

Intrauterin veksthemming

Cathrine Ebbing

Ganesh Acharya

Vasilis Sitras

Anne Helbig

Henrik Husby

Anbefalinger

- Ultralyd måling av fosterets hode, abdomen og femurlengde bør brukes for å estimere fostervekt og bedømme vekst der det foreligger identifiserte risikofaktorer for eller mistanke om veksthemming (sterk anbefaling). Dopplerundersøkelse av umbilikalarterien bør benyttes for å diagnostisere placentasvikt som årsak til intrauterin veksthemming og som veiledning av klinisk håndtering (sterk anbefaling)
- Det bør gjøres en helhetsvurdering der mors tilstand, fosterets alder, vekt og vekst, fostervannsmengde, CTG med korttidsvariabilitet (STV) og dopplerevaluering inngår (sterk anbefaling)
- Forløsning bør vurderes ved opphørt (34 uker) eller reversert (32 uker) endediastolisk blodstrøm i arteria umbilicalis (ARED) (sterk anbefaling)
- Gi kortikosteroider *betametasolone* (Celeston Chronodose[®]) til mor der forløsning planlegges ≤ uke 33+6 (sterk anbefaling)
- Gi magnesium sulfat ved preterm fødsel ≤ uke 31+6? (forslag)
- Gi profylaktisk behandling med lavdose *acetylsalisylsyre* fra tidlig i svangerskapet fra 12. svangerskapsuke der det foreligger moderat til høy risiko for preeklampsi (anbefaling)

Litteratursøk Pyramidesøk, UpToDate, The Cochrane Library, National guideline clearinghouse, Clinical guidelines (amerikanske), Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (britiske retningslinjer), Clinical guidelines (canadiske), danske retningslinjer (dsog.dk), Pubmed.

Definisjoner

AGA (appropriate for gestational age): estimert fostervekt (EFW) ved ultralyd biometri mellom 10-90 persentilen. SGA (small for gestational age): EFW mindre enn forventet i forhold til svangerskapsalder (EFW <10 persentilen eller vektavvik > +14 %). IUGR (intrauterine growth restriction, intrauterin veksthemming) innebærer avtagende vekst ved seriemålinger. Et foster kan være både AGA og ha IUGR.

Der en har mistanke om eller vist at det foreligger IUGR kan en bruke doppler av umbilikalarterien (UA) for å vurdere placentasvikt som årsak til langsom vekst¹. Man antar at ca ¼- ½ av fostre som er SGA er konstitusjonelt små og ikke IUGR. Det er vesentlig å bruke adekvat referansemateriale for biometri og EFW i vurderingen^{2,3,4,5} og være klar over ultralydmetodens begrensning ved estimering av foster vekt og vekst. Sikker gestasjonsalder er en forutsetning for vurdering av vekt og vekst.

Forekomst

10-15 % av alle svangerskap utredes for langsom fostervekst.

Etiologi og risikofaktorer IUGR

Både genetiske og miljøforhold er bestemmende for fosterets vekst. Årsaksforholdene kan deles inn i føtale, placentære, maternelle, ofte spiller flere faktorer inn.

Føtale: flerlinger, kromosomfeil, misdannelser, infeksjoner (toksoplasmose, rubella, CMV herpes simplex, syfilis).

Placentære: Unormal placentering, infarkter, unormalt navlesnorsfeste, blødning i svangerskapet.

Maternelle: preeklampsi, tidligere født barn med IUGR eller intrauterin død, kronisk sykdom hos mor (hypertensjon, kronisk obstruktiv lungesykdom, kollagenoser, diabetes mellitus, trombofilier, nyresykdommer, anemi), medikamenter (cytostatika, steroider), høy maternell alder (>40 år)⁶, mor født med lav fødselsvekt⁷ ernæringsvikt, uterine malformasjoner, røyking, rusmisbruk.

Det kan skilles mellom tidlig (<34 uker) og sen IUGR.

Komplikasjoner

Veksthemming er assosiert med økt risiko for perinatal sykdom og død, og kan ha konsekvenser for helsen på lang sikt. Også neurologisk utvikling synes å være påvirket ved veksthemming¹⁵.

