

## **SAMENVATTING**

Het hoofddoel van dit proefschrift was het vaststellen van ontwikkelingsuitkomsten op de leeftijd van 4 jaar (start school) en 7 jaar voor “matig te vroeg” geboren kinderen en daarnaast het bepalen welke kinderen in deze groep het hoogste risico lopen.

“Matige vroeggeboorte” wordt op verschillende manieren gedefinieerd in de internationale literatuur. In dit proefschrift hebben we er voor gekozen om matige vroeggeboorte te definiëren als geboorte tussen 32<sup>+0</sup> en 35<sup>+6</sup> weken zwangerschapsduur (matig te vroeg geboren kinderen). Dit komt overeen met 4 tot 8 weken te vroeg. Matige vroeggeboorte contrasteert met “veel te vroege vroeggeboorte”, waarvan de definitie is vastgesteld op geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur (veel te vroeg geboren kinderen).

De incidentie (hoe vaak het voorkomt) van matige vroeggeboorte is in de laatste decennia sterk toegenomen. Op dit moment zijn 70% tot 85% van alle kinderen die te vroeg geboren worden matig te vroeg geboren kinderen, wat overeenkomt met 6% tot 11% van alle levend geboren kinderen wereldwijd. De toename in de incidentie van matige vroeggeboorte is een gevolg van frequenter obstetrisch ingrijpen in hoogrisico zwangerschappen, veranderingen in gezondheidsgedrag van vrouwen in de vruchtbare leeftijd, toename van de leeftijd waarop vrouwen zwanger worden, en een toename van het aantal kinderen geboren met behulp van kunstmatige reproductie (voortplantings) technieken. De toename in incidentie is daarnaast ook een gevolg van de veronderstelling dat het “een paar weken” voor de uitgerekende datum opwekken van de geboorte geen consequenties heeft voor de ontwikkeling van het kind later. Matig te vroeg geboren kinderen worden grotendeels geboren in regionale ziekenhuizen, zien er bij de geboorte relatief gezond uit, hebben een bijna normaal geboortegewicht, en hebben meestal geen ernstige complicaties waarvoor ze moeten worden opgenomen op een neonatale intensive care unit (NICU). Na ontslag worden ze – vanwege de veronderstelling van geen verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen – al snel overgedragen aan de preventieve jeugdgezondheidszorg. Dit is in tegenstelling tot de nazorg voor veel te vroeg geboren kinderen die na ontslag geprotocolleerd plaatsvindt in academische ziekenhuizen juist vanwege het bekende verhoogde ontwikkelingsrisico.

In de laatste tien jaar is er toenemende zorg dat de aanname over de afwezigheid van een verhoogd ontwikkelingsrisico voor matig te vroeg geboren kinderen wel eens onjuist zou kunnen zijn. Uitbreiding van de kennis over de mate waarin problemen voorkomen op specifieke ontwikkelingsdomeinen voor matig te

vroeg geboren kinderen bij het naar school gaan en daarna, en van de kennis over welke kinderen in deze grote groep het hoogste risico lopen, kan aangrijpingspunten opleveren voor een betere vroeg-opsporing (gevolgd door vroegbehandeling) voor de subgroep met de grootste kans op problemen in de ontwikkeling. Toegenomen kennis kan ook helpen om onderliggende oorzaken en mechanismen te ontrafelen.

Het hoofddoel van dit proefschrift was dan ook het vaststellen van ontwikkelingsuitkomsten voor matig te vroeg geboren kinderen bij het naar school gaan en later, alsook bepalen welke kinderen in deze groep het hoogste risico lopen. Als instrument voor het vast stellen van ontwikkelingsuitkomsten hebben we gekozen voor de “Ages and Stages Questionnaire” (ASQ). We hebben eerst de 48-maanden versie van de ASQ vertaald in het Nederlands en gevalideerd, voordat we hem konden gebruiken in ons verdere onderzoek.

Dit hoofddoel leverde de volgende onderzoeksvragen.

