

Sterftekans bij kinderen met zeer laag geboortegewicht in relatie tot de plaats van geboorte

Resultaten van een regionaal onderzoek in 1983

W.P.F. Fetter, W. Baerts, R. Brand, P.J.J. Sauer, S.P. Verloove-Vanhorick*

In 1983 werden de gegevens verzameld van de kinderen die in Nederland geboren werden na een zeer korte zwangerschapsduur en/of met een zeer laag geboortegewicht. De gecorrigeerde sterftekans (berekend na correctie voor 5 perinatale risicofactoren) was significant verlaagd met een factor 0.7 ($p=0.02$) voor de groep kinderen geboren in de perinatale centra in vergelijking met de groep kinderen geboren in de andere ziekenhuizen.

In de regio Rotterdam zijn, in tegenstelling tot de meeste andere regio's, de verloskundige afdeling en de neonatale afdeling van het perinatale centrum thans nog gelocaliseerd in 2 verschillende ziekenhuizen, zodat alle

kinderen, die opgenomen moeten worden op de neonatale afdeling, altijd extra-uterien getransporteerd worden. Voor de kinderen, geboren in de regio Rotterdam, was de sterftekans verlaagd met een factor 0.5, wanneer zij geboren waren in het perinatale centrum ($p=0.10$).

De uitkomst van dit onderzoek komt overeen met het resultaat van de Nederlandse studie dat alle kinderen met zeer laag geboortegewicht betrof: de sterftekans is lager wanneer de geboorte plaatsvindt in een perinataal centrum, zelfs bij gespreide lokalisatie. Verdere centralisatie van de perinatale zorg in de regio Rotterdam zou de overlevingskans voor deze groep kinderen kunnen doen toenemen.

Trefwoorden: vroeggeboorte, sterftekans, niveau van zorg

In de afgelopen jaren zijn de gegevens verzameld van de kinderen die in 1983 in Nederland levend geboren werden met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram en (of) na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken. De gegevens zijn verzameld in het kader van het Project Onderzoek Prematuritas en Small for gestational age (POPS) en bijeengebracht door de kinderartsen die destijds werkzaam waren in 101 Nederlandse ziekenhuizen (Verloove-Vanhorick e.a. 1986). Van 1338 (94%) van alle kinderen die voldeden aan bovenvermelde criteria zijn in dit project gegevens verzameld omtrent de zwangerschap, de bevalling, de neonatale periode en de eerste twee levensjaren. De kinderen werden geboren in ziekenhuizen in heel Nederland waarbij de perinatale zorg op de betreffende afdelingen varieerde van basis-perinatale (obstetrische en neonatologische) zorg zonder speciale faciliteiten voor deze kinderen tot de geavanceerde zorg in de perinatale centra. Met behulp van een speciaal scoringssysteem konden de ziekenhuizen ingedeeld worden in drie niveaus van zorg (Paneth e.a. 1982, Verloove-Vanhorick & Verwey 1987).

De vraag was of deze kinderen betere overlevingskansen hebben wanneer zij geboren worden in een perinataal centrum (Cooke 1983). Wanneer de sterftekans van de groep kinderen, geboren in de centra, lager is dan de sterftekans van een vergelijkbare groep kinderen, geboren in de andere ziekenhuizen, dan zou dit een argument kunnen zijn om deze kinderen zoveel mogelijk in een perinataal centrum geboren te laten worden. Uit de cijfers van het bovengenoemde POPS-project blijkt dat de sterftekans significant verlaagd is voor de groep kinderen geboren in de perinatale centra in vergelijking tot de groep kinderen geboren in de overige ziekenhuizen (Verloove-Vanhorick e.a. 1988). Hierbij is rekening gehouden met een aantal factoren die mogelijk een indicatie gevormd hadden voor geboorte in een perinataal centrum. Er bestaan in Nederland echter regionale verschillen. In de ene regio vindt het transport van zwangeren naar een perinataal centrum in geval van dreigende pathologie (zowel van de moeder als van de foetus) vaker plaats dan in een andere. Tevens bestaan er 2 regio's (Utrecht en Rotterdam) waar de afdeling Verloskunde en de afdeling Neonatologie van het perinataal centrum op enige afstand van elkaar gevestigd zijn, zodat hier de pasgeborene altijd getransporteerd moet worden. Onduidelijk is of het aangetoonde verband tussen geboorte in het perinatale centrum en lagere sterftekans ook bestaat in de regio Rotterdam waar de afdeling Verloskunde en de afdeling Neonatologie van het perinatale centrum 5 kilometer van elkaar verwijderd zijn. De vraagstelling van ons onderzoek is of er bij de kinderen, geboren in de regio Rotterdam met een geboor-

