

Beleid bij LGA-foetus bij het Structureel Echoscopisch Onderzoek

Wetenschappelijke reactie

Disclaimer

De wetenschappelijk adviseurs stellen de informatie in een reactie met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samen. Er kan geen garantie worden gegeven dat deze informatie volledig is of dat alle recente informatie is verwerkt. Voor de totstandkoming van de reactie wordt gebruik gemaakt van landelijke en/of internationale richtlijnen, visiedocumenten, Cochrane reviews en gegevens uit onderzoeken. Er is geen uitvoerig systematisch literatuuronderzoek verricht. Aan de reactie kunnen geen rechten ontleend worden. De reactie kan door verloskundigen gebruikt worden als hulpmiddel om de discussie met ketenpartners te voeren.

Inleiding

Macrosomie of 'large for gestational age' (LGA) zijn termen die worden gebruikt om foetussen of neonaten met een grotere groei dan verwacht wordt voor de amenorroeduur of leeftijd. Macrosomie wordt van oudsher gedefinieerd als een geboortegewicht van >4000g; LGA relateert het geboortegewicht aan de termijn, uitgedrukt in percentielen, die gebaseerd zijn op een normcurve.

In Westerse landen fluctueert de prevalentie van het aantal kinderen dat bij geboorte LGA is.^{1,2} Dit wordt enerzijds verklaard door toename van maternaal gewicht en BMI, gewichtstoename tijdens de zwangerschap en toename in de prevalentie van diabetes, naast afname van het aantal moeders dat rookt. Tegelijkertijd verbetert de accuratesse van termijnbeoordeling en detectie en behandeling van diabetes mellitus gravidarum.^{1,3,4} In Nederland heeft ca. 13% van de neonaten een geboortegewicht tussen 4000 en 4500g.⁵

Het kan lastig zijn om onderscheid te maken tussen een 'fysiologisch' LGA-kind, dat constitutioneel groter is (passend bij maternale lengte, gewicht en etniciteit) en een 'pathologisch' LGA-kind met abnormale groei. Net als bij 'small for gestational age', zal een deel van de LGA-foetussen fysiologisch zijn, terwijl er ook foetussen zullen zijn die niet als LGA geclassificeerd zullen worden maar wel excessieve, abnormale groei doormaken.⁶

LGA en macrosomie zijn geassocieerd met slechtere perinatale uitkomsten voor zowel moeder als kind. Foetale en neonatale complicaties omvatten intra-uteriene vruchtdood, asfyxie, schouderdystocie, beschadiging van de plexus brachialis, fracturen, hypoglykemie, opname op de NICU en neonatale mortaliteit. Moeders hebben verhoogd risico op langere baringsduur, kunstverlossing, sectio, perineum- en totaalruptuur, fluxus postpartum en uterusruptuur.^{7,8} Op lange termijn zijn LGA en macrosomie geassocieerd met obesitas, type 2 diabetes mellitus en astma.⁹ Prenatale identificatie van LGA of macrosomie lijkt echter tot op heden niet bij te dragen aan betere maternale en neonatale uitkomsten.¹⁰

Onderzoeksvraag

Deze reactie is het resultaat van een literatuuronderzoek naar de definitie van foetale macrosomie bij het SEO en de consequenties van die bevindingen op verder onderzoek en beleid.

Ten behoeve van de uitwerking van deze onderzoeksvraag zijn de volgende deelvragen omschreven:

1. Wat is de (inter-) nationale definitie van een 'large for gestational age' foetus bij het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO)?
2. Welke onderliggende fysiologie kan leiden tot LGA bij het SEO?
3. Welke onderliggende pathologie kan leiden tot LGA bij het SEO?
4. Welke aanvullende diagnostiek en welk beleid wordt geadviseerd bij LGA bij het SEO?

Deelvraag 1

Wat is de (inter-) nationale definitie van foetale macrosomie bij het Structureel Echoscopisch Onderzoek (SEO)?

Definitie van LGA en macrosomie

Internationaal wordt onderscheid gemaakt tussen de termen 'large for gestational age' (LGA) en macrosomie. LGA staat voor een foetaal of neonataal (geschat) gewicht boven het 90^e, 95^e of 97^e percentiel. Macrosomie refereert aan groei boven een bepaald gewicht, doorgaans vastgesteld op 4000g of meer.¹¹ Macrosomie wordt ook wel in verschillende gradaties geclassificeerd: graad 1 voor kinderen met een geboortegewicht van 4000 tot 4499g, graad 2 voor 4500 tot 4999g, en graad 3 voor kinderen met een geboortegewicht boven de 5000g.¹²

Er zijn echter geen internationaal gelijkgetrokken criteria voor de diagnose van abnormale groei.¹³ In recentere literatuur wordt voorgesteld om de term LGA alleen toe te passen voor kinderen $\geq P97$ (twee standaarddeviaties boven het gemiddelde), omdat deze afkapwaarde accurater samenhangt met perinatale morbiditeit.^{12, 14} Data over klinische relevante afkapwaarde bij het SEO zijn niet gevonden.

Xu et al. (2010) hebben in de Verenigde Staten een cohortonderzoek verricht (1995–2001) naar optimale afkapwaarden voor de definitie van LGA, gebaseerd op een tweemaal verhoogd risico op neonatale morbiditeit en mortaliteit. In een cohort van bijna 18 miljoen vrouwen (a-terme bevallen van een eenling zonder afwijkingen) bleken kinderen die LGA waren $\geq P97$ een tweemaal verhoogd risico te hebben op lage Apgarscore na 5min. Voor de kinderen die LGA waren $\geq P95$ en $\geq P90$ was dit effect kleiner. LGA $\geq P80$ blijkt bij a-terme neonaten echter al relatief vaker geassocieerd met perinatale morbiditeit en mortaliteit (RR 1.19; 95%-BI 1.14 – 1.24). LGA $\geq P95$ bleek beschermend voor perinatale morbiditeit en mortaliteit bij premature neonaten, maar juist bij te dragen aan risico in a-terme en postterme neonaten. De onderzoekers stellen voor om de afkapwaarde van P97 te gebruiken als klinisch relevante definitie van LGA.¹⁴

