< 7$  was deze trend min of meer stabiel. Voor de Apgar-score  $< 7$  was de p-waarde 0.676. Dit hield in dat de veranderingen in de trend ten opzichte van 2009 niet statistisch significant zijn (figuur 1 & 2). In de absolute aantallen per jaar waren wel verschillen zichtbaar (tabel 2, pagina 17).



**Figuur 1** Trend incidentie Apgar $\leq 4$  in de periode 2009-2019



**Figuur 2** Trend incidentie Apgar  $< 7$  in de periode 2009-2019



Hieronder is het absolute aantallen kinderen per jaar vanaf 2009 dat geboren is met een Apgar-score < 7 en een Apgar-score <=4 weergegeven. Per jaar ging het om 870-1074 kinderen met een Apgar-score <7 en om 322-385 met een Apgar-score <=4.

Tabel 2 Absolute aantallen geboren a terme kinderen met een lage Apgarscore bij 5 minuten

|          | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | totaal |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------|
| Apgar< 7 | 870  | 938  | 992  | 949  | 1069 | 1074 | 1007 | 987  | 976  | 921  | 931  | 10714  |
| Apgar<=4 | 342  | 361  | 385  | 335  | 383  | 370  | 358  | 350  | 358  | 322  | 357  | 3921   |

### Univariate analyse

Uit de univariate analyse (tabel 3a en 3b, pagina 19) komt naar voren dat de volgende variabelen significant lijken bij te dragen aan een verhoogde kans op het ontwikkelen van perinatale asfyxie in de groep Apgar <=4: Episiotomie, meconium houdend vruchtwater, conceptie (spontaan, ivf), inleiding in 3 groepen (spontaan (Referentiecategorie), inleiding, primaire sectio), einde baring (spontaan referentiecategorie, kunstverlossing, secundaire sectio), ligging (achterhoofd referentiecategorie, hoofdligging anders, stuit). Voor de groep Apgar < 7 vervalt IVF, secundaire sectio en de ligging (tabel 3b). Voor een volledig overzicht (zie tabel 3a en 3b). De significante variabelen werden vervolgens gezamenlijk getoetst in een multivariabele analyse per groep.

### Multivariate analyse

In de multivariate analyse werd gevonden dat de meeste variabele significante voorspellers waren behalve in de groepen conceptie (IVF) en inleiding in 3 groepen (spontaan Ref., inleiding, primaire sectio). Zowel in de univariate als de multivariate analyse voor de groep Apgar <=4 en de groep Apgar <7 werden de variabelen afgezet tegen de totale groep, bestaande uit kinderen met een Apgar-score >=7 bij 5 minuten.

### Groep Apgarscore <=4 bij 5 minuten post partum

Er werd een positieve associatie gevonden tussen het ontstaan van perinatale asfyxie en een episiotomie als interventie tijdens de baring (Exp(B) 1.169, p = <0,01). Ook meconium houdend vruchtwater leek een indicator te zijn voor het krijgen van perinatale asfyxie (Exp(B) 1.712, p = <0,01). Gericht op de conceptie leek spontane conceptie een beschermende factor te zijn tegen het ontwikkelen van perinatale asfyxie (Exp(B) 0.944, p= <0,01). Dit gold ook voor inleiding in 3 groepen (spontaan (Ref.), inleiding, primaire sectio), waarbij de inleiding en de primaire sectio een beschermende factor leken met betrekking tot het ontwikkelen van perinatale asfyxie (inleiding Exp(B) -0,105, p= 0,015 (primaire sectio (Exp(B) -0,241, p = 0,002). Bij multivariate analyse van de variabele einde baring leken de kunstverlossing en secundaire sectio indicatoren voor het ontwikkelen van perinatale asfyxie (kunstverlossing Exp(B)1.871, p= <0.001, secundaire sectio (Exp(B) 1.762, p= <0.001). In de categorie ligging werd achterhoofdsligging als referentiegroep gebruikt, alle overige liggingen leken bij te dragen aan het ontwikkelen van perinatale asfyxie (hoofdligging anders Exp(B)0.863, p= <0.001, Stuitligging Exp(B) 0.905, p= <0.001).

#### Groep Apgarscore < 7 bij 5 minuten post partum

In de multivariate logistische regressie analyse bleven de volgende variabelen significant geassocieerd met een Apgarscore <7 bij 5 minuten post partum: episiotomie (Exp(B) 1.538,  $p < 0.01$ ), meconium houdend vruchtwater (Exp(B) 1.204  $p < 0.01$ ), IVF (Exp(B) 0.887,  $p < 0.01$ ), sectio in de anamnese (Exp(B) 0.74,  $p < 0.01$ ), inleiden van de baring (Exp(B) 0.834,  $p$ -waarde  $< 0.01$ ), primaire sectio (Exp(B) 0.825,  $p < 0.01$ ), kunstverlossing (Exp(B) 1.343,  $p$ -waarde  $< 0.01$ ), secundaire sectio (Exp(B) 3.529,  $p < 0.01$ ) en alle liggingen anders dan de hoofdligging achterhoofd-achter.