* W.P.F. Fetter, W. Baerts, P.J.J. Sauer, Afdeling Kindergeneeskunde, subafdeling Neonatologie, Erasmus Universiteit en Academisch Ziekenhuis Rotterdam/ Sophia Kinderziekenhuis

R. Brand, Rijksuniversiteit Leiden, afdeling Medische Statistiek
S.P. Verloove-Vanhorick, Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg- TNO, Leiden

tegewicht van minder dan 1500 gram (en) of na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken een verband bestaat tussen de plaats van geboorte (centrum of niet-centrum) en de kans op overlijden tijdens de ziekenhuisopname volgend op de geboorte. Een eventueel gevonden verband bestaat dan ondanks de noodzaak van vervoer van alle centrum geboren kinderen.

STUDIEGROEP

Voor de beantwoording van de vraagstelling werden gegevens gebruikt, verzameld in het kader van het POPS-project. Voor de Rotterdamse regio betrof dit de gegevens van 242 kinderen die levend waren geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken en (of) met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram. Tot de Rotterdamse regio worden die ziekenhuizen gerekend (in totaal 27) die pasgeborenen met aanpassingsproblemen aan het extra-uteriene leven verwijzen voor intensieve zorg naar de afdeling Neonatologie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (Sophia Kinderziekenhuis). De Rotterdamse regio beslaat een gebied bestaande uit het deel van Zuid-Holland beneden de lijn Delft-Gouda (inclusief Gouda), heel Zeeland, en het westelijk deel van Noord-Brabant. In het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (Dijkzigt ziekenhuis) werden 64 kinderen geboren, 178 kinderen werden geboren in de overige ziekenhuizen. Van deze 178 kinderen werden er 62 opgenomen op de afdeling Neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis, terwijl 38 kinderen wegens plaatsgebrek getransporteerd werden naar centra voor neonatale intensieve zorg in andere regio's. Van de 64 kinderen die geboren werden in het Dijkzigt Ziekenhuis waren er 32 geboren na intra-uteriene overplaatsing vanuit andere ziekenhuizen. Van deze 64 kinderen werden er 47 opgenomen op de afdeling Neonatologie van het Sophia Kinderziekenhuis, terwijl 17 kinderen wegens plaatsgebrek opgenomen moesten worden in andere centra.

De gemiddelde zwangerschapsduur van de centrum geboren kinderen bedroeg 30.0 weken (uiterste waarden 25-35 weken) en van de kinderen geboren in de overige ziekenhuizen (niet-centrum) 30.7 weken (uiterste waarden 24-39 weken). Het gemiddeld geboortegewicht van de centrum geboren kinderen was 1277 gram (uiterste waarden 600-2210 gram), dat van de niet-centrum geboren kinderen 1264 gram (uiterste waarden 450-2495 gram).

Bij 6 kinderen was sprake van een aangeboren afwijking, die onverenigbaar was met het leven. Inclusief deze kinderen overleden 54 kinderen, van wie 47 binnen de eerste 28 levensdagen (neonatale sterfte 19%).

ANALYSE

De sterfte in de groep niet-centrum geboren kinderen en de groep centrum geboren kinderen werd berekend aan de hand van de gegevens verzameld in het kader van het POPS-project. Vergelijking van de sterftetekansen van de twee groepen kinderen in relatie tot de plaats van geboorte is alleen mogelijk wanneer de bevallingen niet essentieel verschillend zijn voor andere sterftetekansen verhogende fac-