Boulet et al. (2003) hebben een Amerikaans cohort van ruim 8 miljoen vrouwen (1995-1997) geanalyseerd op gradatie van de ernst van macrosomie om een relatie met perinatale morbiditeit vast te stellen. De kans op maternale en neonatale morbiditeit neemt met van de ernst van de macrosomie toe in vergelijking met kinderen met een normaal geboortegewicht (3000-3999gr). Zo is de kans op een sectio voor macrosomie graad 1 (4000-4499gr) met 25,5% significant hoger dan in de controlegroep (versus 18,0% in de controlegroep, OR 1.62, 95% BI 1.61-1.63). Voor graad 2 is de kans 35,6% (OR 2.61, 95% BI 2.58-2.64), voor graad 3 zelf 50,6% (OR 4.68, 95% BI 4.54-4.83). Ook neonataal nemen de risico's toe naarmate de ernst van de macrosomie toeneemt. Zo neemt de kans op een Apgarscore <4 na 5min (graad 1 OR 1.30, 95% BI 1.21-1.39; graad 2 OR 2.01, 95% BI 1.76-2.29; graad 3 OR 5.20, 95% BI 4.09-6.62), langduriger ademhalingsondersteuning (>30 min) toe (graad 1 OR 1.19, 95% BI 1.14-1.23; graad 2 OR 1.85, 95% BI 1.73-1.99; graad 3 OR 3.96, 95% BI 3.45-4.55) en geboortetrauma (graad 1 OR 1.99, 95% BI 1.92-2.05; graad 2 OR 3.14, 95% BI 2.96-3.32; graad 3 OR 4.53, 95% BI 3.95-5.19) toe. Opvallend is dat ook de kans op neonatale en zelfs kinderlijke sterfte (tot 1 jaar) significant verhoogd waren voor graad 3 macrosome kinderen (neonatale sterfte: OR 2.69, 95% BI 1.91-3.80; kindersterfte OR 2.01, 95% BI 1.58-2.55).¹²

Kwaliteit van schattingen van foetaal gewicht

Er is tot op heden geen consensus of de diagnose van abnormale foetale groei gebaseerd dient te worden op geschat foetaal gewicht, geschatte abdominale omtrek, of beiden. Er zijn verschillende formules voorgesteld om foetaal gewicht te schatten middels multiple parameters (bipariëtale diameter, occipitofrontale diameter, hoofdomtrek, femurlengte, abdominale diameter en abdominale omtrek), maar de precisie van de foetale gewichtsschatting blijft beperkt.

Echoscopische foetale gewichtsschattingen met het doel om LGA-foetussen te identificeren blijken daarin maar matig effectief. De detectiegraad voor LGA is gemiddeld 29%, met een substantieel aantal fout-positieven (12%).¹⁵ Errors zijn doorgaand 10-15%, maar kunnen zelfs 25% zijn.^{16, 17, 18} Deze errors worden mogelijk (deels) verklaard doordat schattingen op basis van biometrie een bepaalde densiteit (en daarmee soortelijk gewicht) van weefsel veronderstellen. De relatieve hoeveelheid van adipeus weefsel (minder compact dan vetvrije massa) is relatief groter in de LGA-foetus. Dit kan leiden tot overschatting van het foetaal gewicht bij een al LGA-foetus.¹⁹ De lage detectiegraad is een belangrijke reden waarom interventies als electieve inleiding of electieve sectio voor verwachte macrosomie door zowel de Amerikaanse als Britse beroepsverenigingen voor Obstetrie en Gynaecologie niet gepast worden geacht.^{20, 21}

Intervalmetingen presteren iets beter als prognostische test voor LGA-foetussen. Er is echter geen duidelijke consensus over normale foetale groeisnelheid, maar in de klinische praktijk wordt de abdominale omtrek vaak als indicator gebruikt. Intervalmetingen worden echter weer beperkt door intra- en interobservatorvariatie.²² Dit effect wordt groter naarmate de intervallen tussen metingen korter zijn.

Vroege screening en detectie van 'at risk'-foetussen

De huidige vraag van de opdrachtgever is specifiek gericht op LGA-geschatte foetussen bij het structureel echoscopisch onderzoek dat rond 20 weken plaatsvindt.

In de literatuur is er relatief weinig aandacht voor vroege detectie van foetussen die risico lopen op LGA. Onderzoek naar foetale groei is veelal gestoeld op de aanname dat biologische variatie in foetale groei in de vroege zwangerschap minimaal is en abnormale groei pas later in de zwangerschap optreedt. De overgrote meerderheid van studies naar voorspelling van macrosomie en LGA middels echoscopie heeft zich dan ook gefocust op het derde trimester.^{23, 24}

Simic et al. (2017) onderzochten de associatie tussen foetale groei in de vroege zwangerschap en het risico op ernstige LGA ($\geq P97$) en macrosomie ($\geq 4500g$ na 37 weken) bij de geboorte in een laag-risicopopulatie. Zij includeerden 68.771 vrouwen met zwangerschappen van eenlingen zonder anomalieën, en zonder voorgeschiedenis van diabetes of hypertensie in hun cohortstudie (Zweden, 2008-2014). Ze beoordeelde de associatie tussen versnelde foetale groei in het eerste (12-14 weken) en vroege tweede trimester (18-20 weken) en LGA en macrosomie bij geboorte. De kans op een ernstige LGA bleek met 80% verhoogd bij vrouwen waarbij de foetus bij de tweede trimesterecho minimaal ≥ 7 dagen groter geschat werd dan op basis van de vroege echo kon worden verwacht (aOR 1.80, 95%-BI 1.23 – 2.64). Voor macrosomie bleek het risico ruim

tweemaal zo hoog (aOR 2,15, 95%-BI 1,55 – 2,98). Deze ratio's zijn gecorrigeerd voor leeftijd (≥ 35 jaar), multipariteit, overgewicht en etniciteit, deze factoren bleken onafhankelijk voorspellend voor LGA en macrosomie. Wanneer in dit effect vrouwen die later diabetes ontwikkelden werden uitgefilterd, bleven de effecten bestaan (LGA: rOR 1,78, 95%-BI 1,20 – 2,64; macrosomie: rOR 2,12, 95%-BI 1,53 – 2,95).²⁵

In een wat oudere studie (2009) vonden Thorsell et al. een vergelijkbare relatie tussen vroeg gedetecteerde LGA-foetussen en macrosomie bij geboorte. Zij verrichtten een retrospectieve cohortstudie onder 19.377 eenlingzwangerschappen (Zweden, 1998-2004), met echo's tussen 16 en 20 weken amenorroedeuur. Wanneer foetussen ≥ 7 dagen groter waren dan verwacht, vonden zij geen verhoogd risico op macrosomie graad 1 (≥ 4000 g), maar wel een 59% verhoogd risico op macrosomie graad 2 (≥ 4500 g; OR 1.59, 95%-BI 1.12 – 2.24) en zelfs een bijna tweeënehalf maal verhoogd risico op macrosomie graad 3 (≥ 5000 g; OR 2.45, 95%-BI 1.22 – 4.90).²⁶

