

Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger¹

Arbejdsgruppens medlemmer

Nina Gros Pedersen (tovholder), Helle Zingenberg, Annette Wind Olesen, Kirsten Søgaard, Jeppe Bohm, Richard Farlie.

Resumé af guideline

Definition af små biometrier i 1. trimester

- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation og CRL, forudsat at den gravide har en sikker menstruationsanamnese. *evidensgrad D IV*
- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved tidligere ultralydsskanning / positiv graviditetstest / transferdate eller CRL. *Evidensgrad D IV*

Definition af små biometrier i 2. trimester

- HC og/eller AC < 3. percentil for gestationsalderen fastsat ved CRL i første trimester. *Evidensgrad B II-III*

Årsager til små biometrier

- Små biometrier kan være udtryk for patologi, men kan også være udtryk for normal fysiologisk variation, *Evidensgrad III-IV*.

Sammenhæng med perinatal mortalitet og morbiditet

- Små biometrier i første og andet trimester giver øget risiko for abort, kromosomanomalier, malformationer, IUGR, spontan præterm fødsel, lav fødselsvægt og peri/neonatal død. *Evidensgrad B II-III*
- Det anbefales at graviditeter med små biometrier tilbydes et kontrolprogram, der kan omfatte
 1. trimester: tidlig misdannelsesskanning, eventuel CVS, se skema 1. *Evidensgrad C III-IV*
 2. trimester: målrettet malformationsskanning, eventuel amniocentese, tilvækstkontrol og flowundersøgelser, se skema 2. *Evidensgrad C III-IV*

¹ **Vedrørende terminsberegning:** Det foreslåede kontrolprogram baserer sig på anbefalinger for terminsberegning pr. 1.1.2008, således at crown-rump-length (CRL) målt i forbindelse med nakkefoldsskanningen anvendes som 1. prioritet ved terminsfastsættelse.

Guidelines

Definition af små biometrier i 1. trimester

- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation og aktuelle CRL, forudsat at den gravide har en sikker menstruationsanamnese^{II}.
- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved tidligere ultralydsskanning / positiv graviditetstest / transferdate og aktuelle CRL.

Definition af små biometrier i 2. trimester

- HC og/eller AC < 3. percentil for gestationsalderen fastsat ved CRL i første trimester.

Baggrund

Incidens af små biometrier i 1. trimester

Ved nakkefoldsskanningen (forudsat sikker menstruationsanamnese)

- har 10% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 5 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation
- har 5% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 8 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation
- har 2.5% af fostrene har en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 11 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation.

(*n=6027, Copenhagen First Trimester Study 1998-2001, ikke publicerede data*)

Incidens af små biometrier i 1. trimester for graviditeter med sikkert konceptionstidspunkt.

I studier hvor der er defineret et sikkert konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering) og patologiske graviditeter er ekskluderet er standarddeviationen for diskrepans imellem gestationsalder fastsat ved ultralyd og det sikre konceptionstidspunkt cirka 2,5 dage. For denne population kan man således forvente at mindre end 2,5 % af populationen har en gestationsalder fastsat ved ultralyd, der er 5 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved det sikre konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering)^{3,4}.

Incidens af små biometrier i 2. trimester

Ved gennemskanning i uge 16-22

- har 15-25% af fostrene en gestationsalder fastsat ved BPD, der er >7 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation⁵⁻⁷
- har 3-7% af fostrene en gestationsalder fastsat ved BPD, der er >14 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation⁵⁻⁷

Incidens af små biometrier i 2. trimester for graviditeter med sikkert konceptionstidspunkt.