toren, die bovendien een reden kunnen zijn om de bevaling te doen plaatsvinden in een perinataal centrum. Om verschillende redenen mag worden aangenomen dat er in de Rotterdamse regio in 1983 nauwelijks selectie plaatsvond ten aanzien van de uiteindelijke plaats van de geboorte. Eén van deze factoren was de bestaande overtuiging dat de uiteindelijke beslissende factor voor overleving het transport na de geboorte zou zijn. In de analyse is echter voor enkele factoren gecorrigeerd waardoor mogelijk toch selectie kan zijn opgetreden. De analyse werd uitgevoerd met 5 perinatale factoren, te weten geboortegewicht, zwangerschapsduur, ligging van de foetus vlak voor de geboorte, aangeboren afwijkingen, en corticosteroïdtoediening aan de moeder voor de geboorte. Hoewel meer factoren van invloed zouden kunnen zijn moest omwille van het patiëntenaantal de studie beperkt worden tot analyse met bovengenoemde 5 factoren. Bovendien was de selectie van deze 5 factoren uit de groep van potentieel versturende factoren (zogenaamde confounders) gebaseerd op een aantal (univariate) analyses waarbij voor elke factor apart de mate van 'confounding' werd bepaald.

Om voor de invloed van deze vijf factoren te corrigeren is gebruik gemaakt van een multivariate statistische techniek, de logistische regressie analyse (programma Logist SAS 1982). Hierbij wordt het geschatte sterfterisico uitgedrukt als een 'odds'. De 'odds' van de sterfte is de kans op overlijden gedeeld door de kans op overleven. Bij vergelijking van de sterftetekansen wordt dan de verhouding van de 'odds' (odds ratio) berekend tussen de centrum geboren kinderen en de niet-centrum geboren kinderen. Een odds ratio van minder dan 1 betekent een lagere kans, een odds ratio van meer dan 1 betekent een hogere kans op sterfte voor de centrum geboren kinderen. De analyse werd uitgevoerd met de gegevens van 236 kinderen (de 6 kinderen met de letale aangeboren afwijkingen werden verder niet in de studie betrokken). Dezelfde analyse met bovengenoemde 5 versturende factoren werd ook uitgevoerd met de gegevens van de kinderen behorend tot het totale Nederlandse cohort ($n=1338$) (Verloove-Vanhorick e.a. 1988) om te verifiëren of het resultaat ook vergelijkbaar is met de oorspronkelijke uitgebreide analyse.

RESULTAAT

Het resultaat wat betreft de sterfte staat vermeld in tabel 1. De analyse na correctie voor 5 versturende factoren (tabel 2) laat zien dat in de regio Rotterdam, evenals in heel Nederland, de sterftetekansen voor de in het perinatale centrum geboren kinderen lager is dan voor de kinderen die geboren zijn in de andere ziekenhuizen. In de regio Rotterdam is dit verschil, in tegenstelling tot het verschil in het gehele POPS cohort, niet significant op het 5% niveau. Gezien de schattingen van de beide odds ratio's is het zeer onwaarschijnlijk dat het verschil in de Rotterdamse regio wezenlijk anders is dan het verschil in heel Nederland: de betrouwbaarheidsintervallen laten zien dat de twee odds ratio's niet meer dan toevallig van elkaar verschillen.

	Aantal levend geboren kinderen	Aantal over- leden kinde- ren (%)
Regio Rotterdam		
In perinataal centrum geboren	64	10 (16)
Niet in perinataal centrum geboren (inclusief 6 kinderen met een letale aangeboren afwijking)	178	44 (25)
Nederland		
In perinataal centrum geboren	481	127 (26)
Niet in perinataal centrum ge- boren	857	213 (25)

Tabel 1 Sterfte in de verschillende groepen kinderen geboren in de regio Rotterdam (n=242) en in Nederland (n=1338). De kinderen zijn geboren in 1983 na een zwangerschapsduur minder dan 32 weken en (of) met een geboortegewicht minder dan 1500 gram

BESCHOUWING

De sterfte in de groep kinderen geboren met zeer laag geboortegewicht (<1500 g) is de laatste jaren aanzienlijk gedaald (Stewart e.a. 1981, Koppe e.a. 1984, van Doornik e.a. 1980). Ook in de regio Rotterdam is deze daling opgetreden (Fetter e.a. 1986): de sterfte in de groep kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram, die na de geboorte opgenomen was in het Sophia Kinderziekenhuis daalde van 45% in 1974 tot 24% in 1983. De aanzienlijke afname van de sterfte is vooral het gevolg van de verbeterde verpleegkundige en medische zorg welke sinds een twintigtal jaren op gespecialiseerde afdelingen voor intensieve zorg aan deze groep kinderen geboden kan worden. De laatste jaren is de sterfte echter nauwelijks meer gedaald: in 1986 bedroeg de sterfte in deze groep kinderen, opgenomen in het Sophia Kinderziekenhuis 21%.