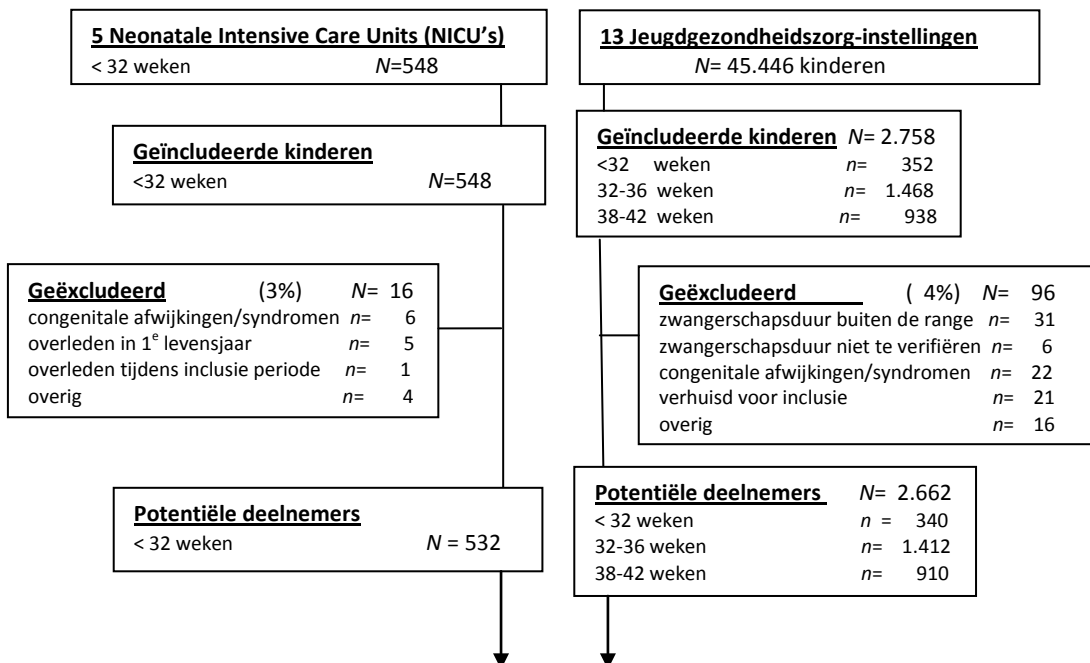
1. Wat zijn de psychometrische eigenschappen van de Nederlandse vertaling van de 48 maanden versie van de ASQ?
2. Hebben matig te vroeg geboren kinderen meer ontwikkelingsproblemen dan op tijd geboren kinderen op de leeftijd van 4 jaar, welke domeinen betreft dit, en hoe zijn ze te vergelijken met veel te vroeg geboren kinderen?
3. Wat is het verband tussen afnemende zwangerschapsduur en risico op ontwikkelingsproblemen op de leeftijd van 4 jaar?
4. Welke antenatale factoren zijn voor matig te vroeg geboren kinderen geassocieerd met ontwikkelingsproblemen op de leeftijd van 4 jaar?
5. Welke postnatale factoren zijn voor matig te vroeg geboren kinderen geassocieerd met ontwikkelingsproblemen op de leeftijd van 4 jaar?
6. Hebben matig te vroeg geboren kinderen meer neuropsychologische en motorische problemen dan op tijd geboren kinderen op de leeftijd van 7 jaar?