I studier hvor der er defineret et sikkert konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering) og patologiske graviditeter er ekskluderet er gennemsnit og standarddeviationen for diskrepans imellem gestationsalder fastsat ved ultralyd og det sikre konceptionstidspunkt – 2 dage og 2,5 dage. For denne population kan man således forvente at mindre end 2,5 % af populationen har en gestationsalder fastsat ved

^{II} Sikker menstruationsanamnese forudsætter:

- 1) at den gravide kan huske sidste menstruations første dag (SM).
- 2) cyklus har været regelmæssig i mindst 3 mdr. med et interval på 28 dage +/- 4 dage.
- 3) kvinden har haft mindst 3 spontane menstruationer inden SM (således ikke været gravid eller født eller spist ovulationshæmmende medicin i de sidste 4 mdr. før SM)^{1,2}

ultralyd, der er 7 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved det sikre konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering)^{3,8}.

Fysiologiske og patologiske årsager til små biometrier

Små biometrier kan skyldes:

- Tidligt indsættende IUGR med risiko for senere udvikling af klinisk betydningsfuld IUGR og perinatal død.
- Kromosmanomali, alvorlig misdannelse eller et syndrom

Små biometrier kan også skyldes:

- Måleusikkerhed.
- Sen ovulation med efterfølgende normal graviditet^{9,10}
- Sen nidation med efterfølgende normal graviditet. Sen nidation ses - om end sjældent - efter f.eks. IVF, hvor man 5 uger efter transferering finder CRL svarende til gestationsalder på 5-6 uger.
- Langsom udvikling i graviditetens første uger (organogenesen), men senere normal graviditet^{9,11}.
- Lille men rask foster, der trods velfungerende placenta ikke har større genetisk vækstpotentiale.

Små biometrier og øget risiko for perinatal morbiditet og mortalitet

Fostervækst i 1. trimester estimeret ved måling af CRL uge 10-14

CRL 2-6 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

- øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (RR=1,8)¹²
- øget risiko for fødselsvægt under 2500 g til termin (RR=2,3)¹²
- øget risiko for fødselsvægt under 5% percentilen for gestationsalderen (RR=3,0)¹²
- øget risiko for ekstrem præterm fødsel 24-32 uger (RR=2,1)¹²

CRL 7-21 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

- øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (OR=1.6)
- øget risiko for fødselsvægt mindre end gennemsnit for gestationsalder minus to standarddeviationer (ihht Marsals vægtskurve¹³) (OR=1.94)
- øget risiko for ekstrem præterm fødsel uge 34-36 (OR=1.7)
- nedsat risiko for postterm fødsel uge 42-43 (OR=0.6)

(n=6027, Copenhagen First Trimester study, ikke publicerede data)

CRL i forhold til datoen for insemination/ IVF behandling:

- Bukowski et al.¹⁴ har sammenlignet gestationsalderen fastsat ved CRL med gestationsalderen bestemt ved datoen for insemination/ IVF-behandling og fandt at risikoen for at føde et barn med fødselsvægt under 10 percentilen faldt jo større fosteret var i første trimester. (OR for 1 dags stigning 0,87)

Mindre end forventet CRL og risikoen for strukturelle og kromosomale anomalier:

Der er i fire større studier¹⁵⁻¹⁸ beskrevet sammenhæng mellem en mindre end forventet CRL i første trimester og risikoen for kromosomale anomalier. Fostre med trisomi 13, 18 og triploidier er ofte væksthæmmede i første trimester, hvilket afspejler sig i en lille CRL¹⁵⁻¹⁸. Fostre med trisomi 21 og kønskromosom-abnormaliteter har i studierne ikke vist tegn på væksthæmning i første trimester¹⁵⁻¹⁷. Kun et enkelt studie har ikke påvist sammenhæng mellem størrelsen af CRL og risikoen for aneuploidier, formentlig fordi der ikke var mere end 25 fostre med aneuploidier (hvoraf de 10 havde trisomi 21) med i studiet¹⁹. Nedenfor er de enkelte studier og case reports om emnet kort beskrevet.