Frick et al. (2016) onderzochten in een prospectieve cohortstudie (Verenigd Koninkrijk, 2006-2014) vroege voorspellers van LGA (geboortegewicht $\geq P95$) en macrosomie in de verschillende trimesters. Zij classificeerden vooraf bestaande risicofactoren en beoordeelde het geschatte risico opnieuw bij 11-13 weken, 19-24 weken, 30-34 weken en 35-37 weken zwangerschap. Maternale factoren die de voorafkans vergrootten, waren een hoger gewicht en grotere lengte, hogere pariteit, hoog geboortegewicht in een voorgaande zwangerschap en diabetes in de voorgeschiedenis. In de termijn van 19-24 weken voorspelde de gecombineerde screening op maternale factoren en echoscopische foetale biometrie 43,9% van de LGA $\geq P90$, 50,5% van de LGA $\geq P95$ en 54,3% van de LGA $\geq P99$. Macrosomie ≥ 4000 gr werd bij 36,0% correct voorspeld, ≥ 4500 gr was dit 52,2%. Later in de zwangerschap werd de prestatie van de voorspellingen beter. Bij 30-34 weken werd voor LGA ($\geq P90$, $\geq P95$ en $\geq P97$) resp. 56.9%, 65.2%, 70.4%; voor macrosomie (≥ 4000 g en ≥ 4500 g) was dit resp. 46.0% en 70.3%. De voorspelling volgend uit de combinatie van maternale factoren en echoscopie was het best in de termijn tussen 35-37 weken, voor LGA ($\geq P90$, $\geq P95$ en $\geq P97$) resp. 64.2%, 72.7% en 75.9%. Voor macrosomie (≥ 4000 g en ≥ 4500 g) was dit resp. 51.4% en 69.2%. De onderzoekers concludeerden dan ook dat beoordeling tussen 35 en 37 weken het meest waardevol is, hoewel er in ieder trimester al risicofactoren geïdentificeerd kunnen worden.²⁷

Caradeux et al. (2018) hebben foetale groeisnelheid, op twee momenten gemeten, vergeleken met een cross-sectionele beoordeling op een moment in het derde trimester om te zien welke methode de beste voorspeller is voor LGA en macrosomie. Een cohort van 2696 vrouwen (Spanje, 2007-2012) met eenlingzwangerschap onderging bij 21 ± 2 en 32 ± 2 weken een echoscopische beoordeling van de foetale groei. In dit cohort was 7% van de neonaten LGA (geboortegewicht $\geq P95$) en 6.8% was macrosoom (geboortegewicht ≥ 4000 g). Longitudinale meting (groeisnelheid tussen 21 ± 2 en 32 ± 2 weken) bleek een significant slechtere voorspeller voor LGA en macrosomie dan een cross-sectionele eenmalige beoordeling (bij 32 ± 2 weken) van het geschatte foetale gewicht. De onderzoekers geven aan dat het echter wel zo kan zijn dat groeisnelheid een klinisch relevantere uitkomstmaat kan zijn. Groeisnelheid blijkt op vroege kinderleeftijd bijvoorbeeld een betere voorspeller van obesitas.²⁸

Deelconclusie 1

In de literatuur is weinig consensus over de definitie van LGA en macrosomie. Vanuit een conceptueel standpunt zou de optimale definitie gebaseerd moet worden op studies die het geschatte foetale gewicht koppelen aan perinatale mortaliteit en (ernstige) morbiditeit (of andere lange termijnuitkomsten). Idealiter zou de identificatie van 'at-risk'-foetussen niet moeten berusten op percentielen, maar op klinisch relevante uitkomsten.

Een studie met een dergelijke benadering komt tot de definitie dat LGA klinisch relevant is indien groter dan het 97^e percentiel. Deze definitie is echter vastgesteld op de (arbitraire) keuze dat een verdubbeling van het risico op neonatale morbiditeit ten opzichte van de controlegroep klinisch relevant is. (Xu et al., 2016)

Macrosomie lijkt een betere voorspeller van maternale morbiditeit dan van neonatale morbiditeit en mortaliteit, omdat het geboortegewicht hier niet gekoppeld is aan de amenorroeduur.

Op dit moment is het nog niet geheel duidelijk wat de beste voorspeller is van neonatale morbiditeit en mortaliteit: is dat het gewicht of de groeicurve? In studies lijken echo's in het derde trimester de beste voorspellers van LGA en macrosomie, maar deze uitkomsten worden niet gerelateerd aan klinische uitkomsten morbiditeit en mortaliteit. Het is goed mogelijk dat een afwijkende groeicurve relevanter is voor lange termijnuitkomsten dan de inschatting of een foetus op een bepaald moment LGA is of macrosom is.

Voor de onderzoeksvraag is de bevinding dat foetussen die bij de tweede trimesterecho minimaal 7 dagen groter geschat werden een duidelijk verhoogd risico hebben op LGA en macrosomie bij geboorte, mogelijk de meest relevante. Hoewel echo's in het derde trimester tussen 35 en 37 weken de beste voorspellers lijken te zijn voor LGA en macrosomie bij geboorte, kan een (meer dan 7 dagen te) groot geschatte foetus bij het SEO bijdragen aan de detectie van een 'at-risk'-foetus. Daarbij lijkt vroege echoscopische beoordeling van groei technisch betrouwbaarder dan latere echoscopie. De bevinding dat een foetus LGA is bij het SEO lijkt bij te dragen aan een betere voorspelling van LGA en macrosomie bij geboorte.

Deelvraag 2

Welke onderliggende fysiologie kan leiden tot LGA bij het SEO?

Maternale obesitas en gewichtstoename

Uit een systematische review en meta-analyse uit 2014, blijkt uit 30 studies met in totaal 1.443.449 vrouwen dat een BMI hoger of gelijk aan 30kg/m² een significant verhoogd risico geeft op een LGA of macrosomie. Van de obese vrouwen kreeg 22,4% een LGA-kind \geq P90, in de controlegroep (met normale BMI) was dit 16,6% (OR 2.42, 95%-BI 2.16 – 2.72). Van de obese vrouwen kreeg 15,8% een kind groter dan 4000gr (macrosomie graad 1) en 3,9% een kind groter dan 4500g (macrosomie graad 2). In de controlegroep was dit resp. 9,3% (OR 2.17, 95%-BI 1.92 – 2.45) en 1,6% (OR 2.77, 95%-BI 2.22 – 3.45).²⁹

Uit een vergelijkende retrospectieve studie naar BMI voorafgaand aan de zwangerschap, gewichtstoename tijdens de zwangerschap en diabetes mellitus gravidarum (DMG), lijkt gewichtstoename tijdens de zwangerschap de sterkste voorspeller voor macrosomie. Bij 1198 vrouwen (Italië, 2010-2015) die gescreend werden op DMG bleek er geen verschil in kans op macrosomie tussen vrouwen met DMG en zonder. Neonaten van moeders met excessieve gewichtstoename tijdens de zwangerschap waren zwaarder dan neonaten van moeders met normale gewichtstoename (3405g ± 510g versus 3287g ± 524g; p < 0.01). Gewichtstoename tijdens de zwangerschap blijkt, in tegenstelling tot DMG en BMI voorafgaand aan de zwangerschap, een onafhankelijke risicofactor voor LGA (OR 1.10, 95%-BI 1.02 – 1.18) en macrosomie (OR 1.08, 95%-BI 1.02 – 1.13). Gewichtstoename is hier geoperationaliseerd volgens de IOM-normen (zie bijlage 1).³⁰

Een vergelijkbaar effect van BMI op de kans op LGA wordt gevonden in een Zweedse studie.³¹ In een cohort van 10.974 zwangerschappen (2003-2005) werden de relatie tussen BMI en afwijkende glucosetolerantietest (GTT) met LGA-foetussen onderzocht. Ook hier bleek BMI een sterkere associatie te hebben met LGA (aOR 1.10, 95% BI 1.08-1.13) dan een afwijkende GTT (aOR 1.09, 95% BI 1.01-1.18).