Tabel 3a Univariate en multivariate analyse bij Apgarscore <=4, 5 minuten post partum

| Variabelen                    | Univariate analyse |              |          | Multivariate analyse |              |          |
|-------------------------------|--------------------|--------------|----------|----------------------|--------------|----------|
|                               | Exp(B)             | 95%CI        | p-waarde | Exp(B)               | 95%CI        | p-waarde |
| Episiotomie                   | 0,571              | 0,554-0,589  | <0,01    | 1,169                | 1,077-1,2691 | <0,01    |
| Meconium houdend vrucht water | 1,77               | 1,708-1,835  | <0,01    | 1,712                | 1,564-1,874  | <0,01    |
| <b>Conceptie</b>              |                    |              |          |                      |              |          |
| Spontaan                      | Ref                | Ref          | Ref      | Ref                  | Ref          | Ref      |
| IVF                           | 2,19               | 1,931-2,484  | <0,01    | 1,060                | 952-1180     | 0,287    |
| Sectio in anamnese            | -0,028             | -0,28        | 0,693    |                      |              |          |
| <b>Inleiding in 3 groepen</b> |                    |              |          |                      |              |          |
| spontaan                      | Ref                | Ref          | Ref      | Ref                  | Ref          | Ref      |
| inleiding                     | 0,129              | 0,046-0,212  | 0,002    | -0,105               | -0,189—0,020 | 0,015    |
| Primaire sectio               | -0,275             | -0,423—0,126 | <0,001   | -0,241               | -0,483       | 0,002    |
| Achterstandswijk              | 0,027              | -0,207       | 0,612    |                      |              |          |
| <b>Einde baring</b>           |                    |              |          |                      |              |          |
| Spontaan                      | Ref                | Ref          | Ref      | Ref                  | Ref          | Ref      |
| Kunstverlossing               | 1,585              | 1,439-1,702  | <0,01    | 1,871                | 1,653-2,117  | <0,001   |
| SC secundair                  | 2,245              | 2,088-2,437  | <0,01    | 1,762                | 1,524-2,037  | <0,001   |
| <b>Ligging</b>                |                    |              |          |                      |              |          |
| Achterhoofd                   | Ref                | Ref          | Ref      | Ref                  | Ref          | Ref      |
| Hoofd anders                  | 1,017              | 0,917-1,127  | 0,753    | 0,863                | 0,818-0,912  | <0,001   |
| Stuit                         | 0,743              | 0,667-0,827  | <0,01    | 0,905                | 0,874-0,938  | <0,001   |
| overig                        | 1,042              | 0,859-1,263  | 0,679    | 1,524                | 1,000-2,323  | 0,050    |

Tabel 3b Univariate en multivariate analyse bij Apgarscore <7, 5 minuten post partum

| Variabelen                    | Univariate analyse |             |          | Multivariate analyse |             |          |
|-------------------------------|--------------------|-------------|----------|----------------------|-------------|----------|
|                               | Exp(B)             | 95% CI      | p-waarde | Exp(B)               | 95% CI      | p-waarde |
| episiotomie                   | 0,442              | 0,350-0,558 | <0,01    | 1,538                | 1,424-1,661 | <0,01    |
| Meconiumhoudend vruchtwater   | 1,582              | 1,208-2,073 | 0,001    | 1,204                | 1,083-1,339 | <0,01    |
| <b>Wijze conceptie</b>        |                    |             |          |                      |             |          |
| spontaan                      | ref                |             |          | ref                  |             |          |
| IVF                           | 1,156              | 0,419-3,188 | 0,421    | 0,887                | 0,877-0,898 | <0,01    |
| Sectio in anamnese            | 0,997              | 0,913-1,088 | 0,943    | 0,74                 | 0,644-0,850 | <0,01    |
| <b>Inleiding in 3 groepen</b> |                    |             |          |                      |             |          |
| spontaan                      | ref                |             |          | ref                  |             |          |
| inleiding                     | 1,059              | 0,696-1,610 | 0,01     | 0,834                | 0,818-0,851 | <0,01    |
| primaire sectio               | 0,756              | 0,473-1,209 | 0,243    | 0,825                | 0,789-0,866 | <0,01    |
| Achterstandswijk              | 1,03               | 0,968-1,097 | 0,351    | 1,003                | 0,983-1,025 | 0,748    |
| <b>Einde baring</b>           |                    |             |          |                      |             |          |
| spontaan                      | ref                |             |          | ref                  |             |          |
| kunstverlossing               | 2,546              | 1,481-4,377 | 0,001    | 1,343                | 1,309-1,379 | <0,01    |
| Secundaire sectio             | 1,417              | 0,864-2,323 | 0,167    | 3,529                | 3,378-3,687 | <0,01    |
| <b>Ligging</b>                |                    |             |          |                      |             |          |
| achterhoofd                   | ref                |             |          | 1,081                | 1,059-1,105 | <0,01    |
| hoofd anders                  | 1,128              | 0,509-2,496 | 0,08     | 1,06                 | 1,024-10,97 | 0,001    |
| stuit                         | 0,783              | 0,442-1,385 | 0,401    | 1,102                | 1,062-1,144 | <0,01    |
| overig                        | 0,428              | 0,191-0,959 | 0,039    | 1,167                | 1,019-1,337 | 0,026    |