Singleton studier

- Bahado-Singh et al.¹⁵ har i et studie med 144 aneuploide fostre og 440 euploide kontroller brugt ratioen mellem observeret CRL og CRL forventet ud fra sidste menstruation. Hvis denne ratio var under 0,8 (svarende til minus 7 dage) så havde fosteret en odds

ratio på 13,8 for trisomi 18, og hvis ratioen var under 0,9 (svarende til minus 3 dage) så havde fosteret en odds ratio på 3,6 for trisomi 13. For fostre med trisomi 21 fandt man ingen forskel i ratioen sammenlignet med de euploide fostre.

● *Schemmer et al.*¹⁶ har i et studie med 196 fostre med kromosom abnormaliteter og 1929 euploide fostre vist at fostre med trisomi 13, trisomi 18 og triploidier har signifikant mindre CRL end euploide fostre i slutningen af første trimester. For fostre med trisomi 21 og kønskromosom-abnormaliteter fandt man ingen forskel i CRL sammenlignet med de euploide fostre.

● *Kuhn et al.*¹⁷ har i et studie med 135 fostre med kromosom abnormaliteter og 700 euploide fostre vist at fostre med trisomi 18 i gestationsuge 10-13 har en signifikant mindre CRL end euploide fostre. For fostre med trisomi 13 og 21 var der ingen forskel i CRL sammenlignet med de euploide fostre.

● *Drugan et al.*¹⁸ har i et studie med 3194 fostre der fik foretaget CVS, vist at har fosteret en gestationsalder bestemt ved CRL der er ≤ 7 dage end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation er risikoen for en kromosomanomali 4,9% mod 1,7% i kontrolgruppen, hvor gestationsalderen fastsat ved CRL og sidste menstruation stemte overens indenfor 6 dage.

● *Leelapatana et al.*¹⁹ har i et studie med 25 fostre med kromosom abnormaliteter og 500 euploide fostre ikke fundet nogen forskel i CRL mellem de to grupper.

Tvillingestudier

● *Kalish et al.*²⁰ i et studie med 159 tvillingegraviditeter beskrevet at er der mere end 4 millimeters diskrepans i CRL imellem de to fostre er der en signifikant højere risiko for strukturelle og kromosomale anomalier ifht. tvillingegraviditeter hvor der er mindre end 2 millimeters diskrepans imellem de to fostre.

● *Salomon et al.*²¹ har i et studie med 182 tvillingegraviditeter beregnet gennemsnit og standarddeviation for diskrepans i CRL i mellem to tvillinger til at være $3,4 \pm 3,18$ mm og 95 percentilen for diskrepans i CRL til at være 9,8 mm. Der konkluderes at en diskrepans over 95 percentilen indikerer massiv vækstretardering hos det mindste foster og man bør være opmærksom på eventuelle aneuploidier. To cases med en diskrepans > 15 mm blev diagnosticeret med hhv. triploidi 13 og 18.

Derudover er første trimester vækst-retardering hos aneuploide fostre beskrevet i en række casestudies:

● *Lynch L, Berkowitz RL*²². First trimester growth delay in trisomy 18.

● *Benacerraf BR*²³. Intrauterine growth retardation in the first trimester associated with triploidy.

● *Salomon LJ et al.*²¹. First-trimester screening for fetal triploidy at 11 to 14 weeks: a role for fetal biometry.

Fostervækst i 2. trimester estimeret ved måling af BPD i uge 16-22^{III}

BPD > 7 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

● øget risiko for dødfødsel (OR=2,3)⁷ (OR 1,45)²⁴

● øget risiko for død i første leveår (OR=3,1)⁷ (OR 1,87)²⁴

Risikoen for perinatal/neonatal død øges med stigende gestationsalder. En del af denne risiko kan skyldes at tidligt vækstretarderede fostre opfattes som yngre og dermed ved en gestationsalder over 40 uger overses som egentlige postterme fostre²⁴.

● øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (OR=1,8)⁷ (OR 1,48)²⁴

● øget risiko for afvigelse i fødselsvægt $< -22\%$ i forhold til gestationsalder (OR=1,4)⁷

● øget risiko for præterm fødsel < 37 uger (OR=1,7)⁷ (OR 1,45)²⁴

● apgar score under 7 ved 5 min (OR 1,18)²⁴

● øget risiko for alvorlige malformationer og kromosomanomalier:

Alle medfødte malformationer (OR 1.12), kromosomanomali (OR 1.64), Down Syndrom (1,37), en af nedenstående medfødte malformationer* (OR 1,37)²⁵

*CNS malformationer, neuralrørsdefekter, enhver form for læbeganespalte, alvorlige hjertemisdannelser, diafragmahernier, abdominalvægsdefekter, øsophagus atresier og cystiske nyrer.

BPD > 14 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

● øget risiko for abort (OR=2,6)⁷

● øget risiko for dødfødsel (OR=3,2)⁷

● øget risiko for perinatal død (OR=2,3)⁵ (OR=2,1(0,9-4,6)⁶

● øget risiko for død i første leveår (OR=5,3)⁷

● øget risiko (non-signifikant) for misdannelser (OR=1,2(0,83-1,8)⁶

● øget risiko for præterm fødsel < 37 uger (OR=1,7)⁵

● øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (OR=1,5)⁵

^{III} Der findes ingen data baseret på hovedcirkumferens

- øget risiko for SGA (OR=1,5)⁵

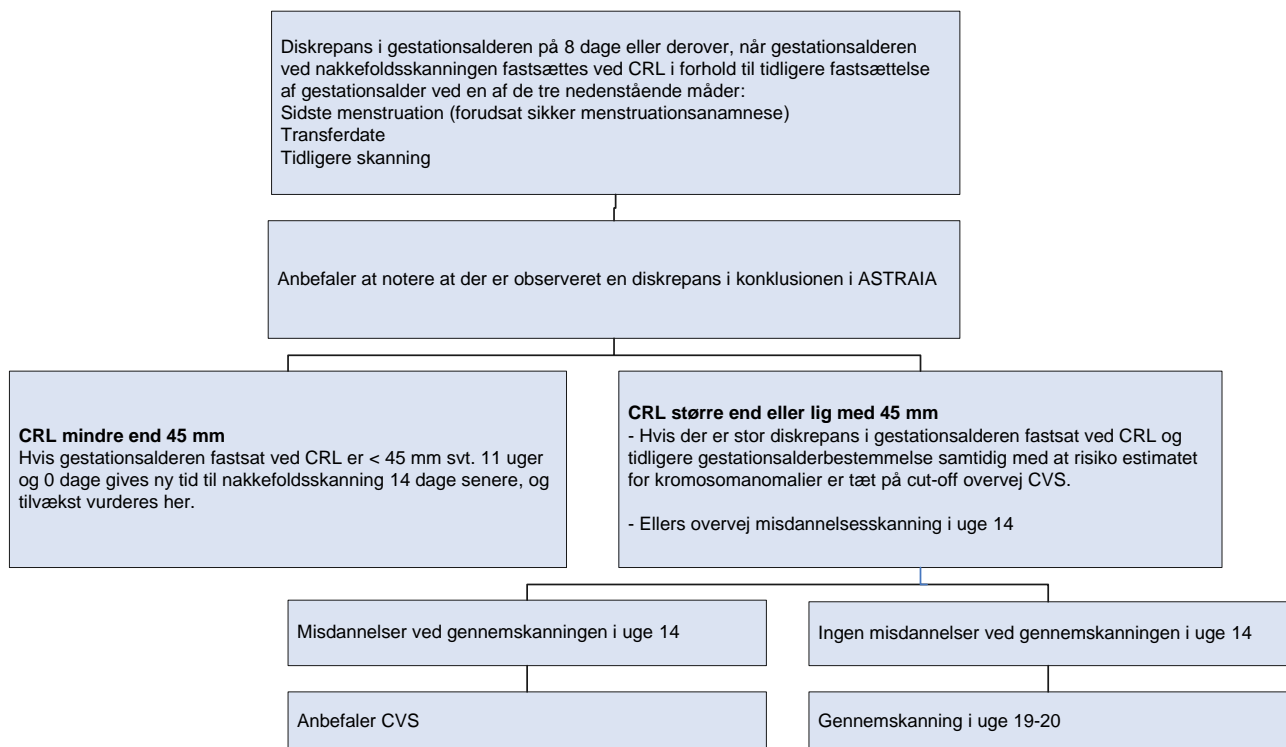
- øget risiko for alvorlige malformationer og kromosomanomalier:

Alle medfødte malformationer (OR 1,19), kromosomanomali (OR 1,89), Down Syndrom (1,32), en af nedenstående medfødte malformationer* (OR 1,45)²⁵

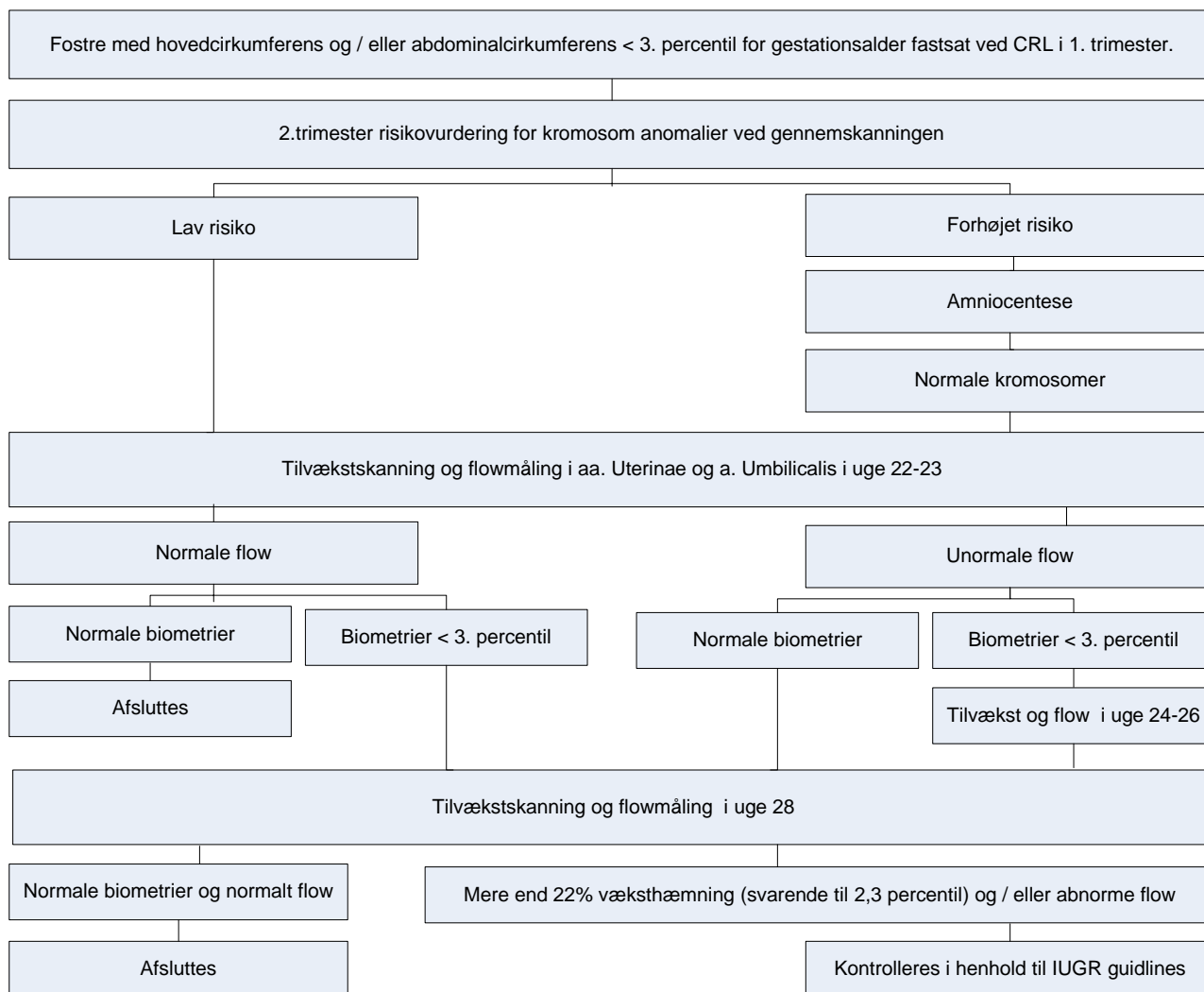
*CNS malformationer, neuralrørsdefekter, enhver form for læbeganespalte, alvorlige hjertemisdannelser, diafragmahernier, abdominalvægsdefekter, øsophagus atresier og cystiske nyrer.