LGA en macrosomie in de anamnese

Een Chinese studie naar de herhalingskans op LGA en macrosomie onderzocht een cohort van 54.371 eenlingen om risicofactoren voor herhaling op te sporen.³² Uit moeders die eerder een macrosoom kind hadden gehad (n=1728), werden 401 macrosomen geboren, en 1327 kinderen met een normaal gewicht (herhalingskans van 23,2%). Uit deze vergelijking kwam dat de herhalingskans, naast macrosomie in de voorgeschiedenis (aOR 1.48, 95%-BI 1.08 – 2.03), werd bepaald door etniciteit (Kaukasische vs niet-Kaukasische afkomst; aOR 3.03, 95%-BI 2.17 – 4.17), BMI >30kg/m² voorafgaand aan de zwangerschap (aOR 1.68, 95%-BI 1.08 – 2.62), grotere gewichtstoename tijdens de zwangerschap (aOR 2.13, 95%-BI 1.52 – 3.00) en mannelijk foetaal geslacht (aOR 1.82, 95%-BI 1.40 – 2.36).

Termijndiscussie

Door de invoering van de standaard termijnecho in 2010 wordt tegenwoordig bij een groot deel van de zwangerschappen een betrouwbare termijn vastgesteld. Datering van de zwangerschap is protocollair vastgelegd. Bij vrouwen die laat onder zorg komen, is de termijn minder betrouwbaar te bepalen. De richtlijn van de NVOG doet dan de aanbeveling om vanaf 18 weken te dateren middels de TCD. Indien na 18 weken de datering op basis van de HC blijkt te verschillen van datering op basis van TCD, wordt de gemiddelde zwangerschapsduur gegenereerd door beide metingen. Bovendien wordt in dat geval geadviseerd om de datering twee weken later te herhalen om beter inzicht te krijgen in de longitudinale groei.³³

Placentair volume

Een relatief nieuwe maat is onderzocht in een Amerikaanse studie, waarbij het volume van de placenta in het eerste en tweede trimester werd onderzocht.³⁴ Hieruit bleek een vroege relatie tussen de grootte van de placenta en de kans op LGA. Er werden 578 vrouwen geïncludeerd voor een eerste trimesterscreening (11-14 weken) en 373 vrouwen voor een tweede trimesterscreening (18-24 weken) met een 3D-volumemeting van de

placenta. De placenta's van vrouwen die later een LGA kind ($\geq P90$) kregen, hadden zowel bij de eerste- (controlegroep 65.8cc versus LGA-groep 77.7cc, $p = 0.002$) als bij de tweede trimesterscreening (controlegroep 237.5cc versus LGA-groep 265.4cc, $p = 0.001$) een significant groter placentair volume. Een groter placentair volume kwam vaker voor bij hogere maternale leeftijd, hogere BMI, nullipariteit en diabetes mellitus. De onderliggende (patho-) fysiologie van deze bevinding is nog niet geheel duidelijk, de auteurs hypothetiseren dat een grotere placenta in het eerste trimester een 'hyperefficiënte' transfer van voedingsstoffen faciliteert. Mogelijk kan een dergelijke vroege identificatie leiden tot tijdig bijsturen in dieet en gewichtstoename in de zwangerschap. De vraag waarom de placenta bij sommige zwangerschappen op deze manier ontwikkelt, blijft echter onbeantwoord.

Deelconclusie 2

Een aantal fysiologische factoren dragen bij aan het risico op LGA of macrosomie. Uitgaande van een zekergestelde termijn, zijn BMI, gewichtstoename in de zwangerschap en LGA of macrosomie in de anamnese belangrijke voorspellers. Met name op BMI en gewichtstoename in de zwangerschap is goed te sturen. Preconceptionele of preventieve zorg kan bijdragen aan een betere leefstijl en lagere BMI bij aanvang van de zwangerschap. Gewichtstoename tijdens de zwangerschap kan worden beperkt door educatie, leefstijladviezen en eventueel ondersteuning van een diëtist.

Deelvraag 3

Welke onderliggende pathologie kan leiden tot foetale macrosomie?

Maternale diabetes mellitus (gravidarum)

Maternale diabetes mellitus type I, type II en gravidarum, zijn geassocieerd met excessieve foetale groei. Maternale hyperglykemie leidt bij de foetus tot toegenomen uitscheiding van insuline en daarmee tot spiergroei, vetafzetting en organomegalie.³⁵ Bij zwangerschappen gecompliceerd door diabetes mellitus gravidarum (DMG) is het typisch dat de abdominale omtrek vanaf 32 weken zwangerschapsduur toeneemt. Foetussen van diabetische moeders hebben excessieve vetafzetting en meer spieropbouw in de interscapulaire ruimte en het abdomen.³⁶ Deze morfologische verschillen zijn verantwoordelijk voor substantieel hogere kans op schouderdystocie bij LGA en macrosome foetussen van diabetische zwangeren in vergelijking met LGA en macrosome foetussen bij niet-diabetische zwangeren.³⁷

Een foetus blootgesteld aan DMG laat echter vaak pas later in de zwangerschap afwijkende groei zien. In een Britse studie werd een cohort van 4069 vrouwen (2008-2012) gevolgd, waarvan 171 vrouwen (4,2%) diabetes mellitus gravidarum ontwikkelden.³⁸ Bij de echo bij 20 weken werden geen verschillen in foetale biometrie gezien tussen de controlegroep en de vrouwen die (later) diabetes mellitus gravidarum ontwikkelden. Bij 28 weken werd dit effect voor DMG wel gevonden; vrouwen met DMG hebben bij die termijn ruim tweemaal vaker een foetale buikomtrek $>P90$ (aRR 2.06, 95% BI 1.37-3.07). Ook bleek de HC:AC-ratio $<P10$ vaker af te wijken (aRR 1.97, 95% BI 1.30-2.99).

Chromosomale en genetische anomalieën

LGA kan een onderdeel zijn van verschillende chromosomale afwijkingen. Bij het grootste deel van deze afwijkingen zijn ook andere afwijkingen echoscopisch zichtbaar, zoals polyhydramnion, hernia diaphragmatica, hart- of nierafwijkingen. Syndromen waarbij LGA optreedt zijn Beckwith – Wiedemann (11p15), Pallister – Killian (tetrasomie 12p), Sotos (5q35), Perlman en Simpson – Golabi – Behmel (Xp26).³⁹

Het Beckwith – Wiedemann syndroom (BWS) is van de genoemde genetische afwijkingen de meest voorkomende genetische afwijking die leidt tot macrosomie. De incidentie is ongeveer 1 op 13.700. De excessieve foetale groei komt bij dit syndroom voort uit hyperinsulinemie.³⁷

Het voert voor de onderzoeksvraag van dit wetenschappelijk advies te ver om hier diep op in te gaan, maar in de bijlage is een overzicht toegevoegd van de meest voorkomende syndromen met bijkomende bevindingen en diagnostische mogelijkheden (zie bijlage 2).