## Discussie

Aanleiding van deze masterhese was het in kaart brengen van een (mogelijke) toename van neonatale asfyxie bij a terme geboren kinderen in Nederland. Onderzoek is gedaan over de periode van 2009-2019 met de verzamelde gegevens van Perined met betrekking tot perinatale asfyxie. Dit onderzoek betrof een kwantitatieve retrospectieve cohortstudie uit de landelijke verloskundige en neonatale registraties.

In dit onderzoek werd gevonden dat er geen sprake was van een statistisch significante stijging van het aantal a-term geboren neonaten met perinatale asfyxie in Nederland. Het ontbreken van een significante stijging betekent echter niet dat perinatale asfyxie geen klinische relevantie had. Uit dit onderzoek is gebleken dat een grote groep neonaten ieder jaar getroffen werd door perinatale asfyxie en/of een Apgar-score <7 na 5 minuten en/of een Apgar-score <= 4. Gezamenlijk betrof dit gemiddeld 800 of meer neonaten per jaar (tabel 2). Gezien de ernstige gevolgen van perinatale asfyxie zowel op korte als op lange termijn is het van belang te kijken naar de bijdragende factoren, oorzaken van perinatale asfyxie en nog belangrijker wat er gedaan kan worden om perinatale asfyxie te voorkomen of de kans op het ontwikkelen ervan te verkleinen.

Het geboortewicht werd in alle analyses meegenomen. Hierbij werd niet gekeken op grammen, dat bleek ondoenlijk i.v.m. de verwachtte enorme hoeveelheid groepen die dit op zou leveren. Ook te groot en breed voor dit onderzoek. De groep neonaten met een gewicht >5000 gram leek over de loop van de jaren af te nemen, dit zou mogelijk te maken kunnen hebben met een aangescherpt beleid rondom diabetes gravidarum (NVOG, 2018).

Body mass index (BMI) als maat voor overgewicht/ obesitas werd in eerste instantie meegenomen in de maternale basiskarakteristieken. Uit de literatuur bleek dat de kans op ernstige perinatale asfyxie groter is bij ernstig overgewicht en obesitas van de moeder (Persson et al., 2014). De Odds ratio's voor een Apgar-score 0-3 5 minuten na de geboorte als ook meconium aspiratie en neonatale convulsies namen lineair toe met een stijging van het maternale BMI. Met andere woorden stijging van het maternale BMI was lineair geassocieerd met genoemde uitkomsten voor de neonat. Echter in dit masterthese onderzoek viel BMI af door de grote hoeveelheid missing data, hierdoor leek BMI niet representatief te zijn voor de onderzoeksgroepen.

De klinische relevantie van het onderwerp was de aanleiding om in dit onderzoek verschillende variabelen te analyseren. Uit de multivariate analyse kwam naar voren dat er een samenhang was tussen perinatale asfyxie en het gebruik van een episiotomie als interventie tijdens de baring. Algemeen werd aangenomen dat het plaatsen van een episiotomie een interventie was om te baring te verkorten als er sprake was van foetale nood. Uit onderzoek kwam naar voren dat gebruik van een episiotomie geen effect had op zowel neonatale als maternale morbiditeit. Het inzetten van een episiotomie bij foetale nood kan verklaren waarom er een positieve associatie gevonden werd tussen de episiotomie en het ontstaan van perinatale asfyxie (Jihang et. al., 2017).