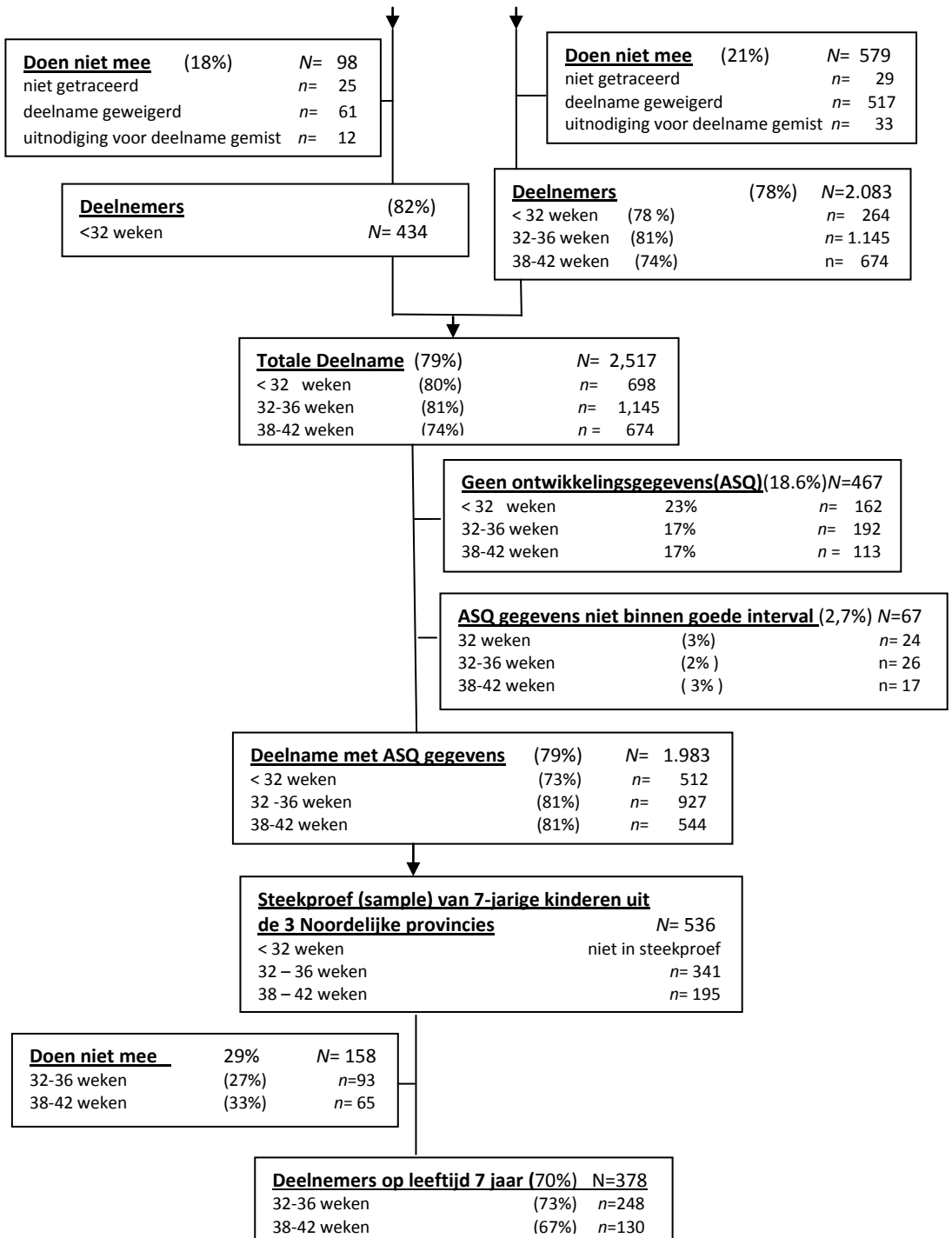
Om antwoord te krijgen op onze vragen hebben 13 Nederlandse instellingen voor Jeugdgezondheidszorg (JGZ) een gelaagde steekproef voor ons genomen uit een jaarcohort van kinderen geboren in 2002 of 2003. De dossiers van alle kinderen geboren in één jaar werden bekeken. Om logistieke redenen was dit per JGZ instelling van 1 januari 2002 t/m 31 december 2002 of van 1 juni 2002 t/m 31 mei 2003. In totaal waren dit 45.446 dossiers. Alle kinderen geboren met een zwangerschapsduur van minder dan 36 weken, zonder congenitale afwijkingen, infecties of syndromen werden

geïnccludeerd. Na iedere twee te vroeg geboren kinderen werd het eerstvolgende op tijd geboren kind uit dezelfde kaartenbak (zwangerschapsduur 38- 42 weken) zonder bovenstaande exclusiecriteria, als ‘controle’ geïnccludeerd. Dit prospectieve cohort onderzoek staat in Nederland bekend als “Pinkeltje” en heeft later voor internationale publicaties de naam “LOLLIPOP” gekregen.

Om ook voldoende veel te vroeg geboren kinderen in ons onderzoek te betrekken, hebben we deze steekproef verrijkt met alle veel te vroeg geboren kinderen die geboren waren tussen 1 januari 2003 en 31 december 2003 in vijf van de tien Nederlandse NICU’s, voor zover ze niet ook al in de steekproef van de JGZ instellingen waren opgenomen. Ook deze kinderen zijn geïnccludeerd via de JGZ.

De JGZ instellingen hebben voor ons de ouders van al deze geselecteerde kinderen ( $N=3306$ ) benaderd tijdens hun laatste geplande bezoek aan het consultatiebureau op de leeftijd van 43-49 maanden. Uiteindelijk hebben er van deze selectie 2517 kinderen meegedaan aan het Pinkeltje onderzoek, waarvan de ouders van 2050 kinderen niet alleen aan het onderzoeksdeel over groei hebben meegedaan maar ook aan het onderzoeksdeel over ontwikkeling. (**figuur 1**).