Een andere groep genetische afwijkingen die kan leiden tot macrosomie, is de groep RASopathieën, waaronder bijvoorbeeld het Noonan syndroom, het Costello syndroom en Cardio Facio Cutaan syndroom vallen. Bij deze syndromen treedt een mutatie op in de genen die eiwitten produceren ten behoeve van de zogenaamde RAS-pathway, waardoor lichaamscellen onderling communiceren. Macrosomie komt vooral voor bij het Costello syndroom. Overeenkomstige perinatale bevindingen naast macrosomie bij deze syndromen zijn: polyhydramnion, prematuriteit, lymfatische dysplasie, relatieve macrocephalie, ademhalingsproblemen, hypotonie en cardiale en renale anomalieën. Foetale arrhythmie en neonatale hypoglycemie zijn daarentegen relatief specifiek voor Costello syndroom.⁴⁰ Deze syndromen worden met karyotypering niet ontdekt.

Deelconclusie 3

De meest voorkomende onderliggende pathologie van LGA bij is maternale diabetes mellitus (gravidarum). In de meeste gevallen lijkt het effect hiervan op de foetale groei echter pas later in de zwangerschap (vanaf 28 weken) op te treden; de foetale buikomtrek lijkt in het tweede trimester nog niet significant af te wijken. Andersom geredeneerd kan een afwijkende foetale biometrie bij het SEO, met name een grote AC en kleine HC:AC-ratio, desalniettemin een indicator voor DM(G) zijn. Over deze richting van het verband tussen LGA bij het SEO en DMG is echter weinig literatuur voorhanden.

Andere onderliggende pathologie is chromosomaal of genetisch van aard. Wanneer er meerdere afwijkingen worden gezien bij het SEO, kan dat duiden op een afwijking in dit spectrum. In dat geval verdere prenatale diagnostiek geïndiceerd.

Deelvraag 4

Welke aanvullende diagnostiek en welk beleid wordt geadviseerd bij LGA of foetale macrosomie?

Aanvullende diagnostiek

Om onderliggende pathologie uit te sluiten, zijn twee typen aanvullende diagnostiek relevant. Maternale diabetes mellitus (gravidarum) kan worden uitgesloten middels het verrichten van een glucosetolerantietest (GTT). De kans dat een foetus van een diabetische moeder bij het SEO al positief afwijkende foetale groei laat zien, is echter zeer klein. Wegens de prevalentie van diabetes mellitus gravidarum, blijft dit echter een van de meest waarschijnlijke diagnoses die relatief makkelijk uit te sluiten zijn. De NVOG adviseert dan ook een GTT te verrichten wanneer er in het tweede trimester (of later in de zwangerschap) een symptoom, zoals macrosomie en/of polydramnion, verdenking geeft op DMG.⁴¹

Onderliggende foetale afwijkingen kunnen worden beoordeeld door het verrichten van geavanceerd ultrageluidonderzoek (GUO-II). Een geïsoleerde LGA is geen indicatie voor een GUO-II.⁴² Bij bijkomende afwijkingen kan er een indicatie voor verdere (invasieve) prenatale diagnostiek ontstaan, bijvoorbeeld om een micro-array te kunnen beoordelen. De kans op een chromosomale afwijking is echter zeer klein. In de literatuur vinden we geen analyses wat betreft klinische relevantie van aanvullende prenatale diagnostiek of kosteneffectiviteit bij verder onderzoek naar een LGA-foetus bij het SEO.

Beleid

Tot op heden lijken interventies om LGA te voorkomen of te beperken met name gericht op de maternale glucosehuishouding (door bijvoorbeeld dieetaanpassingen) of het eerder beëindigen van zwangerschap om macrosomie te voorkomen. Prenatale identificatie van LGA of macrosomie lijkt echter tot op heden niet bij te dragen aan betere maternale en neonatale uitkomsten. Er valt dan ook te discussiëren of het vervolgen van de groei om neonatale problemen te voorspellen zinvol is.⁴³ We bespreken deze items hieronder.

Vervolgbeleid ten aanzien van groeicurve

In de Nederlandse en internationale richtlijnen is er een gebrek aan aandacht voor het vervolgen van een LGA-foetus (in tegenstelling tot een SGA-foetus). We hebben geen literatuur of advies kunnen vinden voor het vervolgen van de bevinding van een LGA-foetus bij het SEO. De KNOV-richtlijn Positieve Discongruentie (2017) noemt de volgende indicaties om een derde-trimesterecho voor foetale groei te verrichten:

- Onvoldoende mogelijkheid om fundus-symfysemeting te beoordelen (bijvoorbeeld bij obesitas)
- Verdenking op polyhydramnion
- Aanwijzingen voor zwangerschapsdiabetes
- Plotselinge overmatige groei op fundus-symfysemetingen (plotseling sterk steiler worden van de groeicurve)
- Eerder kind met LGA >P95⁴⁴

In deze factsheet wordt een positief afwijkende groei bij het SEO niet genoemd. Er wordt geen optimale termijn voor een derde-trimesterecho geformuleerd.

Over het verder vervolgen en bewaken van de foetale groei bij een LGA-foetus, is weinig literatuur. In 2016 is een Cochrane review verricht naar de beoordeling van antenatale bewakingsmethoden voor verwachte LGA-

foetussen op belangrijke maternale en neonatale uitkomsten.⁴⁵ Er werden echter geen RCTs gevonden die deze vraag konden beantwoorden. Bij het herhalen van hun onderzoeksvraag in PubMed ten behoeve van dit advies, werd opnieuw geen relevant onderzoek gevonden.

Vervolgbeleid ten aanzien van partus

Internationale richtlijnen formuleren tot op heden geen aangepast beleidsadvies op basis van de enkele bevinding van verdenking op LGA. Interventies als electieve inleiding of electieve sectio voor verwachte macrosomie worden door zowel de Amerikaanse als Britse beroepsverenigingen voor Obstetrie en Gynaecologie niet gepast geacht, met name door de lage detectiegraad van echoscopie.^{46, 47}

Expertconsensus is dat het optreden van een schouderdystocie niet accuraat voorspeld kan worden door antenatale of intrapartum factoren of echoscopie.⁴⁸ De voorspellende waarde van eerdergenoemde risicofactoren (op zichzelf staand of in combinatie), is laag (minder dan 10%). Bij meer dan 50% van de partus die gecompliceerd worden door een schouderdystocie zijn er geen (bekende) risicofactoren aanwezig.^{49, 50}

Een aantal onderzoekers heeft zich op dit vraagstuk gericht. In de studie van Boulvain et al. (2015) werd afwachtend beleid bij vrouwen met een echoscopisch geschat foetaal gewicht >P95 vergeleken met inleiden tussen 37+0 en 38+6 weken zwangerschap.⁵¹ De 407 vrouwen in de groep die ingeleid werd, beviel gemiddeld 4.9 dagen na randomisatie (die plaatsvond tussen 36+0 en 38+6) met een geboortegewicht van 3831g (SD 324g); de 411 vrouwen in de groep die afwachtte beviel 15.4 dagen na randomisatie met een geboortegewicht van 4118g (SD 392g). Bij de ingeleide vrouwen traden significant minder schouderdystocieën op (8 versus 25 cases, RR 0.32, 95% BI 0.15 – 0.71). Ook was voor hen de kans op een spontane vaginale partus groter (RR 1.14, 95%BI 1.01 – 1.29). De kans op een sectio of (de samengestelde uitkomstmaat) neonatale morbiditeit was vergelijkbaar voor beide groepen. Er kwamen in de totale onderzoeksgroep geen plexus brachialislaesies, intracraniale bloedingen of perinatale sterften voor. Het is hier onduidelijk bij welke zwangerschapsduur vrouwen bevallen zijn en welke van deze vrouwen alsnog zijn ingeleid. Van de deelnemende vrouwen had 10% diabetes mellitus gravidarum met dieet. De vraag is, gezien afwezigheid van ernstige neonatale morbiditeit, of deze studie voldoende power heeft om zeldzame, maar ernstige effecten te meten.

