

Deltaplan Verloskunde en Neonatologie van de wetenschappelijke Denktank

Over wetenschappelijk onderzoek naar
de oorzaken, preventie en behandeling van
ziekten en sterfte voor, tijdens en na de geboorte

4 oktober 2018

Voorzitter:

Prof. Dr. Manon Benders, neonatoloog, UMC Utrecht

Leden van de Denktank:

Dr. Willem P. de Boode, neonatoloog, Radboud UMC

Dr. Marjon A. de Boer, gynaecoloog, Amsterdam UMC

Dr. Alex J. Eggink, perinatoloog, Erasmus MC

Dr. Sanne J. Gordijn, gynaecoloog, UMC Groningen

Dr. Elisabeth M.W. Kooi, neonatoloog, UMC Groningen

Dr. Hendrik J. Niemarkt, neonatoloog, Maxima MC

Dr. Wes Onland, neonatoloog, Amsterdam UMC

Dr. Martijn A. Oudijk, perinatoloog, Amsterdam UMC

Dr. Rebekka C. Painter, gynaecoloog, Amsterdam UMC

Dr. Bas B. van Rijn, perinatoloog, UMC Utrecht

Dr. Sinno Simons, neonatoloog, Erasmus MC

Inleiding

Fonds Gezond Geboren

Fonds Gezond Geboren (FGG) is in april 2014 opgericht als nationaal gezondheidsfonds voor de verloskunde en de neonatologie om meer onderzoek mogelijk te maken naar de oorzaken, preventie en behandeling van aandoeningen die een gezonde start in het leven belemmeren.

Missie, Visie en ambitie






FGG wil de gezondheid van moeder en kind bevorderen door het terugdringen van aandoeningen, ziekte en sterfte vóór, tijdens en kort na de geboorte.

FGG wil basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek financieel mogelijk maken, vanuit een gemeenschappelijke en gedragen onderzoeksagenda, die er op gericht is om meer kinderen gezond geboren te laten worden en de langetermijntoekomst bij problemen rondom de geboorte te verbeteren.

FGG heeft de ambitie om zowel sterfte als ziekte van de allerkleinsten in 2030 met 30% terug te dringen waarbij de focus vooralsnog wordt gelegd op het grootste probleem binnen de verloskunde en neonatologie: te vroeg en te licht geboren baby's.

Huidige situatie

Iedere dag worden in Nederland circa 45 jonge ouders geconfronteerd met een niet gezonde baby door o.a. vroeggeboorte, een te laag geboortegewicht, een aangeboren afwijking of een combinatie van problemen.

Per dag		Baby's
Aantal geboorten		500
Te vroeg geboren*		32
Te laag geboortegewicht		19
Aangeboren afwijkingen		14
Neonatale Intensive Care		10,5
Sterfte (22wk-1wk pp)	ca. 1150 per jaar	3,2
PRN data 2016 (*22-36 wk)		

ZonMw is de semi-overheidsinstelling die medisch-wetenschappelijk onderzoek subsidieert. Voor de geboortezorg is er het programma Zwangerschap en Geboorte [jan 2017) waarbinnen gefocust wordt op gezondheidsbevordering, pre- en neonatale screening en diagnostiek, zorginterventie in de geboortezorgketen en organisatie van de (integrale) geboortezorg, volgens de opgestelde onderzoeksagenda. Voor het noodzakelijke en onmisbare fundamenteel (of basaal-wetenschappelijk) onderzoek dat erop gericht is de mechanismen te ontrafelen en te begrijpen die leiden tot ziekten en complicaties, en voor translationeel onderzoek dat de schakel is tussen fundamenteel onderzoek en klinisch onderzoek dat zich op patiënten richt, is géén subsidie beschikbaar vanuit ZonMw.

Ziektekostenverzekeraars ondersteunen en initiëren (onderzoek)projecten die gericht zijn op korte termijnkostenbesparing in de zorg (het Innovatiefonds Zorgverzekeraars).