**Figuur 1. Overzicht van inclusie procedures voor de Pinkeltje studie.**

De ouders van deze kinderen hebben voor hun bezoek aan het consultatiebureau een algemene vragenlijst over antenatale, postnatale en sociaaldemografische kenmerken ingevuld. Daarnaast hebben ze de ASQ ingevuld. Verder hebben we gegevens van deze kinderen opgevraagd bij de regionale en academische ziekenhuizen ( $N=60$ ) waar de kinderen na hun geboorte waren opgenomen, en bij alle betrokken jeugdgezondheidszorg (JGZ) instellingen. Door de toevoeging van de veel te vroeg geboren kinderen vanuit de NICU's hebben uiteindelijk 46 JGZ instellingen in Nederland met één of meerdere kinderen meegedaan. Ook hebben we gegevens over de kinderen en hun moeders verzameld uit de geboorteregisters van de "Perinatale Registratie Nederland" (PRN). Tenslotte zijn de matig te vroeg geboren en op tijd geboren kinderen uit de drie noordelijke provincies (Groningen, Friesland en Drenthe) neuropsychologisch getest op de leeftijd van 7 jaar ( $N=378$ ).

*Psychometrische eigenschappen van de Nederlandse 48 maanden versie van de ASQ.* De "Ages and Stages Questionnaire" (ASQ) is een vragenlijst waarmee de voortgang van de ontwikkeling van kinderen vanaf 2 maanden tot 5 jaar kan worden vervolgd. Voor de verschillende leeftijden zijn er aparte versies. Deze vragenlijst is ontwikkeld in de USA tussen 1980 en 1990 en wordt ook wel een "ontwikkelings-screener" genoemd. De ASQ kan door ouders thuis worden ingevuld. De ASQ wordt zeer frequent gebruikt in de Amerikaanse preventieve jeugdgezondheidszorg om kinderen te identificeren die een verhoogd risico hebben op ontwikkelingsproblemen. We hebben de ASQ 48 maanden versie professioneel laten vertalen en vervolgens de psychometrische (test) eigenschappen van deze versie van de ASQ onderzocht, alvorens deze vragenlijst te gebruiken als uitkomstmaat in ons onderzoek (*hoofdstuk 2*).

In een panel van experts (professionals en ouders) vonden we geen problemen wat betreft inhoudsvaliditeit en culturele geschiktheid van de items. Cronbach alpha's als maat voor interne consistentie waren hoog voor de ASQ-totaal score en voldoende hoog voor alle domeinscores. De gemiddelde Nederlandse ASQ scores kwamen opmerkelijk overeen met de gemiddelde scores in andere landen, waarbij maar drie van de 15 paarsgewijze vergelijkingen van scores voor verschillende landen klinisch relevante verschillen lieten zien. De begripsvaliditeit van de Nederlandse vertaling van de ASQ was goed, overeenkomstig die van de Amerikaanse versie, blijkend uit het feit dat te vroeg geboren kinderen, jongens, kinderen uit laag inkomen gezinnen, en kinderen van laag opgeleide moeders vaker afwijkende ASQ

resultaten hadden. En tenslotte werd de goede predictieve (voorspellende) validiteit bevestigd door het feit dat de uitkomsten op de Nederlandse ASQ op de leeftijd van 4 jaar uitmuntend voorspelden welke kinderen op de leeftijd van 5 jaar speciaal onderwijs volgden, en goed voorspelde welke kinderen op de leeftijd van 5 jaar extra hulp nodig hadden op school (rugzakje).

De uitstekende psychometrische eigenschappen die we vonden voor de Nederlandse versie van de ASQ komen overeen met de bevindingen in meerdere andere validatie studies van een vertaalde versie van de ASQ, en ondersteunen daarmee de bruikbaarheid van de Nederlandse ASQ als ontwikkelings-screener. De ASQ kan een goedkope en makkelijk inzetbare aanvulling vormen bij de vroege opsporing (voegsignalering) van ontwikkelingsproblemen in de JGZ en in algemene kindergeneeskundige settings.