Meconium houdend vruchtwater vergrootte zowel in de univariate, multivariate analyse en in de literatuur significant de kans op het ontwikkelen van perinatale asfyxie onder neonaten. De studie van Sendeku et. al. (2022) toonde aan dat meconium houdend vruchtwater de kans op perinatale asfyxie met ongeveer 5 keer vergroot. Vroegtijdige opsporing en daardoor goede controle en

monitoring durantepartu zou de frequentie van perinatale asfyxie bij meconium houdend vruchtwater kunnen verminderen (Widiyaningrum et. al., 2020).

#### Spontane conceptie versus IVF

Een zwangerschap ontstaan na in vitro fertilisatie (IVF) leek in de univariate analyse een significante factor voor het ontstaan van perinatale asfyxie. In de multivariate analyse leek IVF geen significante invloed meer te hebben op het ontstaan van perinatale asfyxie. Een mogelijke oorzaak hiervan zou geweest kunnen zijn dat niet de IVF op zich maar de maternale factoren die de kans op perinatale asfyxie vergrootte op het nodig hebben van IVF ook de kans op perinatale asfyxie vergrootte. Dit bleek ook uit onderzoek van Ensing et. al., (2015). In dit onderzoek werd gekeken naar verschillende maternale kenmerken. Deze werden zowel gekoppeld aan een spontane zwangerschap als aan geassisteerde voortplantingstechnieken, beide afgezet tegen perinatale asfyxie. Naar voren kwam dat neonaten geboren na IVF een vergrootte kans op morbiditeit hadden gerelateerd aan perinatale asfyxie. Dit had met name een relatie met de maternale karakteristieken. Te denken viel aan bijvoorbeeld een hogere maternale leeftijd, niet westerse etniciteit, maar ook aan een groter percentage primipara welke IVF nodig hadden om zwanger te raken. Dit leek overeenkomen te komen met deze masterthese.

Kunstverlossing en spoedsectio lieten beide een verhoogde kans op het ontwikkelen van perinatale asfyxie zien. Mogelijk is dit deels te verklaren doordat (verdenking op) perinatale asfyxie een indicatie is voor het uitvoeren van een vaginale kunstverlossing en of spoed sectio (NVOG, 2005). Uit de literatuur kwam naar voren dat er een verband was tussen de kunstverlossing en de spoedsectio als interventie en het vóórkomen van perinatale asfyxie (Baud et al., 2008). De primaire sectio vergeleken met de spoedsectio liet zien dat er bij een spoedsectio bij meer neonaten sprake was van perinatale asfyxie. Daardoor leek het dat de sectio op zichzelf staand niet de oorzaak was van perinatale asfyxie (Darnal et. al., 2020). Na het bestuderen van de literatuur bleek het onduidelijk of er sprake van een causaal verband was. In deze masterthese bleek er wel samenhang te zijn tussen een kunstverlossing of spoedsectio met perinatale asfyxie. In deze masterthese werd niet gekeken of de spoedsectio en of kunstverlossing de oorzaak was voor de perinatale asfyxie of de aanleiding voor de spoedsectio en of kunstverlossing. Dit was in lijn met het onderzoek van Darnal et al., (2020) waarin werd geconcludeerd dat een spoedsectio de kans op morbiditeit vergrootte.

## Sterkte- zwakte analyse

Van ruim 2 miljoen vrouwen werden over de jaren 2009-2019 data opgenomen in de perinatale database en kon een goed overzicht worden verkregen van de incidentie van perinatale asfyxie en mogelijk verklarende variabelen. Vanuit dit cohort konden separate groepen worden gehaald van kinderen geboren met een Apgar-score < 7 bij 5 minuten en kinderen geboren met een Apgar-score <=4 bij 5 minuten.

Beide groepen konden vervolgens worden vergeleken met kinderen die geboren werden met een Apgar-score >= 7 bij 5 minuten. Dat maakte dat er een robuust onderzoek gedaan kon worden. In geval van missing values kon vaak door de omvang van de populatie toch een uitspraak gedaan worden op populatieniveau omdat het percentage missing values te verwaarlozen viel. Dat maakt dat de uitkomsten van dit onderzoek valide en generaliseerbaar zijn.

Afgevraagd kan worden of de referentiegroep niet 39-40 weken had moeten zijn i.p.v. 37-38 weken omdat de meeste neonaten geboren werden tussen de 39 en 40 weken. Dit zou mogelijk een meer representatief beeld gegeven hebben. Uit onderzoek van Cornette et al. (2023) bleek dat de Oddsratio's voor ongewenste neonatale uitkomsten waaronder perinatale asfyxie het kleinst waren voor kinderen geboren bij 39 en 40 weken zwangerschap. Het viel daarom aan te bevelen, het onderzoek te herhalen en dan de zwangerschapsduur 39-40 weken te gebruiken als referentiegroep.