Diagnostikk, oppfølging, behandling og profylakse

Diagnostikk

Mål

Avklare om det foreligger maternelle tilstander som kan behandles, om det foreligger et friskt SGA-foster eller et foster med IUGR, og planlegge overvåking av svangerskapet, vurdere forberedende tiltak før (preterm) fødsel *betametasolone* (Celeston[®]). Magnesium sulfat kan vurderes (se "Truende for tidlig fødsel").

Indikasjon

Identifisert risikofaktor (-er), lavt symfyse-fundusmål (SF-mål) ved svangerskapskontroll, eller at mor kjenner lite liv eller synes at magen er liten. Mistanke om lite foster ved annen ultralydundersøkelse.

Lavt SF-mål henviser til at ett SF-mål etter uke 24 ligger nedenfor det grønne feltet på referansekurven på helsekort for gravide. Ved manglende eller redusert vekst av SF-mål mellom to observasjoner bør kvinnen henvises til ultralydundersøkelse (anbefaling). SF-mål metoden har stor intra- og interobserver variabilitet og lav sensitivitet (men bedre spesifisitet) for å identifisere SGA-fostre. Man skal derfor ha lav terskel for å henvise til ultralyd⁸.

Med lite liv menes at mor kjenner mindre fosterbevegelser enn hun har gjort tidligere i svangerskapet. Ved betydelig og vedvarende reduksjon i fosterbevegelser på tross av adekvat konsentrasjon om å kjenne etter, foreslås at fødeavdeling kontaktes for utredning av kvinnen^{9,10}. Det foreligger ikke tilstrekkelig evidens til å anbefale rutinemessig telling av fosterspark for å unngå intrauterin død i en uselekkert populasjon^{11,12}.

Undersøkelser

- Anamnese, blodtrykk og urinundersøkelse og kontroll av gestasjonsalders bestemmelse
- Føtal biometri og vurdering av vekst
 - Biometri: hodestørrelse (HC), abdominalomkrets (AC) og femurlengde (FL) og estimering av fostervekt (EFW) ved hjelp av formler¹³⁻¹⁵. Ved måling av biparietal diameter (BPD) og middel abdominal diameter (MAD) kan en beregne vektavvik i prosent (10 persentilen = + 14 % vektavvik, 5 persentilen: + 20 % vektavvik 2,5 persentilen = + 22 % vektavvik)
 - Vurdering av vekst: både et tidligere og det aktuelle vekstestimatet inkluderes i vurderingen som derfor gir informasjon om vekst¹⁶
 - Ved identifiserte risikofaktorer foreslås doppler av arteria uterina (UtA) ved ca. svangerskapsuke 22-24. Ved normal UtA-doppler foreslås vekstkontroll i 3. trimester, ved patologisk UtA-doppler foreslås monitorering med vekstkontroller og dopplerundersøkelser hver 4. uke eller oftere
- Evaluering av fostervannsmengde (fostervann index, amniotic fluid index (AFI) eller dypeste vertikale lomme (DVP)), fosteraktivitet og fosteranatomi anbefales. Det foreligger oligohydramnion når AFI < 5 cm eller DPV < 2 cm¹⁷. Ved anatomiske avvik, alvorlig tidlig IUGR eller polyhydramnion kan undersøkelse av fosterets karyotype og infeksjons serologisk undersøkelse av kvinnen være indisert¹⁸
- Dopplerundersøkelse av arteria umbilicalis (UA) anbefales. Dette bedrer presisjon ved diagnose av IUGR¹⁹, og klinisk håndtering veiledet av UA-doppler reduserer antall intervensjoner (induksjon eller keisersnitt) og risiko for perinatal død¹
- Ved tidlig alvorlig IUGR foreslås monitorering med utvidet føto-maternell doppler evaluering (inkl. UA, arteria cerebri media (MCA), ductus venosus (DV), vena umbilicalis^{20,21} (UV)) og CTG med korttidsvariabilitet (CTG STV)²² for å bestemme tidspunkt for forløsning. MCA-doppler har begrenset prediktiv verdi i denne gruppen, mens endring i MCA-doppler til patologisk mønster kan være tegn på forverring av fosterets tilstand og tilsier tettere kontroller.
- Ved sen IUGR sees sjeldnere uttalte forandringer i UA og DV, mens MCA-Doppler og cerebro-placental ratio (MCA PI/UA PI), UtA-doppler, fostervannsmengde og CTG med korttidsvariabilitet er nyttige i vurderingen av forløsningsstidspunkt²³⁻²⁷.