Forslag til kontrolforløb 1. trimester

Flow chart for mindre end forventet CRL ved nakkefoldsskanningen



Forslag til kontrolforløb 2. trimester



Kommentarer til kontrolskema for små biometrier 2. trimester

Ved små biometrier (jævnfør definition) konstateret ved gennemskanning i 2. trimester (19-20 uger), anbefales det at gennemskanningen udføres målrettet mhp. at diagnosticere evt. associerede malformationer. Der bør samtidig ses efter ”bløde markører” og udføres en 2. trimester risikoberegning for Down syndrom ved hjælp af 2. trimester modulet i Astraia²⁶. Ved høj risiko kan pt. tilbydes amniocentese.

I uge 22-23, foreslås en skanning for tilvækst og samtidig Doppler flowmåling af aa. uterinae og a. umbilicalis. Baggrunden herfor er, at der i en stor del af graviditeter med placenta insufficiens vil være abnormt flow i aa. uterinae, som udtryk for en abnorm placenta. Flowmåling i aa. uterinae er en accepteret metode til screening for IUGR og præeklampsi²⁷. Sammenhæng mellem små biometrier og flow i aa. uterinae er ikke beskrevet i litteraturen, men som det fremgår er der påvist en sammenhæng mellem små biometrier i 1. og 2. trimester og en øget risiko for IUGR. Derfor er det nærliggende at applicere flow i aa. uterinae på gruppen af fostre med små biometrier med det formål at udpege graviditeter, der må anses at være i en særlig risiko og derfor bør følges grundigt (se højre side af skemaet).

PAPP-A

Den biokemiske markør PAPP-A er stærkt associeret til IUGR, præterm fødsel, præeklampsi og dødfødsel²⁸. Ved små biometrier kan man overveje at anvende PAPP-A værdien fra double testen som en ekstra indikator som baggrund for kontrolforløbet for den gravide.

Der henvises til PAPP-A guidelinen ([link](#)).

Forslag til forskningsprojekter med udgangspunkt i Føtodatabasen:

- 1) Langtidsopfølgning på fostre med CRL sv.t. en gestationsalder > 7 dage mindre end forventet ud fra sikker sidste menstruation. Kobling til Landspatientregistret (LPR) mhp graviditets- og fødselskomplikationer som abort, kromosomanomalier, malformationer, IUGR, spontan præterm fødsel, lav fødselsvægt og peri/neonatal død.
- 2) Langtidsopfølgning på fostre med BPD og/eller HO sv.t. gestationsalder > 7 hhv 14 dage mindre end forventet ud fra sikker SM. Kobling til LPR som ovenfor.
- 3) Validering af eksisterende studier af sammenhængen mellem små biometrier og perinatal outcome med valide prospektivt indsamlede menstruationsdata via Føtodatabasen, for at kunne dokumentere en evt. stærkere association (evt anvendelse af skema vedr. menstruationsoplysninger mv. ved første skanning udarbejdet af Charlotte Ekelund, Rigshospitalet). Ikke tilstrækkeligt valide SM data svækker den fundne association således at den reelle risiko for perinatale komplikationer formentlig er endnu højere.
- 4) Effekten af det foreslåede kontrolprogram i den nye "Små biometrier" Guideline på perinatal outcome efter 1-2 års dataindsamling i Føtodatabasen. Kobling til LPR.
- 5) Effekten af rygning på intrauterin vækst i 1. og 2. trimester
- 6) Effekten af doppler flowmåling i a. uterina på detektionsraten af IUGR og efterfølgende prognose. Kobling til LPR.