Eén van de belangrijkste doodsoorzaken is de stoornis in de ademhaling ten gevolge van hyaline membranen-ziekte; de behandeling hiervan blijft vooralsnog moeilijk, ondanks de toegenomen kennis over het ziektebeeld: het gebruik van kunstmatig surfactant is nog experimenteel (Hallman e.a. 1985, Walther e.a. 1985); ook de toepassing van nieuwe beademingstechnieken als hoge frekwentie beademing is nog geen gemeengoed geworden (Greenough & Robertson 1986). De perinatale zorg van de groep te vroeg geboren kinderen begint reeds voor de geboorte met de behandeling van dreigende premature geboorte met weeënremming en zo goed mogelijke behandeling van ziekten als bijvoorbeeld pre-eclampsie; wanneer ondanks maximale therapie een kind toch zeer prematuur geboren wordt, dient de eerste opvang na de geboorte zo optimaal mogelijk te zijn (Robson & Hey 1982). Behandeling van de aanpassingsstoornissen aan het extra-uteriene leven vereist uitgebreide kennis en ervaring, welke met name in een perinataal centrum aanwezig zijn. Het hier beschreven onderzoek maakt aannemelijk dat de sterfte-kans voor deze groep kinderen ook lager is wanneer de geboorte plaatsvindt in een perinataal centrum met gespreide localisatie van de afdeling Verloskunde en de afdeling Neonatologie. Het verschil is statistisch niet significant, waarschijnlijk ten gevolge van een te gering

	Odds ratio sterfte	95% BI	p-waarde
Regio Rotterdam	0.46	0.18-1.17	0.10
Nederland	0.68	0.50-0.93	0.02

Tabel 2 Odds ratio voor de sterfte en 95% betrouwbaarheidsinterval van de in een perinataal centrum geboren kinderen in vergelijking met de niet-centrum geboren kinderen na correctie voor 5 perinatale factoren (zwangerschapsduur, geboortegewicht, ligging van de foetus vóór de geboorte, aangeboren afwijkingen, en corticosteroïdtoediening antenataal). De kinderen zijn geboren in 1983 na een zwangerschapsduur <32 weken en (of) met een geboortegewicht <1500 gram

aantal kinderen in de analyse; dezelfde analyse toegepast op de totale groep kinderen, geboren in Nederland, toont een vergelijkbaar, wel significant verschil, terwijl in het landelijk onderzoek (Verloove-Vanhorick e.a. 1988) bij correctie voor 22 factoren eveneens een statistisch significant verschil werd gevonden. Uiteraard is niet alleen de overleving van belang, maar ook de kwaliteit van overleven. Hoewel de cijfers hiervan nog in bewerking zijn werden tot nu toe geen aanwijzingen gevonden dat het voorkomen van handicaps een ander beeld te zien zou geven.

Op grond van het hier beschreven onderzoek en de bovengenoemde overwegingen lijkt het beter dat de geboorte van een kind met een zeer laag geboortegewicht plaatsvindt in een centrum waar perinatale intensieve zorg ter beschikking staat, ook wanneer, zoals in de Rotterdamse regio, de afdeling Verloskunde en de afdeling Neonatologie niet op één locatie gevestigd zijn. Uiteraard zullen niet alle kinderen met een verhoogd risico geboren kunnen worden in een centrum. In een aantal gevallen is intra-uteriene overplaatsing vanuit een regionaal ziekenhuis niet meer mogelijk zoals in geval van ernstige foetale nood of onverwachte vroeggeboorte. Vaak echter blijkt er bij dreigende vroeggeboorte voldoende tijd te zijn de aanstaande moeder over te plaatsen naar een perinataal centrum (Kollée e.a. 1988).

Concentratie van perinatale en neonatale zorg op één localisatie kan mogelijk de overlevingskansen van de groep zeer onrijpe en kleine pasgeborenen nog verder doen toenemen.

DANKWOORD

De auteurs danken de kinderartsen in de regio Rotterdam voor hun medewerking aan het POPS-project in 1983.

ABSTRACT

In 1983 data were collected in the Netherlands on 1338 very preterm and very low birth weight infants.