Punt van kritiek zou kunnen liggen in de mate van verplichting van variabelen. Perined kent een kernset van variabelen die iedere zorgverlener over een zwangerschap en baring moet aanleveren. Deze kernset wordt actief gecontroleerd op compleetheid en fouten. Dit wordt teruggekoppeld aan de indiener van de gegevens. Deze procedure wordt echter niet gevolgd voor variabelen die niet tot de kernset behoren. Dat kan leiden tot fouten en ontbrekende informatie in de registratie. Dat heeft dan weer gevolgen voor de kwaliteit van een onderzoeksbestand. In deze studie had dit als gevolg dat het maternale BMI niet meegenomen kon worden in de analyses, wetende dat BMI een bijdragende factor is bij het ontstaan van perinatale asfyxie. Hetzelfde geldt voor etniciteit. Hiervan is bij Perined bekend dat dit niet betrouwbaar wordt geregistreerd. In deze studie werd etniciteit wel meegenomen in de analyses als factor dat geassocieerd kan worden met perinatale asfyxie. In dit onderzoek werd daarom etniciteit verdeeld in Westers en Niet-Westers om op hoofdlijnen uitspraken te kunnen doen over vergelijkbaarheid van groepen.

## Conclusie& aanbevelingen

Op basis van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat er geen significante toename is van a terme geboren neonaten met perinatale asfyxie. Wel is er ieder jaar een klinisch relevante groep kinderen dat geboren wordt met een Apgar-score < 7 en/of een Apgar-score <=4. Dit maakt dat het belangrijk is te weten welke variabelen bijdragen aan het ontstaan van perinatale asfyxie, in het bijzonder aan de lage Apgar-scores.

Variabelen die bijdragen aan een hogere kans op het ontwikkelen van perinatale asfyxie zijn:

- maternale leeftijd > 40 jaar;
- niet Westerse etniciteit;
- nullipariteit;
- niet spontane conceptie van de zwangerschap;
- foetus van mannelijk geslacht;
- geboortegewicht < p25;
- kunstverlossing;
- spoedsectio;
- afwijkende hoofdligging;
- meconium houdend vruchtwater.

Deze kennis kan bijdragen aan het optimaliseren van zorg op maat zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de baring.

## Aanbevelingen voor vervolgonderzoek zijn

- Het herhalen van dit onderzoek met de zwangerschapsduur 39-40 weken als referentiegroep omdat de meeste kinderen binnen deze termijn geboren worden.

## Aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk zijn

- Als een vrouw één of meer van de volgende risicofactoren heeft: leeftijd > 40 jaar, niet Westerse afkomst, nullipariteit, niet spontane conceptie van de zwangerschap en zwanger is (mits bekend) van een foetus van het mannelijk geslacht, er een signaal af moet gaan voor een verhoogde kans op het ontstaan van perinatale asfyxie. Dit naast de normale risicoselectie die altijd wordt toegepast.
- Tijdens de baring zijn signalen als meconium houdend vruchtwater, een afwijkende hoofdligging, een kunstverlossing en een spoedkeizersnede voorspellend voor een verhoogde kans op perinatale asfyxie.
- Ten behoeve van Perined is een aanbeveling om te komen tot een meer uniforme registratie van gegevens uit de eerste en tweedelij waarbij een evenwicht gezocht moet worden tussen de kernset en minder verplichte variabelen. Hiermee zou de database aan kwaliteit kunnen winnen door minder dataverlies als gevolg van missing values.