In 2016 is een Cochrane review uitgevoerd met dezelfde vraag als bovenstaande studie, waarin vier RCTs met 1190 vrouwen werden geanalyseerd.⁵² De grootste van deze RCTs is bovenbeschreven studie van Boulvain et al. (2015)⁴⁶. Deze vrouwen opgenomen in de Cochrane waren zwanger van foetussen die ofwel macrosoom werden geschat (4000 – 4750g) of wel LGA waren (>P95 en >P97). De termijn van inleiding varieerde tussen studies. In de ingeleide groep was het geboortegewicht significant lager dan in de afwachtende groep (4 studies, n = 1190; MD -178, 95%-BI -315 – 41). Ook in de meta-analyse traden in de ingeleide groep minder schouderdystocieën op (4 studies, n = 1190; RR 0.60, 95%-BI 0.37 – 0.98). Er werden minder fracturen bij de neonaat gezien (RR 0.20, 95%-BI 0.05 – 0.79), de 'number needed tot treat' (het aantal vrouwen dat ingeleid moet worden om een fractuur te voorkomen) is 60. Er waren echter geen verschillen in plexus brachialis laesies (RR 0.21, 95%-BI 0.01 – 4.28) en geen sterke associatie met perinatale asfyxie, afgeleid uit Apgarscore <7 na 5 min (2 studies, n = 858; RR 1.51, 95%-BI 0.25 – 9.02) en lage navelstreng-pHs (1 studie, n = 818; RR 1.01, 95%-BI

0.46 – 2.22). Wel hadden neonaten uit de ingeleide groep vaker hyperbilirubinemie (RR 1.68, 95%-BI 1.07 – 2.66, number needed to harm (het aantal vrouwen dat ingeleid moet worden om een neonaat met hyperbilirubinemie te veroorzaken) is 22). Ook in de meta-analyse trad geen perinatale sterfte op. Het nauwelijks voorkomen van zeldzame ernstige neonatale morbiditeit en mortaliteit kan samenhangen met de beperkte power van de meta-analyse.

Het inleiden van de bevalling leidde niet tot een toename van het aantal spontane vaginale partus (n = 1190, 4 studies, RR 1.09, 95%-BI 0.99 – 1.20), reductie van het aantal keizersneden (RR 0.91, 95%-BI 0.76 – 1.09) of instrumentele partus (RR 0.86, 95%-BI 0.65 – 1.13). Het aantal derde- en vierdegraads rupturen leek groter bij inleiding (n = 858, 1 studie, RR 3.70, 95%-BI 1.04 – 13.17). De conclusie van de auteurs van deze Cochrane is dat inleiding van vrouwen met een verwachte LGA- of macrosome foetus het geboortegewicht reduceert en daarmee de kans op neonatale fracturen. Tegelijkertijd zijn er nadelen aan inleiding, waaronder de kans op ernstige rupturen. Hun voorstel is om bij keuze voor inleiding te plannen tussen 38+0 en 38+6, voor optimale balans tussen effect op geboortegewicht en de kans op hyperbilirubinemie.

Wat betreft kosteneffectiviteit blijkt uit een Amerikaanse analyse van een onderzoeksmodel naar inleiding, primaire sectio of afwachtend beleid bij verdenking op LGA, afwachtend beleid de beste optie.⁵³ Voor een kind dat 4500g weegt, kost afwachtend beleid \$4014 per letselvrij kind, een sectio \$5212 en een inleiding \$5165. Uit sensitiviteitsanalyse blijkt dat, zelfs wanneer schouderdystocie en letsel bij 10% van de kinderen voor zou komen, afwachtend beleid meer kosteneffectief is. Hoewel deze kosten zich niet een-op-een laten vertalen naar het Nederlandse systeem, kunnen de onderlinge verhoudingen verhelderend zijn.

Deelconclusie 4

Effectiviteit van beleid bij verdenking op LGA of macrosomie is afhankelijk van correcte identificatie van die foetussen die risico lopen. Abnormale biometrie kan wijzen op onderliggende pathologie. Waarneming van LGA-foetus bij het SEO nodigen uit tot verder onderzoek hiernaar, waarbij foetale, placentaire en maternale factoren worden beoordeeld. Hieronder vallen de beoordeling van het risico op diabetes mellitus (gravidarum) en het voorkomen eventuele bijkomende foetale afwijkingen. Maternaal gewicht, gewichtstoename tijdens de zwangerschap en beperking van bloedglucose zijn de factoren waar interventies positieve effecten hebben. Deze interventies hebben voordelen voor de termijn voorbij zwangerschap en partus.⁵⁴

Wanneer er bij het SEO naast LGA andere afwijkende bevindingen zijn, zal worden doorgestuurd voor geavanceerd ultrageluid onderzoek (GUO) en wordt er zondig een micro-array verricht om informatie te krijgen over aanwezigheid van eventuele onderliggende chromosomale of genetische afwijkingen. RASopathieën moeten worden overwogen bij zwangerschappen met normale karyotypering.

Het verder vervolgen van de foetale groei kan aanleiding geven om beleid ten aanzien van maternale glucoseregulatie aan te passen. Bewijs voor de effectiviteit van eerder inleiden om perinatale morbiditeit te voorkomen is niet sterk. Er lijken minder schouderdystocieën en neonatale fracturen op te treden, maar het aantal vrouwen dat moet worden ingeleid om een fractuur te voorkomen is hoog (60). Daarnaast wordt eerder inleiden geassocieerd met grotere kans op ernstige rupturen en neonatale hyperbilirubinemie, terwijl ernstige

uitkomsten als neonatale asfyxie niet lijken te verschillen. Internationale richtlijnen adviseren vooralsnog dan ook om niet in te leiden op de geïsoleerde indicatie van macrosomie.^{55, 56, 57}

Conclusie en discussie

Prenatale identificatie van LGA of macrosomie zou idealiter een tool moeten zijn om maternale en neonatale uitkomsten te verbeteren. De mogelijkheden daartoe lijken tot op heden beperkt, deels door de aard van de onderliggende (patho-) fysiologie, deels door de beperkte voorspellende waarde van het diagnostisch instrumentarium (met name de echoscopie).