Referencer

Reference List

1. Munster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle--a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 422-429.
2. Chiazze L, Jr., Brayer FT, Macisco JJ, Jr., Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; **203**: 377-380.
3. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Reilly M, Valentin L, Grunewald C. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 42-50.
4. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 504-511.
5. Nakling J, Backe B. Adverse obstetric outcome in fetuses that are smaller than expected at second trimester routine ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81**: 846-851.
6. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. Fetal outcome when the ultrasound estimate of the day of delivery is more than 14 days later than the last menstrual period estimate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 17-22.
7. Nguyen T, Larsen T, Engholm G, Moller H. A discrepancy between gestational age estimated by last menstrual period and biparietal diameter may indicate an increased risk of fetal death and adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2000; **107**: 1122-1129.
8. Wennerholm UB, Bergh C, Hagberg H, Sultan B, Wennergren M. Gestational age in pregnancies after in vitro fertilization: comparison between ultrasound measurement and actual age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 170-174.
9. Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB. The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 346-354.
10. Larsen T, Nguyen TH, Greisen G, Engholm G, Moller H. Does a discrepancy between gestational age determined by biparietal diameter and last menstrual period sometimes signify early intrauterine growth retardation? *BJOG* 2000; **107**: 238-244.
11. Deter RL, Buster JE, Casson PR, Carson SA. Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13**: 90-98.
12. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1817-1822.

13. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; **85**: 843-848.
14. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ* 2007; 836-840.
15. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morrotri R, Copel JA, Mahoney MJ, Williams J, III. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 976-980.
16. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 1997; **17**: 155-159.
17. Kuhn P, Brizot ML, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 32-35.
18. Drugan A, Johnson MP, Isada NB, Holzgreve W, Zador IE, Dombrowski MP, Sokol RJ, Hallak M, Evans MI. The smaller than expected first-trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**: 1525-1528.
19. Leelapatana P, Garrett WJ, Warren PS. Early growth retardation in the first trimester: is it characteristic of the chromosomally abnormal fetus? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; **32**: 95-97.
20. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1437-1440.
21. Salomon LJ, Bernard JP, Nizard J, Ville Y. First-trimester screening for fetal triploidy at 11 to 14 weeks: a role for fetal biometry. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 479-483.
22. Lynch L, Berkowitz RL. First trimester growth delay in trisomy 18. *Am J Perinatol* 1989; **6**: 237-239.
23. Benacerraf BR. Intrauterine growth retardation in the first trimester associated with triploidy. *J Ultrasound Med* 1988; **7**: 153-154.
24. Kallen K. Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 30-34.
25. Nikkila A, Kallen B, Marsal K. Fetal growth and congenital malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 289-295.
26. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 313-321.

27. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; **12**: 78-88.
28. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 1762-1767.
29. Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol* 2004; **28**: 41-50.

Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger¹

Arbejdsgruppens medlemmer

Nina Gros Pedersen (tovholder), Helle Zingenberg, Annette Wind Olesen, Kirsten Søgaard, Jeppe Bohm, Richard Farlie.