*Ontwikkeling van matig te vroeg geboren kinderen op de leeftijd van 4 jaar in vergelijking met veel te vroeg en op tijd geboren kinderen.*

Er is weinig bekend over de mate waarin matig te vroeg geboren kinderen problemen hebben op verschillende ontwikkelingsdomeinen op het moment dat zij voor het eerst naar school gaan. In tegenstelling daarmee, was het voor veel te vroeg geboren kinderen wel bekend dat 40% tot 60% problemen heeft met een lager IQ of op specifieke neuropsychologische domeinen (zoals geheugen) bij het naar school gaan, alsook op latere schoolleeftijd. In *hoofdstuk 3* laten we zien dat ontwikkelingsproblemen bij het naar school gaan van matig te vroeg geboren kinderen twee keer zo vaak voorkomen als bij op tijd geboren kinderen, en ongeveer half zo vaak als bij veel te vroeg geboren kinderen. Matig te vroeg geboren kinderen hadden vaker problemen met fijne motoriek, communicatie en persoonlijk sociaal functioneren (functioneren in een groep). Matig te vroeg geboren kinderen hadden niet vaker problemen dan op tijd geboren kinderen met grove motoriek of probleem oplossen, wat bij veel te vroeg geboren kinderen wel het geval was. Concluderend hadden matig te vroeg geboren kinderen op meerdere domeinen vaker problemen, wat zich ook vertaalde in meer afwijkende ASQ-totaal scores vergeleken met op tijd geboren kinderen.

Deze resultaten hebben twee implicaties. Ten eerste dat in absolute aantallen (omdat de groep zoveel groter is) er minstens twee keer zoveel matig te vroeg geboren kinderen als veel te vroeg geboren kinderen met ontwikkelingsproblemen zijn op de leeftijd van 4 jaar in Nederland. Ten tweede, dat matig te vroeg geboren kinderen meer aandacht verdienen qua follow-up dan dat zij nu gewoonlijk krijgen.

Deze uitkomsten resulteerden vervolgens ook in de vraag of risico op ontwikkelingsproblemen lineair toeneemt met afnemende zwangerschapsduur, of dat er een soort drempelwaarde bestaat bij een bepaalde zwangerschapsduur. In *hoofdstuk 4* tonen we aan dat het risico op ontwikkelingsproblemen exponentieel toeneemt met afnemende zwangerschapsduur tussen 25 en 36 weken. Ontwikkelingsproblemen betroffen hierbij de ASQ-totaal score en scores op alle onderliggende ASQ domeinen. Deze resultaten veranderden niet na correctie voor meerdere confounders. Dit impliceert dat er geen “veilige” grens is wat betreft zwangerschapsduur, waarboven vroeggeboorte niet kan leiden tot ontwikkelingsproblemen, en daarnaast dat extreme vroeggeboorte op de grens van de levensvatbaarheid bij uitstek de grootste kans op gevolgen zal hebben qua ontwikkeling.

#### *Samenhang met antenatale factoren.*

Eerder onderzoek heeft aangetoond dat meerdere pre-existente factoren van de moeder en meerdere zwangerschapsgerelateerde factoren het risico op matige vroeggeboorte, neonatale mortaliteit en vroege neonatale complicaties na de geboorte verhogen. Deze factoren betreffen onder meer leeftijd van de moeder, hypertensie (hoge bloeddruk), bloedverlies voor de geboorte, obesitas, (zwangerschaps)diabetes van de moeder, mannelijk geslacht van het kind, intra-uteriene groeiachterstand (IUGR), meerlingzwangerschap, lagere zwangerschapsduur (binnen de range van matige vroeggeboorte), ontsteking van de vruchtvliezen (chorioamnionitis), niet toegediend zijn van steroïden voor de geboorte, en (spoed)keizersnede. Voor vroege prematuren was al bekend dat meerdere van deze factoren eveneens geassocieerd waren met ontwikkelingsproblemen later. Het was echter niet bekend of we deze kennis konden extrapoleren naar matig te vroeg geboren kinderen, omdat matig te vroeg geboren kinderen minder te vroeg geboren worden, en om andere redenen te vroeg geboren worden dan veel te vroeg geboren kinderen.

We vonden een samenhang tussen meerdere kenmerken van het kind en obesitas van de moeder en ontwikkelingsrisico voor matig te vroeg geboren kinderen (*hoofdstuk 5*). Verder was geen enkele andere maternale zwangerschapsgerelateerde of bevallings-gerelateerde factor in ons onderzoek geassocieerd met ontwikkelingsproblemen later. De drie kind-factoren die bleken samen te hangen met het risico op ontwikkelingsproblemen waren dysmaturiteit (Small for Gestational Age,

SGA), mannelijk geslacht, en het zijn van een deel van een meerling. Deze drie kind-factoren hangen ook bij veel te vroeg geboren kinderen en bij op tijd geboren kinderen samen met ontwikkelingsproblemen, en zijn daarmee niet uniek voor deze groep.