The mortality odds (adjusted for 5 potential confounding perinatal factors) was significantly lower (0.68; p=0.02) in the infants born in the level III hospitals than in the infants born in the other hospitals. We were interested in the mortality rates in the two groups of infants, born in the south-west region of the Netherlands where, in contrast to most other regions, the obstetrical ward and the neonatal ward of the perinatal centre are presently located in two different hospitals, which makes extrauterine transfer of the newborn necessary in all cases. The mortality odds

(0,46) was lower in the infants born in the perinatal centre than in the infants born in the other hospitals, although not statistically significant ($p=0.10$).

The result agrees with that of the Dutch study concerning all very low birthweight infants: the survival rate is better when they are born in a perinatal centre, even when the neonatal ward and the obstetrical ward are differently located. Further centralization of the perinatal care in the south-west region of the Netherlands might decrease the mortality rate in these infants.

LITERATUUR

- Cooke, R.W.I., In utero transfer to specialised centres. Arch. Dis. Child. 58 (1983) 483-484
- Doornik, M.C. van, B.P. Cats, C. Versluys, E.D. de Saint-Aulaire & H. van der Woord, Pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht. T. Kindergeneesk. 48 (1980) 74-85
- Fetter, W.P.F., W. Baerts & L.E. Borst, Late morbiditeit bij kinderen met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram geboren in de periode 1979-1983. Ned. T. Geneesk. 130 (1986) 1143-1146
- Greenough, A. & N.R.C. Robertson, Neonatal ventilation. Early Hum. Developm. 13 (1986) 127-136
- Hallman, M., T.A. Merritt, A-L Jarvenpää e.a., Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. J. Pediatr. 106 (1985) 963-969
- Kollée, L.A.A., P.P. Verloove-Vanhorick, R.A. Verweij, R. Brand & J.H. Ruys, Maternal and neonatal transport. Obstet. Gynaecol. 72 (1988) 729-732
- Koppe, J.G., G.J.M. Peters & E.F.L. Dubois, Twintig jaar na-onderzoek van vroeggeborenen van 25-31 weken. Ned. T. Geneesk. 128 (1984) 1364-1369
- Paneth, N., J.L. Kiely, S. Wallenstein, M. Markus, J. Pakter & M. Susser, Newborn intensive care and neonatal mortality in low birth weight infants. A population study. N. Engl. J. Med. 307 (1982) 149-155
- Robson, E. & E. Hey, Resuscitation of preterm babies at birth reduces the risk of death from hyaline membrane disease. Arch. Dis. Child. 57 (1982) 184-186
- SAS, Sas User's Guide: Statistics. SAS Institute, Cary, North Carolina 1982 pp.257-258
- Stewart, A.L., E.O.R. Reynolds & A.P. Lipscomb, Outcome for infants of very low birthweight: Survey of world literature. Lancet i (1981) 1038-1041
- Verloove-Vanhorick, S.P., R.A. Verwey, R. Brand, J. Bennebroek Gravenhorst, M.J.N.C. Keirse & J.H. Ruys, Neonatale sterfte bij kinderen geboren na een zeer korte zwangerschapsduur en met een zeer laag geboortegewicht; de resultaten van een landelijk onderzoek. Ned. T. Geneesk. 130 (1986) 1146-1149
- Verloove-Vanhorick, S.P. & R.A. Verwey, Project on preterm and small for gestational age infants in the Netherlands, 1983. Proefschrift, Leiden 1987
- Verloove-Vanhorick, S.P., R.A. Verwey, M.C.A. Ebeling, R. Brand & J.H. Ruys, Mortality in very preterm and very low birth weight infants according to place of birth and level of care: results of a national collaborative survey of preterm and very low birth weight infants in the Netherlands. Pediatrics 81 (1988) 404-411
- Walther, F.J., C.E. Blanco, M. Houdijk & E.M. Bevers, Single versus repetitive doses of natural surfactant as treatment of respiratory distress syndrome in premature lambs. Pediatr. Res. 19 (1985) 224-227

CORRESPONDENTIEADRES

Dr. W.P.F. Fetter, Sophia Kinderziekenhuis, Gordelweg 160, 3038 GE Rotterdam, tel. 010-4656566

Ontvangen 5 juli 1989, geaccepteerd 17 november 1989