Om een brede aanpak van het grote probleem van vroeggeboorte en groeivertraging en de gevolgen daarvan, mogelijk te maken en de bestaande kennislacunes op te vullen is fundamenteel en klinisch (translationeel) wetenschappelijk onderzoek onontbeerlijk. Helaas zijn daar onvoldoende financiële middelen voor beschikbaar. FGG richt zich daarom met name op deze vormen van onderzoek. ZonMw, de grootste subsidiegever voor medisch wetenschappelijk onderzoek in Nederland, verwijst daarvoor ook naar FGG. In het eerste jaar (2015) heeft FGG reeds 8 projecten gefinancierd. Eind 2018 zijn de resultaten van de laatste projecten bekend. In 2016 zijn 9 projecten in de etalage gezet. Daarvan zijn er 4 met hulp van FGG gestart. Uit via door FGG gesubsidieerd onderzoek is onder andere duidelijk geworden dat verandering in de afweerreactie van de zwangere een rol speelt bij het ontstaan van het placentasyndroom, Dit is een belangrijk aanknopingspunt voor de ontwikkeling van mogelijke nieuwe behandelingen. Verder is ontdekt dat op basis van een verschil in genetische programmering een onderscheid te maken is tussen de placenta van kinderen met een ernstige groeivertraging en die van gezonde baby's. De verwachting is dat met deze techniek het effect van behandeling op de groei en ontwikkeling van de placenta beter kan worden gemeten. 'Therapie voor de placenta' komt daarmee een stuk dichterbij. Meer voorbeelden van nieuwe kennis die ontwikkeld kon worden met behulp van FGG subsidie zijn te vinden in de nieuwsbrieven van FGG die te vinden zijn op de website van FGG <https://fondsgezondgeboren.nl/nieuwsbrief/>

Taakstelling

De "marketing" van FGG werkt aan vergroting van naamsbekendheid en fundraising. Voor de aanpak van de "wetenschap" is Prof. Manon Benders, hoogleraar Neonatologie van het UMCU bereid gevonden leiding te geven aan de FGG "Denktank" bestaande uit perinatologen (gynaecologen gespecialiseerd in de behandeling van vrouwen waarbij de zwangerschap met problemen verloopt) en neonatologen met ervaring in fundamenteel en klinisch wetenschappelijk onderzoek. Deze denktank heeft een "Deltaplan" opgesteld waarin een internationaal afgestemde wetenschappelijke agenda is opgenomen en het toekomstperspectief staat beschreven van waar het FGG onderzoek naar moet leiden. De denktank kreeg hierbij advies van Prof. Dr. Guid Oei, perinatoloog in het Maxima Medisch Centrum te Veldhoven en hoogleraar bij de technische Universiteit Eindhoven.

Wetenschappelijke agenda

Met 6 neonatologen en 6 perinatologen uit diverse academische centra werd gewerkt aan dit "Deltaplan". Dit gemeenschappelijk opgestelde deltaplan zal voor de komende jaren sturing geven aan de wetenschappelijke agenda van FGG en zal kunnen rekenen op een breed draagvlak bij de leden van de wetenschappelijke verenigingen/beroepsorganisaties van gynaecologen en neonatologen en verloskundigen (NVOG, NVK: sectie neonatologie en KNOV).

Internationaal werken vergelijkbare fondsen aan het vergroten van wetenschappelijke kennis zodat meer baby's gezond geboren kunnen worden. Zo is in de Verenigde Staten 'March of Dimes' al 80 jaar actief. *'March of Dimes leads the fight for the health of all moms and babies. We believe that every baby deserves the best possible start. We support lifesaving research'* (<https://www.marchofdimes.org>). FGG werkt samen met March of

Dimes aan de verwezenlijking van 'livesaving research'. De wetenschappelijke agenda van FGG is daarom ook mede gericht op internationale samenwerking. Hiertoe is naast prioritering van kansrijke projecten (korte en midden-lange termijn) ook de "stip aan de horizon" op lange termijn van belang. Hierbij wordt door experts gedacht aan technische placentaondersteuning (extra-uteriene oxygenatie) en/of een kunstbaarmoeder.

Met dit Deltaplan geeft FGG een duidelijke en herkenbare richting aan het onderzoek waarvoor FGG zich wil inzetten zodat meer kinderen een gezonde start in het leven kunnen hebben.

namens het FGG bestuur:

Niek Exalto, voorzitter
Harry Visser, bestuurslid
Esteriek de Miranda, bestuurslid

namens de FGG Denktank

Manon Benders

Probleem definiëring

Iedere dag worden in Nederland 45 ouders geconfronteerd met een niet gezond geboren baby door o.a. vroeggeboorte, een te laag geboortegewicht, een aangeboren afwijking of een combinatie van problemen. Jaarlijks overlijden circa 1150 baby's voor, tijdens of kort na de geboorte. Dat zijn 3 baby's per dag (cijfers 2016 aangeleverd door PERINED)

Een belangrijke oorzaak is een niet goed aangelegde en niet goed functionerende placenta. Voor tijdige opsporing en behandeling daarvan is meer kennis over de ontstaanswijze nodig. Er spelen naast de placentaproblematiek nog andere factoren een rol die een moeilijke start of sterfte veroorzaken.