De eerste kind-factor die samenhang met ontwikkelingsrisico was SGA. Chronische tekorten in zuurstof en voedingsstoffen tijdens de foetale periode die leiden tot SGA kunnen mogelijk de groei en opbouw van het brein blijvend beïnvloeden, en daardoor ook leiden tot ontwikkelingsproblemen. De tweede kind-factor die samenhang met ontwikkelingsrisico was een mannelijk geslacht, wat waarschijnlijk wordt veroorzaakt door zowel een hoger biologisch risico, als door een verhoogd risico op postnatale complicaties, net zoals bij veel te vroeg geboren kinderen. De derde kind-factor die samenhang met ontwikkelingsrisico was het deel zijn van een meerling. Onze studie weerlegt daarmee de hypothese dat het verhoogd ontwikkelingsrisico van meerlingen volledig wordt verklaard door vroeggeboorte en intra-uteriene groei restrictie (IUGR). De laatste antenatale factor die samenhang met ontwikkelingsrisico was obesitas van de moeder tijdens de zwangerschap. Onderliggende mechanismen die het effect van obesitas van de moeder op de ontwikkeling van het kind verklaren zijn nog niet geheel duidelijk. Deze mechanismen zouden gerelateerd kunnen zijn aan een residu van omgevingsfactoren ondanks het controleren voor sociaaleconomische status en leefstijl factoren, genetisch of metabool bepaald kunnen zijn, of gerelateerd kunnen zijn aan een chronische “low grade” infectie van de moederkoek.

Samenvattend impliceren onze resultaten dat “een paar weken te vroeg” geboren worden met name voor jongetjes, meerlingen, groeivertraagde kinderen, en kinderen van obese moeders samenhangt met een verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen.

#### *Associaties met postnatale factoren*

Matig te vroeg geboren kinderen hebben een relatief hoge incidentie van niet ernstige, veel voorkomende neonatale problemen zoals zuurstoftekort tijdens de geboorte, respiratoire en/of circulatoire insufficiëntie (problemen met de bloeddruk of ademhaling), sepsis (infectie in het bloed), hypoglycemie (lage glucosewaarde in het bloed), hyperbilirubinemie (geelzien), apneu (stoppen met ademen), ondertemperatuur en voedingsproblemen. Slechts een beperkt aantal van deze problemen zijn ernstig genoeg om te resulteren in opname op een NICU. Van geen



enkele van deze postnatale problemen wisten we of ze samenhangen met latere ontwikkelingsproblemen van matig te vroeg geboren kinderen. In *hoofdstuk 6* rapporteren we dat van een groot aantal postnatale problemen alleen hypoglycemie (gedefinieerd als minstens één gedocumenteerde glucose waarde onder de 1,7 mmol/l) samenhang met een verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen op de leeftijd van 4 jaar voor matig te vroeg geboren kinderen. Wat betreft hypoglycemie vonden we bovendien een dosis-response effect tussen laagste gemeten glucose waarde en kans op ontwikkelingsproblemen, met een sterker verband bij waarden onder de 1,7 mmol/l. We vonden voor geen enkele ander veel voorkomend neonataal probleem (respiratoire of circulatoire insufficiëntie, asfyxie, geelzien, sepsis, lage Apgar score, apneu, behandeling met coffeine) een verband met ontwikkelingsproblemen op de leeftijd van 4 jaar, en ook niet voor opname op de NICU, bij matig te vroeg geboren kinderen. Dit ontbreken van andere factoren die samenhangen met ontwikkelingsproblemen later contrasteert met de bevindingen hierover bij veel te vroeg geboren kinderen.

Het feit dat alleen hypoglycemie samenhang met ontwikkelingsproblemen weerlegt de algemene veronderstelling dat vooral de matig te vroeg geboren kinderen die zo ziek zijn dat opname op een NICU nodig was, degenen zullen zijn met problemen later. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor zorg en preventie voor deze groep in de toekomst. Bevestiging in prospectief onderzoek is daarom gewenst.

#### *Ontwikkeling op de leeftijd van 7 jaar.*

We vonden dat matig te vroeg geboren kinderen meer ontwikkelingsproblemen hadden op de leeftijd van 4 jaar, maar we wilden vervolgens ook weten of deze problemen bleven bestaan op latere school leeftijd (7 jaar). In *hoofdstuk 7* beschrijven we dat matig te vroeg geboren kinderen slechter scoren dan op tijd geboren kinderen op testen van algemene intelligentie, visuospatieel redeneren, aandacht, en executieve functies, maar niet op testen van verbale intelligentie, verbaal geheugen, en (visuo)motorische vaardigheden. Executieve functies omvatten hogere controle functies van de hersenen zoals plannen, bijsturen, prioriteren, en gedrag en acties aanpassen aan een situatie. Visuospatieel redeneren omvat het mentaal manipuleren van visueel-ruimtelijke informatie, een voorbeeld hiervan is het reconstrueren van een blokpatroon of het leggen van een puzzel. De verschillen waren het grootst voor visuospatieel redeneren (tot een derde standaard deviatie) en executieve functies.