## Literatuurlijst

- Ananth, C.V. & Kinzler W.L. (2021). *Placental abruption: pathophysiology, clinical features, Diagnosis, and consequences. UpToDate.*
- Antonucci, Porcella & Pilloni (2014). *Perinatal asphyxia in the term newborn.* Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine volume 3, nummer 2, 1-14.
- Baud, O., (2008). *Neonatal outcomes after instrumental vaginal delivery.* J Gynecol Obstet Biol Reprod. Suppl 8: S260-8.
- Darnal, N., Dangal, G., (2020). *Maternal and Fetal Outcome in Emergency versus Elective Caesarean Section.* J Nepal Health Res Counc. 186-189.
- Dongoll, S., Singh j., Shrestha, S., Shaky, A., (2010). *Clinical Profile of Birth Asphyxia in Dhulikhel Hospital: A Retrospective Study.* <https://www.nepjol.info/index.php/JNPS/article/view/3916>, geraadpleegd op 11 februari 2023
- Ensing, S., Abu-Hanna, A., Roseboom, T.J., van der Veen, F., Mol, B.W.J., Ravelli, A., (2015). *Risk of poor neonatal outcome at term after medically assisted reproduction: a propensity score-matched study.* Fertility and sterility, P384-390,
- Jiang, H., Qian, X., Carroli, G., Garner, P. (2017). *Selective versus routine use of episiotomy for vaginal birth.* [https://www.cochrane.org/CD000081/PREG\\_selective-versus-routine-use-episiotomy-vaginal-birth](https://www.cochrane.org/CD000081/PREG_selective-versus-routine-use-episiotomy-vaginal-birth), geraadpleegd op 11 februarari 2023.
- Gillam-Krakauer, M. & Gowen, C.W. Jr. (2020). *Birth Asphyxia.* NCBI Bookshelf Journal, 2, 1-4.
- Grol, R. & Wensing, M. (2011). *Implementatie: effectieve verbetering van de patientenzorg* (4e druk). Reed business.
- Mandal, K. Issar, C.R. & Lu, H. (2017). *Perinatal asphyxia and hypoxic-ischaemic encephalopathy.* International journal of science inventions today. 6, 254-265.
- NVOG, (2018). *Diabetes Mellitus en zwangerschap.* Geraadpleegd op 22 februari 2023. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes\\_en\\_zwangerschap/startpagina\\_dm\\_en\\_zwangerschap.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/diabetes_en_zwangerschap/startpagina_dm_en_zwangerschap.html).
- Perined (2016). *Eennieuwthema: perinatale audit van à terme asfyxie in 2013 & 2014.* Utrecht: Perined.
- Perined. (2019). *Perinatale zorg in Nederland anno 2018; landelijke perinatale cijfers en duiding.* Utrecht: Perined.
- Perined. (2020). *Perinatale zorg in Nederland anno 2019; landelijke perinatale cijfers en duiding.* Utrecht: Perined.
- Cornette, J., Stok, van der C., Reiss, I., Kornelissen, R., Wilk, van der, E., Franx, A., Jacquemyn, Y., Steegers, E., Bertens, L. (2023) *Perinatal mortality and neonatal and maternal outcome per gestational week in term pregnancies: A registry-based study.* Acta Obstet Gynecol Scand. 82-91.
- Person, M., Johansson, S., Villamore, E., Cnattingius, S., (2014). *Maternal overweight and obesity and risks of severe birth asphyxia related complications in term infants: a population based cohort study in Sweden.* Plosmedicine.
- Privacy statement Perined (2022). Geraadpleegd op 29 januari 2023, van <https://www.perined.nl/over-perined/privacy/privacy-statement>
- Sendeku, F., W., Azeze, G., G., Fenta, S., L., (2020) *Perinatal asphyxia and its associated factors in Ethiopia: a systematic review and metaanalysis.*



Widiyaningrum A., N., Pamungkasari E., P., Murti B., (2020) *Amniotic Meconium and Low Birth Weight as Predictors of Asphyxia in Newborns*. Meta-Analysis.

## Bijlagen

Tabel 1: Basiskarakteristieken

Tabel 2: Maternale basiskarakteristieken

Tabel 3: Foetale basiskarakteristieken

Tabel 4: Gecombineerde basiskarakteristieken

Tabel 1 Maternale basiskarakteristieken

| Maternale basiskarakteristieken              | Foetale/<br>neonatale karakteristieken                                  | Gecombineerde<br>karakteristieken |
|--|---|-----------------------------------|
| Maternale leeftijd                           | Amenorroeduur<br>37-38 weken<br>38-41 weken<br>41-42 weken<br>>42 weken | Einde baring                      |
| Body mass index (kg/m2)                      | Meconium houdend vruchtwater  | Liggingsafwijkingen               |
| Niet kaukasische etniciteit                  | Geboortegewicht   |                                   |
| Pariteit                                     | Geslacht  |                                   |
| Sectio caesarea in anamnese                  | Apgar-score   |                                   |
| Oxytocinegebruik/hypertonie van de<br>uterus |   |                                   |
| Sociaal- economische status/leefstijl        |   |                                   |
| Vruchtbaarheidsbehandelingen                 |   |                                   |
| Geen/weinig prenatale zorg                   |   |                                   |