Bij behandeling na een vroeggeboorte in de couveuse, al dan niet op de Neonatale Intensive Care Unit (NICU), zijn long- en/of hersenschade de grootste bedreigingen met risico op handicaps en sterfte.

Gynaecologen, verloskundigen en neonatologen willen daar met elkaar, met behulp van wetenschappelijk onderzoek, iets aan doen. Eén of twee weken langere zwangerschapsduur en één à twee ons zwaarder bij de geboorte geeft al een veel betere prognose. Verbetering van de behandeling na de geboorte is essentieel en vereist ook veel medisch- en technisch wetenschappelijk onderzoek. De door FGG ingestelde Denktank heeft zich gebogen over de aard en inrichting van de wetenschappelijke agenda om de gestelde doelen te kunnen bereiken.

Werkwijze en conclusies van de denktank

Al tijdens de eerste bijeenkomst werd het hoofdthema *te vroeg – te klein* vastgesteld. Vroeggeboorte en groeivertraging betreffen immers de grootste problemen in de verloskunde en neonatologie, zowel qua aantallen als qua impact op het leven van de kinderen die het treft en van hun ouders.

Na deze bijeenkomst werd in kleine teams geïnventariseerd welke kennisvelden er zijn binnen de volgende thema's

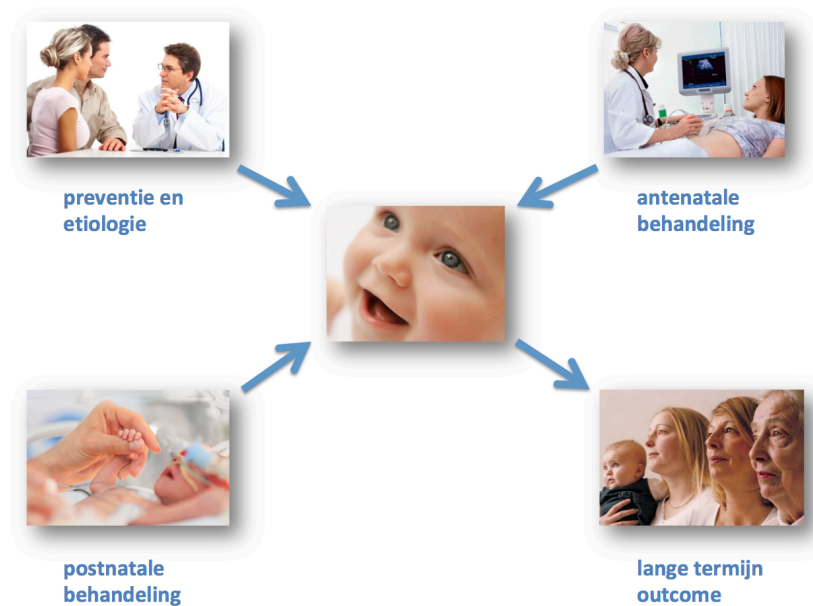
1. Etiologie (oorzaak) en preventie.
2. Behandeling prenataal (voor de geboorte)
3. Behandeling postnataal (na de geboorte)
4. Uitkomst op de lange termijn

Daarbij werd gebruik gemaakt van de reeds bestaande Research Agenda 2016 van het Neonatologie Netwerk en de NVOG kennisagenda 2017-2020. Daarin werd specifiek gekeken naar basaal en translationeel onderzoek¹ omdat voor implementatie, zorgvernieuwing, en integrale geboortezorg andere financieringsbronnen zijn.