Matig te vroeg geboren kinderen hadden ook vaker klinisch relevante lage scores (< P10) op onderdelen van intelligentie, visuospatieel redeneren en executieve functies. Gemeten aan specifieke normen voor jongens en meisjes, bleken matig te vroeg geboren jongens alleen slechter te scoren op visuospatieel redeneren ten opzichte van op tijd geboren jongens, terwijl matig te vroeg geboren meisjes slechter scoorden op visuospatieel redeneren, intelligentie, onderdelen van aandacht en executieve functies ten opzichte van op tijd geboren meisjes. Ondanks de grotere verschillen tussen matig te vroeg en op tijd geboren meisjes, scoorden matig-vroeggeboren meisjes niet slechter dan matig-vroeggeboren jongens op de leeftijd van 7 jaar. Dit komt doordat op tijd geboren jongens gemiddeld een tragere ontwikkeling hebben dan op tijd geboren meisjes. Het kan worden geïnterpreteerd als dat matig te vroeg geboren meisjes een deel van hun 'geslachtsvoordeel' verliezen.

Onze resultaten wat betreft meer neuropsychologische problemen bij matig te vroeg geboren kinderen op de leeftijd van 7 jaar komen overeen met die van meerdere recente studies die allemaal een verhoogd percentage school problemen en/of van noodzaak van extra begeleiding op school (rugzakje) hebben gevonden voor matig te vroeg geboren kinderen, en leveren meer inzicht in de ontwikkelingsdomeinen die hierbij betrokken zijn. Onze resultaten op de leeftijd van 7 jaar bevestigen ook dat problemen op de leeftijd van 4 jaar inderdaad kunnen blijven bestaan na de kleuterklassen, en suggereren daarmee dat vroegtijdige interventie nuttig zou kunnen zijn, vooral indien die aangrijpt op visuospatieel redeneren, aandacht en executieve functies.

### *Implicaties.*

Onze onderzoeksresultaten leiden tot drie belangrijke implicaties (gevolgtrekkingen) voor de zorg van matig te vroeg geboren kinderen: het verhogen van het bewustzijn bij professionals en ouders over de mogelijke gevolgen voor de ontwikkeling van matige vroeggeboorte, het versterken van de preventie van matige vroeggeboorte (inclusief terugdringen van het aantal meerlingen), en het verbeteren van de ontwikkelingsmonitoring van matig te vroeg geboren kinderen.

Ten eerste, en meest belangrijk, weerleggen onze resultaten de aanname dat "een paar weekjes te vroeg" of "bijna op tijd geboren" geen gevolgen voor de ontwikkeling heeft. Gynaecologen, ouders en kinderartsen zouden daarom vaker de lange termijn complicaties van het opwekken van vroeggeboorte af moeten wegen

tegen de korte termijn voordelen, omdat er geen “veilige” grens is qua zwangerschapsduur waarboven vroeggeboorte geen ontwikkelingsrisico zal opleveren.

Ten tweede zou de preventie van (matige) vroeggeboorte moeten worden versterkt door het bevorderen van gezond gedrag bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Dit impliceert een afname van ongezond gedrag (ongezond eetgedrag, onvoldoende fit zijn, roken, aanhoudende stress vlak voor en tijdens zwangerschap) en het bevorderen van het krijgen van kinderen op jongere leeftijd. Een afname van het aantal kinderen met IUGR zal zowel leiden tot een afname van het aantal kinderen dat matig te vroeg geboren wordt, alsook tot een afname van het aantal kinderen binnen deze matig te vroeg geboren groep met ontwikkelingsproblemen later. Een afname van het aantal meerlingen bij onvruchtbaarheidsbehandelingen vormt een volgende uitdaging, maar zou een afname van het aantal matig (en veel) te vroeg geboren kinderen kunnen opleveren, met daarnaast eveneens een afname van het aantal kinderen binnen de matig te vroeg geboren groep met ontwikkelingsproblemen later. Preventie impliceert ook een reductie (afname) van het aantal vroeggeboortes op medische gronden, voor zover mogelijk, waarbij het vinden van een goede balans tussen korte termijn en lange termijn voordelen voor zowel moeder als kind altijd lastig zal blijven.