| Maternale<br>basiskarakteristieken       | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    |
| <b>Pariteit in groepen</b>               |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - Nulipara                               | 44.8% | 46.9% | 44.1% | 44.0% | 44.4% | 44.0% | 43.6% | 43.1% | 43.0% | 43.0% | 43.8% |
| - Multipara                              | 55.2% | 53.1% | 55.9% | 56.0% | 55.6% | 56.0% | 56.4% | 56.9% | 57.0% | 57.0% | 56.0% |
| <b>Sectio caesarea in anamnese</b>       | 8.6%  | 8.3%  | 8.5%  | 9.1%  | 8.7%  | 9.3%  | 9.6%  | 9.9%  | 9.6%  | 9.5%  | 8.9%  |
| <b>Begin baring</b>                      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - Spontaan                               | 10.4% | 9.8%  | 9.6%  | 9.3%  | 8.8%  | 9.0%  | 8.8%  | 8.9%  | 8.6%  | 8.3%  | 8.3%  |
| - Inleiding<br>- Chemisch of mechanisch) | 7.4%  | 8.9%  | 9.5%  | 9.2%  | 8.8%  | 9.1%  | 9.1%  | 9.4%  | 9.4%  | 9.2%  | 10.1% |
| - Primaire sectio                        | 8.3%  | 8.8%  | 8.7%  | 8.6%  | 9.0%  | 9.7%  | 9.8%  | 9.6%  | 9.4%  | 9.0%  | 9.1%  |
| - Onbekend                               | 3.5%  | 2.35% | 3.7%  | 9.9%  | 11.0% | 13.5% | 10.3% | 10.3% | 11.0% | 14.1% | 10.4% |
| Missing data<br>Range 2.35% - 14.1%      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Maternale leeftijd</b>                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - Tot 17 jaar (gr1)                      | 14%   | 11.3% | 11.6% | 11.8% | 10.0% | 8.8%  | 8.4%  | 7.0%  | 6.7%  | 5.5%  | 4.9%  |
| - 18-25 jaar (gr2)                       | 10.3% | 10.3% | 10.3% | 10.0% | 9.5%  | 9.4%  | 8.8%  | 8.6%  | 8.0%  | 7.5%  | 7.3%  |
| - 26-30 jaar (gr 3)                      | 9.2%  | 9.2%  | 9.3%  | 9.3%  | 8.9%  | 9.3%  | 9.1%  | 9.3%  | 9.0%  | 8.7%  | 8.7%  |
| - 31-35 jaar (gr 4)                      | 9.1%  | 9.1%  | 9.2%  | 9.0%  | 8.8%  | 9.2%  | 9.0%  | 9.1%  | 9.1%  | 9.1%  | 9.3%  |
| - 36-39 jaar (gr 5)                      | 10.2% | 9.6%  | 9.3%  | 8.8%  | 8.4%  | 8.7%  | 8.7%  | 9.1%  | 9.0%  | 8.9%  | 9.3%  |

|  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| - 40 jaar en ouder (gr 6)                  | 9.3%  | 10.1% | 10.0% | 9.5%  | 8.6%  | 8.8%  | 8.1%  | 8.9%  | 8.6%  | 8.9% | 9.1% |
| <b>Achterstandswijk</b><br>Lage Apgar, nee | 7.1%  | 7.8%  | 8.5%  | 9.3%  | 9.0%  | 9.4%  | 9.4%  | 10.1% | 10.2% | 9.4% | 9.9% |
| <b>Achterstandswijk</b><br>Lage Apgar, ja  | 8.0%  | 7.3%  | 9.0%  | 10.1% | 9.0%  | 9.5%  | 9.1%  | 10.4% | 9.7%  | 8.9% | 9.0% |
| Missing data<br>Range 0.7% - 20.4%         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
| <b>Vruchtbaarheidsbehandelingen (IVF)</b>  | 9.3%  | 9.8%  | 11.0% | 10.8% | 10.6% | 10.4% | 10.7% | 10.0% | 8.6%  | 5.8% | 3.1% |
| <b>Termijn begin prenatale zorg</b>        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
| - Tot 12+0 wkn                             | 9.1%  | 8.8%  | 9.2%  | 9.4%  | 9.0%  | 9.4%  | 9.1%  | 9.4%  | 9.0%  | 8.7% | 8.8% |
| - 12+1 -27+0 wkn                           | 13.3% | 11.5% | 11.1% | 10.1% | 8.7%  | 8.7%  | 7.5%  | 7.7%  | 7.3%  | 6.9% | 7.2% |