Forslag til oppfølging og behandling avhengig av gestasjonsalder

Individuell vurdering der en sammenholder all informasjon om maternell co-morbiditet, risikofaktorer, tidligere funn, gestasjonsalder og utvikling over tid anbefales og er bestemmende for svangerskapets prognose. Dagens forståelse foreslår forløsning dersom testingen tyder på at risiko for fosterdød overskrider risiko for neonatal død (død som følge av prematuritet). Mellom gestasjonsuke 26-29 betyr hver dag intrauterint bedret overlevelse med 1-2 %²⁰. Ved preterm fødsel for uke 33+6 anbefales *betametason* (Celeston[®]) 12 mg intramuskulært i 2 dager for å fremme lungemodning og redusere neonatal død og sykkelighet²⁸. Magnesiumsulfat gitt før preterm fødsel er vist å ha nevroprotektiv effekt; færre barn får cerebral parese. Det er fortsatt usikkerhet om optimalt behandlingsregime (dose og terapeutisk vindu), og effekten på veksthemmende fostre spesielt er ikke klarlagt²⁹.

Tabellen er et forslag til håndtering av IUGR svangerskap i forhold til gestasjonsalder, men individuell tilpasning må alltid gjøres. Ved tidlig og alvorlig veksthemning bør ivaretagelse skje av lege med fostermedisinsk kompetanse og i avdeling med neonatal intensiv medisinsk service.

Uke 24+0-33+6	Uke 34-36+6	Uke >37
AU PI og MCA PI normal: Vekst- og dopplerbedømming etter to uker Ved alvorlig veksthemning med normal doppler bør kvinnen henvises til fostermedisinsk undersøkelse	AU PI og MCA PI normal: Vekst- og dopplerbedømming etter to uker	AU PI normal: Kontroller MCA-doppler, fostervannsmengde og CTG med STV Hvis MCA RI-5 persentilen, CFR<1 og/eller unormal CTG med STV vurder forløsning Forløsning vurderes ved EFV <5 persentilen (induseres innen svangerskapsuke 40+2 ^{24,26}), eller oligohydramnion eller avflatet vekst (<10-persentilen, eller økende vektavvik). Ved fortsatt observasjon er tett oppfølging indisert ¹¹
AU PI >95 persentilen: Ivarretakelse i samråd med fostermedisinsk seksjon Utvidet foto-maternell doppler- evaluering, fostervannsmengde og CTG med STV Hvis STV ≤3,0 ms vurder forløsning	AU PI >95 persentilen: Kontroller MCA-doppler, fostervannsmengde og CTG. Hvis normal – kontroll etter en uke Hvis MCA PI <5 persentilen eller CPR <1.0 og/eller oligohydramnion: Utvidet foto-maternell dopplerevaluering og CTG med STV to ganger per uke Vurder forløsning dersom utvidet dopplerundersøkelse eller CTG ikke er normal	AU PI >95 persentilen: Kontroller MCA-doppler, fostervannsmengde, og CTG Forløsning vurderes ved MCA RI <5 persentilen eller CFR <1 og/eller oligohydramnion eller unormal CTG-STV
AU ARED: Utvidet foto-maternell doppler- evaluering daglig - hver 2.-3. dag og CTG med STV Betametason 12 mg intra-muskulært i to dager. Ved absens/reversert A-bølge i DV, UV pulsasjoner, eller STV ≤3,0 ms vurder snarlig forløsning. Vurder å gi magnesiumsulfat for nevroproteksjon (<31+6 uker)	AU ARED: CTG overvåking og snarlig forløsning Ved bortfall av blodstrøm i diastolen (AED), CTG overvåking, vurder forløsning	AU ARED (uvanlig etter uke 37): CTG overvåking og snarlig forløsning

Absolutte forløsningsindikasjoner ved IUGR

- CTG-forandringer som: pre-terminalt mønster, kompliserte variable eller uniforme sene deselerasjoner, STV ≤ <3,0 ms²²
- Patologisk DV-doppler (reversert eller opphørt blodstrøm i A-bølgen) hos foster etter 26-28 uke³⁰
- UA-Doppler med reversert blodstrøm i diastole (ARED) etter uke 32, bortfall av diastolisk blodstrøm i UA (AED) etter uke 34^{31,32}
- Ved EFV ≤400 og gestasjonsalder < 26 uker bør en i samråd med kvinnen, hennes partner og neonataloger diskutere aventende holdning og vaginal forløsning
- Estimert fostervekt < 5 persentilen og sikker gestasjonsalder ≥ 40+2 uker