Ten derde impliceren onze resultaten dat matig te vroeg geboren kinderen meer aandacht verdienen dan dat ze tot nu toe kregen in nazorg. Geprotocolleerde ontwikkelings-monitoring op het consultatiebureau (of in een gecombineerd nazorgbureau van de JGZ en kindergeneeskunde) zou aanvullende ontwikkelings-screening kunnen inhouden, mogelijk door het invoeren van de ASQ. Vroege herkenning van matig te vroeg geboren kinderen met het hoogste risico, gebaseerd op antenatale, postnatale en sociaal-demografische factoren, zou daarbij nuttig kunnen zijn. Meer aandacht voor deze groep zou tot vroegere opsporing van matig te vroeg geboren kinderen met daadwerkelijke problemen kunnen leiden, gevolgd door vroege interventie.

### *Toekomstperspectieven*

Toekomstperspectieven behelzen nieuw klinisch onderzoek, vroege opsporing van ontwikkelingsproblemen, vroege interventie na ontslag, het onderzoeken van de haalbaarheid van het inzetten van de ASQ op het consultatiebureau, en het

ontwikkelen van een nieuwe visie op de meest effectieve nazorg voor te vroeg geboren kinderen.

Ten eerste zullen de verbanden die wij vonden in ons cohortonderzoek moeten worden bevestigd in groot prospectief, gecombineerd obstetrisch en kindergeneeskundig, onderzoek met een lange follow-up (tot in de schoolleeftijd).

Ten tweede is er meer inzicht nodig in het effect van vroege interventies in de zuigelingen en kleuterleeftijd. Nu focussen we vooral op het voorkomen van vroeggeboorte en van korte termijn complicaties daarvan voor ontslag naar huis. Op dit moment stoppen we relatief weinig energie (en geld) in interventiestrategieën in de thuissituatie na ontslag, die in potentie net zo belangrijk zouden kunnen zijn voor zowel ouders als voor hun kinderen.

Ten derde is onderzoek nodig naar het introduceren van de ASQ als aanvullend instrument om ontwikkeling te monitoren van te vroeg geboren kinderen in zowel de JGZ als de kindergeneeskunde. Dit onderzoek zou gericht moeten zijn de haalbaarheid, uitvoerbaarheid, effectiviteit en betrouwbaarheid van de ASQ als standaard ontwikkelings-screenings instrument bij hoog risico kinderen. De mogelijkheid om één of meerdere versies van de ASQ als aanvullend instrument naast het Van Wiechen Schema door jeugdarts en/of kinderarts in te zetten, zou de kansen op vroege opsporing gevolgd door vroege verwijzing in de voor behandeling gevoelige periode kunnen verhogen.

Tenslotte kunnen onze resultaten een aanzet vormen om ons hele nazorg systeem voor te vroeg geboren kinderen te herijken. Tot nu toe zijn alleen veel te vroeg geboren kinderen op een geprotocolleerde manier vervolgd, omdat hun ontwikkelingsrisico bekend was, ze een goed omschreven, relatief kleine en gemakkelijk bereikbare groep vormen van kinderen die worden geboren in academische settings. Misschien zouden we moeten nadenken over een meer algemene follow-up van te vroeg geboren kinderen, waar we ook nog nazorg en follow-up voor evaluatie van ons eigen handelen voor een grotere groep prematuren op een meer kosteneffectieve manier weten te combineren. Dit vereist betere samenwerking tussen verloskundigen, gynaecologen, neonatologen, algemene kinderartsen, en jeugdartsen, in afstemming met ziektekostenverzekeraars. Dit kan haalbaar zijn, maar houdt wel in dat aandacht en beschikbare budgetten anders moeten worden gericht, en dat er een gestructureerde samenwerking dient te komen tussen alle partijen.

Aangezien geschat wordt dat wereldwijd 11% van alle kinderen matig of veel te vroeg geboren wordt, zouden we verder onderzoek met een weldoordachte onderzoeksagenda (met duidelijke prioritering) over optimale behandeling vóór en na vroeggeboorte moeten toejuichen. De recent uitgebrachte “call for action” (Europese “white paper”) over preventie van vroeggeboorte en van de gevolgen van vroeggeboorte, sluit hier uitstekend bij aan.