Wanneer een positief afwijkende groei wordt gevonden bij het SEO, lijkt de definitie van minimaal 7 dagen grotere schatting van het gewicht van de foetus dan op basis van amenorroeduur zou worden verwacht, de beste voorspeller voor LGA en macrosomie bij geboorte. Bij geboorte lijkt de afkapwaarde van het 97^e percentiel de sterkste associatie te vertonen met neonatale morbiditeit en mortaliteit.

De meest voorkomende risicofactoren voor LGA en macrosomie zijn gerelateerd aan maternale factoren (BMI, gewichtstoename in de zwangerschap en diabetes mellitus gravidarum). Beperkingen van de kans op LGA moeten hier dan ook vooral uit leefstijlverbetering voortkomen. Het is op basis van de gevonden literatuur dubieus zinvol om een GTT te verrichten, gezien het causale verband op tussen diabetes mellitus gravidarum en positief afwijkende foetale groei pas significant wordt vanaf 28 weken. Daarnaast is het dubieus zinvol om aanvullende groei-echo's te verrichten in het laatste trimester, omdat het nog niet duidelijk is of dat effect heeft op verbetering van perinatale uitkomsten, hoewel LGA-foetussen in het derde wel vaker correct geïdentificeerd worden (met name tussen 35 en 37 weken). Onderliggende pathologie als chromosomale of genetische afwijkingen dienen te worden uitgesloten wanneer er bij het SEO bijkomende afwijkende bevindingen zijn.

Recente literatuur vindt kleine positieve neonatale maar ook negatieve effecten van eerder inleiden bij verdenking op macrosomie. Er is weinig evidence om vrouwen met een verwachte LGA- of macrosome foetus te counsellen voor eventuele inleiding vanaf 38 weken zwangerschapsduur, er is geen evidence om dat eerder te overwegen. In internationale richtlijnen wordt inleiding op basis van de geïsoleerde verdenking op LGA of macrosomie tot op heden dan ook niet onderschreven.

Literatuurlijst

Inleiding

1. Kramer MS, Morin I, Yang H et al. Why are babies getting bigger? Temporal trends in fetal growth and its determinants. *J Pediatr.* 2002; 14(4): 538 – 42.
2. Zhang X, Decker A, Platt RW et al. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(5): 517.
3. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, Chauhan VB, Chang G, Magann EF, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193(2): 332.
4. Orland J. Prevalence and predictors of macrosomia newborn: Norther-Norwegian Mother-and-Child Study (Master Thesis). University of Tromso, 2012.
5. Perined. PRN-insight. Utrecht: 2016. <https://www.perined.nl/>
6. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 136 – 45.
7. Rossi AC, Mullin P, Prefumo F. Prevention, management and outcomes of macrosomia: a systematic review of literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2013; 68: 702 – 9.
8. Weismann-Brenner A, Simchen MJ, Zilberberg E et al. Maternal and neonatal outcomes of large for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91: 844 – 9.
9. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternale and neonatal complications of fetal macrsomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019. Doi: 10.1002/uog.20279 [Epub ahead of print]
10. Venditelli F, Rivière O, Bréart G. Is prenatal identification of fetal macrosomia useful? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 161: 170 – 6.

Deelvraag 1

11. Pundir J, Sinha P. Non-diabetic macrosomia: an obstetric dilemma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009; 29(3): 200 – 5.
12. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 1372 – 8.
13. Ye J, Torloni MR, Ota E et al. Searching for the definition of macrosomia through an outcome-based approach in low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey in Africa, Asia and Latin America. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15: 324.
14. Xu H, Simonet F, Luo ZC. Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small- or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr.* 2010; 99: 550 – 5.
15. Bennini JR, Marussi EF, Barini R, Faro C, Peralta CF. Birth-weight prediction by two- and three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 426 – 33.
16. Chauhan SP, Hendrix NW, Magann EF, Morrison JC, Scardo JA, Berghella V. A review of sonographic estimate of fetal weight: vagaries of accuracy. *J Matern Fetal and Neonatal Med* 2005; 18: 211 – 20.
17. Coomarasamy A, Connock M, Thornton J, Khan KS. Accuracy of ultrasound biometry in the prediction of macrosomia: a systematic quantative review. *BJOG* 2005; 112: 1461 – 6.
18. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstetrus and Gynecology* 2005; 25: 80 – 9.

19. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 136 – 45.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Shoulder dystocia. ACOG Practice Pattern No. 40. ACOG: Washington DC, 2002.
21. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Shoulder dystocia. Guideline No. 42 (2nd edition). RCOG Press: London, 2012.
22. Chang TC, Robson SC, Spencer JAD, Gallivan S. Ultrasonic fetal weight estimation: analysis of inter- and intra-observer variability. *J Clin Ultrasound* 1993; 21: 515 – 9.
23. Lindell G, Marsal K, Kallen K. Predicting risk for large-for-gestational age neonates at term: a population-based Bayesian theorem study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41: 398 – 405.
24. Pilalis A, Souka AP, Papastefanou I, Michalitsi V, Panagopoulos P, Chrelias C, et al. Third trimester ultrasound for the prediction of the large for gestational age fetus in low-risk population and evaluation of contingency strategies. *Prenat Diagn.* 2012; 32: 846 – 53.
25. Simic M, Wilkström AK, Stephansson O. Accelerated fetal growth in early pregnancy and risk of severe large-for-gestational –age and macrosomic infant: a cohort study in a low-risk population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(10): 1261 – 1268.
26. Thorsell M, Kaijser M, Almström H, Andolf E. Large fetal size in early pregnancy associated with macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35: 390 – 4.
27. Frick AP, Syngelaki A, Zheng M, Poon LC, Nicolaides KH. Prediction of large-for-gestational-age neonates: screening by maternal factors and biomarkers in the three trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 332 – 9.
28. Caradeux J, Eixarch E, Mazarico E, Basuki TR, Gratacós E, Figueras F. Second- to Third-Trimester Longitudinal Growth Assessment for the Prediction of Largeness for Gestational Age and Macrosomia in an Unselected Population. *Fetal Diagn Ther* 2018; 43: 284 – 90.

Deelvraag 2

29. Gaudet L, Ferraro ZM, Wen SW, Walker M. Maternal obesity and occurrence of fetal macrosomia: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2014; doi: 10.1155/2014/640291. [Epub]
30. Bianchi C, De Gennaro G, Romano M, Aragona M, Battini L, Del Prato S, Bertolotto A. Pre-pregnancy obesity, gestational diabetes or gestational weight gain: which is the strongest predictor of pregnancy outcomes? *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 144: 286 – 93.
31. Berntorp K, Anderberg E, Claesson R, Ignell C, Kallen K. The relative importance of maternal body mass index and glucose levels for prediction of large-for-gestational-age births. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:280.
32. Fang F, Zhang QY, Zhang J, Lei XP, LUO ZC, Cheng HD. Risk factors for recurrent macrosomia and child outcomes. *World J Pediatr.* 2019; 15(3): 289 – 296.
33. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Protocol datering van de zwangerschap: versie 2.0. Utrecht: 2018.
34. Schwartz N, Quant HS, Sammel MD, Parry S. Macrosomia has its roots in early placental development. *Placenta.* 2014;35:684–90.