Tijdens de eerste inventarisatie werd nog eens benadrukt dat ook preconceptiezorg en preventie (aanpassen van geneesmiddelen, overgewicht, voeding, lifestyle, alcoholgebruik en roken) essentieel zijn voor een goede start met niet alleen minder kans op vroeggeboorte en groeirestrictie maar ook minder kans op ziekten in de eerste levensjaren en minder kans op hart- en vaatziekten en diabetes op oudere leeftijd

¹ Fundamenteel (of basaal-wetenschappelijk) onderzoek is erop gericht de mechanismen te ontrafelen en te begrijpen die leiden tot ziekten en complicaties. Translationeel onderzoek is de schakel tussen fundamenteel onderzoek en klinisch onderzoek dat zich op patiënten richt.

(gezond ouder worden begint in de baarmoeder). Deze effecten, een gevolg van verkeerde programmering van genen in de eerste weken van de zwangerschap, zijn ook terug te vinden in de volgende generatie. Daarom wordt in dit verband gesproken over de *levensloop geneeskunde*. Omdat daarover nog veel niet bekend is kan onderzoek ook op dat gebied nog veel bijdragen aan de ambitie van FGG.



Plan van Aanpak

Tijdens de brainstormsessie naar aanleiding van de inventarisatie werd nog eens bevestigd dat er sprake moet zijn van een gezamenlijke aanpak bij het onderzoeken van de oorzaken en gevolgen van de moeilijke start. Perinatologen en neonatologen voelen dat als een gemeenschappelijke verantwoordelijkheid.

De vier belangrijkste aandachtgebieden voor onderzoeksprojecten (korte en midden-lange termijn) richten zich op het terugdringen van vroeggeboorte, groeirestrictie en de daarbij behorende complicaties:

- 1. Etiologie (oorzaken) van placenta problemen/placentaire problemen en preventie**
 - Genetisch, immunologisch en vasculair onderzoek
 - Preconceptie zorg, microbiologisch onderzoek
 - Detectie van zuurstofgebrek tijdens zwangerschap en bevalling
- 2. Antenataal (vóór de geboorte) bij dreigend te klein en/of te vroeg geboren te worden:**
 - Predictie van groeirestrictie en vroeggeboorte (markers in serum, echoscopie, electrohysterografie)
 - Behandeling (vasodilatatie, antihypertensiva, weeën remming, antibiotica, long en neuroprotectie bij dreigende vroeggeboorte)
 - Verbetering timing en planning van behandeling
- 3. Postnataal na te klein en/of te vroeg geboren te zijn**
 - Etiologie van stoornissen in longrijping en hersenschade, zoals genetisch, immunologisch en vasculair onderzoek
 - Terugdringen van complicaties na vroeggeboorte.
- 4. Lange termijn uitkomsten na te klein en/of te vroeg geboren te zijn**

- Verbetering van therapieën ten behoeve lange termijn uitkomsten, zoals verbetering van perfusie (doorbloeding) en oxygenatie, (zuurstofvoorziening) optimaliseren van voeding, antibiotica/probiotica beleid, en reduceren van pijn en stress bij baby en ouders.

De onderzoeksagenda betreft het continuüm van zorg en beperkt zich dus niet tot één vakgebied. Om de problemen op te lossen zal over de scheidslijnen van de vakgebieden heen gedacht moeten worden. Aan de leden van de denktank is gevraagd mee te denken over de kaders voor de prioriteitstelling van onderzoek dat in aanmerking kan komen voor FGG subsidie (het meest veelbelovend met betrekking tot de ambitie van FGG) waarna de Wetenschappelijke Raad de aanvragen zal toetsen aan de eerder opgestelde wetenschappelijke criteria.

Onderzoeksagenda

1. Bio-banking

Er vinden in Nederland unieke verloskundige en neonatale consortiumstudies plaats. Binnen de begroting van ZonMw is geen ruimte voor opslag van materiaal zoals placentavaatbed biopten, placentaweefsel, endotheel cellen van navelstrengvenen, moederlijk- en navelstrengbloed en materiaal voor bacteriologisch onderzoek (microbioom), en restmateriaal van de pasgeborene (faeces, sputum, bloed en uitademingslucht). Daarmee kan in een latere fase de genetisch en/of microbiotische achtergrond worden gekoppeld aan goed gedocumenteerde klinische gegevens en uitkomstmaten. De kosten van afname en opslag en beheer daarvan worden geschat op ca € 100.000 per jaar. Een Randomised Controlled Trial (RCT)² is in combinatie met biobanking een ideaal model om in de placebogroep de fysiologie (normale, gezonde werking/ functie) te bestuderen en het effect van interventie in de behandelgroep.