Tabel 2 foetale basiskarakteristieken

| Foetale basiskarakteristieken       | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                                     | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    |
| <b>Apgar &lt;4</b>                  | 7.9%  | 9.3%  | 9.2%  | 8.2%  | 8.5%  | 8.9%  | 8.6%  | 9.7%  | 10.3% | 9.1%  | 10.3% |
| <b>Amenorroeduur</b>                |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - 37-38 weken                       | 23.6% | 24.4% | 24.2% | 24.9% | 25.2% | 25.2% | 25.4% | 25.0% | 25.2% | 25.0% | 25.3% |
| - 38-41 weken                       | 73.2% | 73.5% | 74.0% | 73.6% | 73.4% | 73.4% | 73.2% | 73.6% | 73.3% | 73.6% | 73.3% |
| - 42 weken                          | 3.1%  | 2.2%  | 1.8%  | 1.6%  | 1.4%  | 1.4%  | 1.3%  | 1.4%  | 1.5%  | 1.4%  | 1.4%  |
| - >42 weken                         | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  | 0.0%  |
| <b>Meconium houdend vruchtwater</b> | 8.9%  | 8.2%  | 8.2%  | 8.2%  | 7.5%  | 9.0%  | 9.2%  | 9.8%  | 9.8%  | 10.3% | 11.1% |
| <b>Geboortegewicht</b>              |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - Tot en met 2000 gram              | 10.0% | 9.9%  | 8.5%  | 9.4%  | 9.7%  | 8.8%  | 9.0%  | 8.3%  | 9.4%  | 9.1%  | 7.9%  |
| - 2001 t/m 2500 gram                | 9.5%  | 9.3%  | 9.2%  | 9.4%  | 9.1%  | 9.5%  | 9.5%  | 8.9%  | 8.6%  | 8.4%  | 8.6%  |
| - 2501 t/m 3000 gram                | 9.1%  | 9.4%  | 9.3%  | 9.3%  | 9.2%  | 9.4%  | 9.1%  | 9.2%  | 8.8%  | 8.6%  | 8.6%  |
| - 3001 t/m 4000 gram                | 9.3%  | 9.3%  | 9.3%  | 9.2%  | 8.9%  | 9.2%  | 9.0%  | 9.2%  | 8.9%  | 8.8%  | 8.9%  |
| - 4001 t/m 5000 gram                | 10.6% | 10.0% | 9.8%  | 9.4%  | 8.6%  | 9.0%  | 8.6%  | 8.7%  | 8.7%  | 8.2%  | 8.5%  |
| - > 5000 gram                       | 14.7% | 12.4% | 11.4% | 9.7%  | 9.2%  | 7.7%  | 7.6%  | 7.8%  | 7.0%  | 6.4%  | 6.1%  |
| <b>Geslacht</b>                     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - Jongen                            | 9.4%  | 9.3%  | 9.4%  | 9.3%  | 8.9%  | 9.1%  | 9.0%  | 9.1%  | 8.9%  | 8.7%  | 8.8%  |
| - Meisje                            | 9.5%  | 9.4%  | 9.4%  | 9.3%  | 8.9%  | 9.2%  | 8.9%  | 9.1%  | 8.9%  | 8.7%  | 8.8%  |
| - Onbekend/twijfel                  | 3.9%  | 5.7%  | 11.1% | 11.4% | 7.7%  | 6.0%  | 12.1% | 7.1%  | 7.8%  | 21.0% | 6.2%  |
| Missing data<br>Range 3.9% - 21.0%  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

Tabel 3 gecombineerde basiskarakteristieken

| Gecombineerde basis-karakteristieken        | 2009  | 2010  | 2011  | 2012  | 2013  | 2014  | 2015  | 2016  | 2017  | 2018  | 2019  |
|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    | n=    |
| <b>Einde baring</b>                         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - spontaan                                  | 73.6% | 72.8% | 73.2% | 72.9% | 73.3% | 73.8% | 73.2% | 74.1% | 74.8% | 73.8% | 73.6% |
| - Kunstverlossing (VE, forcipale-extractie) | 9.9%  | 10.3% | 9.9%  | 9.2%  | 8.2%  | 8.4%  | 8.1%  | 7.6%  | 7.1%  | 7.1%  | 7.1%  |
| - versie&extractie + overig                 | 0.4%  | 0.4%  | 0.4%  | 0.4%  | 0.4%  | 0.4%  | 1.2%  | 0.4%  | 0.3%  | 0.6%  | 0.5%  |
| - Secundairesectio caesarea                 | 8.5%  | 9.1%  | 8.9%  | 8.6%  | 8.5%  | 8.3%  | 8.3%  | 7.8%  | 7.2%  | 7.2%  | 7.9%  |
| - Onbekend                                  | 1.4%  | 0.7%  | 1.0%  | 2.3%  | 2.1%  | 1.6%  | 1.3%  | 2.8%  | 3.1%  | 4.0%  | 3.5%  |
| Missing data<br>0.7%-4.0%                   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| <b>Liggingsafwijkingen</b>                  |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| - Aav                                       | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   | Ref   |
| - Vaginale stuitbevalling                   | 18%   | 15.0% | 14.3% | 13.4% | 12.1% | 12.4% | 11.9% | 13.3% | 16.7% | 17.9% | 18.5% |
| - Episiotomie                               | 10.8% | 10.9% | 10.9% | 10.2% | 9.6%  | 9.4%  | 9.1%  | 8.5%  | 7.5%  | 6.6%  | 6.6%  |