Forløsningsmetode

- Fra uke 34-36 uker kan foster med unormal UA PI, men bevart positiv diastolisk blodstrøm forsøksvis forløses vaginalt med adekvat overvåking, dersom maternell historie og føtal tilstand tillater det. Oligohydramnion og endring i MCA, CPR eller patologisk UA medfører større risiko for asfyksitegn og akutt keisersnitt^{23,27,33}
- Ved UA ARED for 34 uke forløsning vanligvis med keisersnitt

Gjentagelsesrisiko og profylakse

Ved veksthemning foreslås patologisk undersøkelse av placenta. Det er økt risiko for gjentakelse av veksthemning i et påfølgende svangerskap³⁴. Planlegging av neste svangerskap anbefales med eventuell utredning av kvinnen, og tidlig datering av et nytt svangerskap med ultralyd foreslås^{35;36}. Monitorering med ultralydundersøkelser som inkluderer evaluering av vekst og doppler foreslås hver 4. uke, eller oftere. Ved høy eller moderat risiko for preeklampsi utvikling anbefales lavdose aspirin (75 mg per os daglig) fra 12. svangerskapsuke da dette reduserer risiko for utvikling av preeklampsi og IUGR³⁷

Litteratur

1. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007529.
2. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A et al. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG* 2012; 119(12):1425-1439.
3. Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, Kramer MS, Platt RW. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG* 2008; 115(11):1397-1404.
4. De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(1):36-40.
5. Mongelli M, Gardosi J. Reduction of false-positive diagnosis of fetal growth restriction by application of customized fetal growth standards. *Obstet Gynecol* 1996; 88(5):844-848.
6. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006; 23(5):325-328.
7. Magnus P, Bakketeig LS, Skjaerven R. Correlations of birth weight and gestational age across generations. *Ann Hum Biol* 1993; 20(3):231-238.
8. Robert PJ, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7:CD008136.
9. Froen JF, Heazell AE, Tveit JV, Saastad E, Fretts RC, Flenady V. Fetal movement assessment. *Semin Perinatol* 2008; 32(4):243-246.
10. Flenady V, MacPhail J, Gardener G, Chadha Y, Mahomed K, Heazell A et al. Detection and management of decreased fetal movements in Australia and New Zealand: a survey of obstetric practice. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49(4):358-363.
11. Saastad E, Winje BA, Stray PB, Froen JF. Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes--a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One* 2011; 6(12):e28482.
12. Mangesi L, Hofmeyr GJ. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004909.
13. Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(3):286-297.
14. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151(3):333-337.
15. Combs CA, Jaekle RK, Rosenn B, Pope M, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic Estimation of Fetal Weight Based on a Model of Fetal Volume. *Obstet Gynecol* 1993; 82(3):365-370.
16. Johnsen SL, Wilsaard T, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference charts for growth of the fetal head, abdomen and femur. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 127(2):172-185.
17. Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181(6):1473-1478.
18. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168(2):547-555.

19. Divon MY. Diagnosis of fetal growth restriction. www.uptodate.com [2012 [cited 2012 Oct. 1]; Available from: URL:www.uptodate.com
20. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2 Pt 1):253-261.
21. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(1):3-12.
22. Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008; 115(9):1101-1107.
23. Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(3):209-212.
24. Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A et al. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087.
25. Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(2):191-195.
26. Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(4):318-6.
27. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(3):225-228.
28. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD004454.
29. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD004661.
30. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23(2):119-125.
31. Resnik R. Fetal growth restriction: evaluation and management. www.uptodate.com [2012 [cited 2012 Nov. 2]; Available from: URL:www.uptodate.com
32. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40(3):267-275.
33. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: a prospective observational study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(2):124-126.
34. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135(8):1086-1103.
35. Kirkegaard I, Henriksen TB, Ulbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free beta-hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37(3):341-347.
36. Shah PS, Shah V. Influence of the maternal birth status on offspring: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(12):1307-1318.
37. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010; 116(2 Pt 1):402-414.