Deelvraag 3

35. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Diabetes Mellitus en zwangerschap: versie 3.0. Utrecht: 2018.

36. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 115–121.
37. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 136 – 45.
38. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women. *Diabetes Care*. 2016; 39(6): 982 – 7.
39. Vora N, Bianchi DW. Genetic considerations in the prenatal diagnosis of overgrowth syndromes. *Prenatal Diagnosis* 2009; 29(10): 923–9.
40. Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, Curry C, Esplin ED, Fisher J et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(11): 2814 – 21.

Deelvraag 4

41. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Diabetes Mellitus en zwangerschap: versie 3.0. Utrecht: 2018.
42. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. Leidraad indicatiestelling prenatale diagnostiek. Utrecht: 2019.
43. Venditelli F, Rivière O, Bréart G. Is prenatal identification of fetal macrosomia useful? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 161: 170 – 6.
44. Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen. Factsheet positieve discongruentie: versie 1.4. Utrecht: 2017.
45. Culliney KAT, Perry GK, Brown J, Crowther CA. Regimens of fetal surveillance of suspected large-for-gestational age fetuses for improving health outcomes. *Cochrane Databases Syst Rev*. 2016, Issue 4. Art. No.: CD011739. DOI: 10.1002/14651858.CD011739.pub2.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Shoulder dystocia. ACOG Practice Pattern No. 40. ACOG: Washington DC, 2002.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Shoulder dystocia. Guideline No. 42 (2nd edition). RCOG Press: London, 2012.
48. American college of Obstetricians and Gynecologists. Practice nulletin no 178: shoulder dystocia. *Obstet Gynaecol*. 2017; 129(5):e123-e133.
49. Geary M, McParland P, Johnson H, Stronge J. Shoulder dystocia--is it predictable? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;62(1):15.
50. Ouzounian JG, Gherman RB. Shoulder dystocia: are historic risk factors reliable predictors? *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(6):1933.
51. Boulvain M, Senat MV, Perrotin F, Winer N, Beucher G, Subtil D, et al. Induction of labour versus expectant management for large-for-date fetuses: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 2600 – 5.
52. Boulvain M, Irion O, Dowswell T, Thornton JG. Induction of labour at or near term for suspected fetal macrosomia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016, Issue 5. Art. No.: CD000938. DOI: 10.1002/14651858.CD000938.pub2.
53. Herbst MA. Treatment of suspected fetal macrosomia: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193: 1035 – 9.
54. Walsh J, McAuliffe FM. Prediction and prevention of the macrosomic fetus. *Journal of Obstet Gynecol and Reprod Biol*. 2012; 162(2): 125 – 30.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Issues Guidelines on fetal macrosomia. Washington: 2001.

56. National Institute for Health and Care Excellence. Inducing labour: clinical guideline. London: 2017.
57. Grobman W, Lockwood CJ, Barss VA. Induction of labour with oxytocin. UpToDate: 2019.

Bijlagen

Bijlage 1. Aanbevelingen voor gewichtstoename tijdens de zwangerschap (bron: Rasmussen KM et al., 2009)

BMI voor zws (kg/m ²)	Totale gewichtstoename (kg)	Ratio's van gewichtstoename in 2 ^e en 3 ^e trimester (gemiddeld aantal kg/ week)
Ondergewicht (<18.5)	12.5 – 18	0.51 (0.44 – 0.58)
Normaal (18.5 – 24.9)	11.5 – 16	0.42 (0.35 – 0.50)
Overgewicht (25.0 – 29.9)	7 – 11.5	0.28 (0.23 – 0.33)
Obesitas (≥30.0)	5 – 9	0.22 (0.17 – 0.27)

* De berekeningen gaan uit van een gewichtstoename van 0.5 – 2kg in het 1^e trimester

Bijlage 2. Diagnostische work-up voor excessieve foetale groei (bron: Vora & Bianchi, 2009)

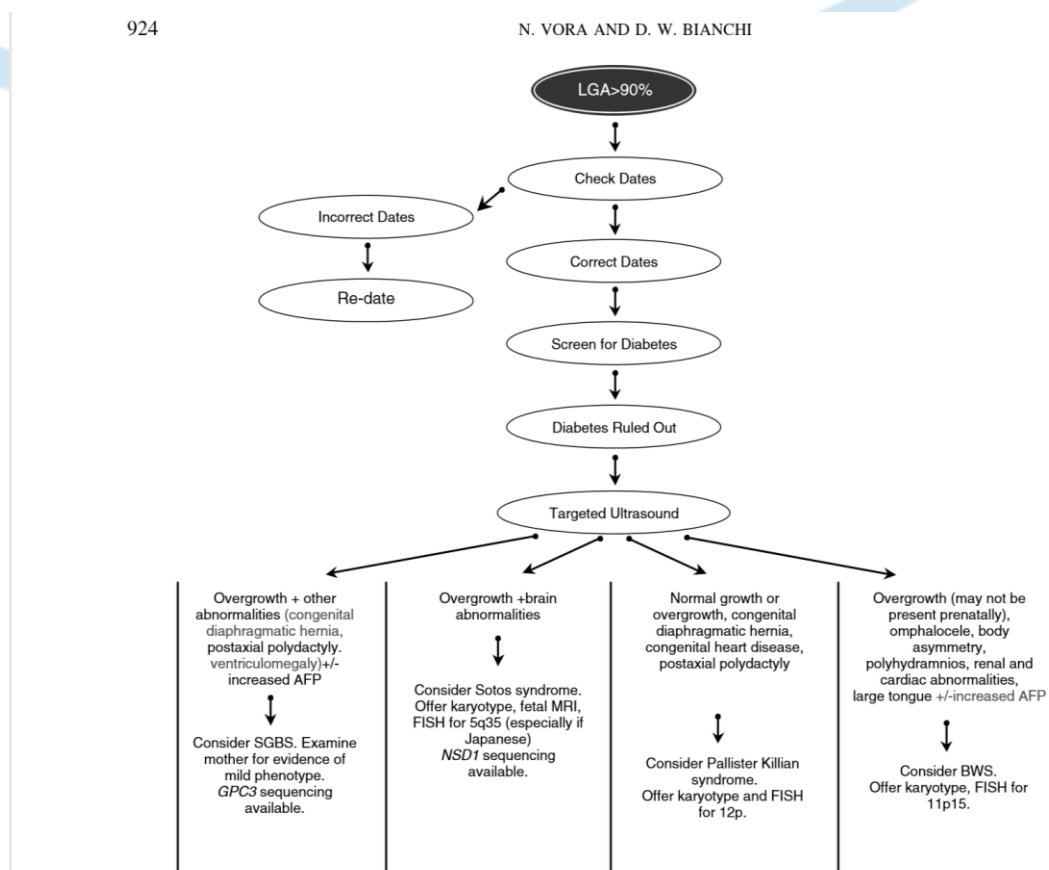


Figure 1—Suggested algorithm for the diagnostic workup of the fetus with overgrowth and other anomalies