2. Innovatie van diagnostiek en screening

Het ontwikkelen van nieuwe en meer gerichte diagnostische- en screeningsmogelijkheden met bijvoorbeeld nieuwe echoscopische-, elektrofysiologische, radiologische-, genetische-, immunologische- of bacteriologische technieken gaat meestal in het kader van een drie- tot vierjarig promotietraject dat doorgaans wordt begroot op ca € 350.000 (= 100.000 per jaar) Met deze ontwikkelingen kan met behulp van computerprogramma's een variëteit van diagnoses of risicofactoren beter voorspeld worden, ook voor de pasgeborene (personalized medicine met behulp van 'artificial intelligence').

3. Innovatie in de couveuse

Het is nog niet goed mogelijk structureel bij de kwetsbare groep van prematuur geboren kinderen continue informatie te verkrijgen over de hoeveelheid bloed en zuurstof die specifiek de longen, hersenen, nieren of darmen instroomt. Vroege detectie van een

² RCT (Engels voor Randomised Controlled Trial): Een gerandomiseerd onderzoek met controlegroep is een type wetenschappelijk onderzoek, vooral in de geneeskunde, waarbij getracht wordt de vraag te beantwoorden of een bepaalde behandeling ('interventie') werkzaam of zinvol is. Hiervoor wordt, na toestemming van de patient, de te testen behandeling uitgevoerd bij een interventiegroep en vergeleken met een controlegroep waarbij het lot bepaalt of de interventie wel of niet wordt uitgevoerd.

tekort of teveel aan zuurstof in de organen, is bepalend bij het voorkomen van schade. Functionele echocardiografie, 'near-infrared spectroscopy', niet invasieve 'cardiac output monitoring', perfusie index, electromyografische diafragma metingen, 'volatile organic compounds' (VOCs) in ontlasting/lucht en 'resting state' functionele MRI zijn voorbeelden van nieuwe technieken waarvan nog moet worden onderzocht of die kunnen helpen bij vroegere detectie van respiratoir (ademhaling) en hemodynamisch (bloedstroom) falen en kunnen helpen bij de behandeling daarvan. Deze innovaties zijn niet alleen gericht op het terugdringen van complicaties na vroeggeboorte, maar ook op een potentieel betere lange termijn prognose. Ook deze onderzoeken kunnen als promotietrajecten per project worden begroot op ca € 350.000 (= 100.000 per jaar).

4. Innovatie in placentaondersteuning en vervanging

Er vindt al veelbelovend dierexperimenteel onderzoek plaats op het gebied van technische placentaondersteuning (extra-uteriene oxygenatie [zuurstofvoorziening buiten de baarmoeder]) en de kunstmatige baarmoeder. In theorie kan de zorg voor het te klein en/of extreem te vroeg geboren kind daarmee substantieel worden verbeterd. Daarvoor is niet alleen nodig dat meer onderzoek wordt gedaan naar de werking van de placenta maar ook technisch innovatief onderzoek voor de ontwikkeling van bij voorbeeld *Smart sensor technology* en *Big Data*. Nederland is bij uitstek een land waarin medische- en technische faculteiten, samen met medisch technische industrie op dit gebied goed kunnen samenwerken, ook in de vorm van promotietrajecten ad € 350.000 (= 100.000 per jaar) Inmiddels is er een Europees consortium opgericht (universitaire centra Heidelberg, Madrid, Antwerpen, Karolynska, Rotterdam en Eindhoven) voor de ontwikkeling van de kunstmatige baarmoeder voor de extreem prematuren (24-26 weken). Het FGG wil hier graag aan kunnen bijdragen.

Begroting

Met een budget vanaf 2 miljoen euro per jaar kan een toekomstbestendig meerjarenplan professioneel uitgevoerd worden zodat de stip op de horizon geen stip meer is maar realiteit wordt en substantieel minder kinderen sterven of geconfronteerd worden met levenslange gevolgen van problemen tijdens de zwangerschap of van een slechte start na de geboorte..

Tot Slot

Voor de uitvoering van deze plannen is externe, publiek en private financiering onontbeerlijk. Dit deltaplan laat zien dat de beroepsgroepen de handen ineen slaan en voorstellen voor wetenschappelijk onderzoek in onderlinge en internationale afstemming kunnen uitvoeren. Deze plannen zijn afgestemd op de ambitie van FGG om ziekte en sterfte in 2030 met 30% te kunnen reduceren.