Resumé af guideline

Definition af små biometrier i 1. trimester

- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation og CRL, forudsat at den gravide har en sikker menstruationsanamnese. *evidensgrad D IV*
- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved tidligere ultralydsskanning / positiv graviditetstest / transferdate eller CRL. *Evidensgrad D IV*

Definition af små biometrier i 2. trimester

- HC og/eller AC < 3. percentil for gestationsalderen fastsat ved CRL i første trimester. *Evidensgrad B II-III*

Årsager til små biometrier

- Små biometrier kan være udtryk for patologi, men kan også være udtryk for normal fysiologisk variation, *Evidensgrad III-IV*.

Sammenhæng med perinatal mortalitet og morbiditet

- Små biometrier i første og andet trimester giver øget risiko for abort, kromosomanomalier, malformationer, IUGR, spontan præterm fødsel, lav fødselsvægt og peri/neonatal død. *Evidensgrad B II-III*
- Det anbefales at graviditeter med små biometrier tilbydes et kontrolprogram, der kan omfatte
 1. trimester: tidlig misdannelsesskanning, eventuel CVS, se skema 1. *Evidensgrad C III-IV*
 2. trimester: målrettet malformationsskanning, eventuel amniocentese, tilvækstkontrol og flowundersøgelser, se skema 2. *Evidensgrad C III-IV*

¹ **Vedrørende terminsberegning:** Det foreslåede kontrolprogram baserer sig på anbefalinger for terminsberegning pr. 1.1.2008, således at crown-rump-length (CRL) målt i forbindelse med nakkefoldsskanningen anvendes som 1. prioritet ved terminsfastsættelse.

Guidelines

Definition af små biometrier i 1. trimester

- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation og aktuelle CRL, forudsat at den gravide har en sikker menstruationsanamnese^{II}.
- Diskrepans på 8 dage eller derover i gestationsalderen fastsat ved tidligere ultralydsskanning / positiv graviditetstest / transferdate og aktuelle CRL.

Definition af små biometrier i 2. trimester

- HC og/eller AC < 3. percentil for gestationsalderen fastsat ved CRL i første trimester.

Baggrund

Incidens af små biometrier i 1. trimester

Ved nakkefoldsskanningen (forudsat sikker menstruationsanamnese)

- har 10% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 5 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation
- har 5% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 8 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation
- har 2.5% af fostrene har en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 11 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation.

(*n=6027, Copenhagen First Trimester Study 1998-2001, ikke publicerede data*)

Incidens af små biometrier i 1. trimester for graviditeter med sikkert konceptionstidspunkt.

I studier hvor der er defineret et sikkert konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering) og patologiske graviditeter er ekskluderet er standarddeviationen for diskrepans imellem gestationsalder fastsat ved ultralyd og det sikre konceptionstidspunkt cirka 2,5 dage. For denne population kan man således forvente at mindre end 2,5 % af populationen har en gestationsalder fastsat ved ultralyd, der er 5 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved det sikre konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering)^{3,4}.

Incidens af små biometrier i 2. trimester

Ved gennemskanning i uge 16-22

- har 15-25% af fostrene en gestationsalder fastsat ved BPD, der er >7 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation⁵⁻⁷
- har 3-7% af fostrene en gestationsalder fastsat ved BPD, der er >14 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation⁵⁻⁷

Incidens af små biometrier i 2. trimester for graviditeter med sikkert konceptionstidspunkt.

I studier hvor der er defineret et sikkert konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering) og patologiske graviditeter er ekskluderet er gennemsnit og standarddeviationen for diskrepans imellem gestationsalder fastsat ved ultralyd og det sikre konceptionstidspunkt – 2 dage og 2,5 dage. For denne population kan man således forvente at mindre end 2,5 % af populationen har en gestationsalder fastsat ved

^{II} Sikker menstruationsanamnese forudsætter:

- 1) at den gravide kan huske sidste menstruations første dag (SM).
- 2) cyklus har været regelmæssig i mindst 3 mdr. med et interval på 28 dage +/- 4 dage.
- 3) kvinden har haft mindst 3 spontane menstruationer inden SM (således ikke været gravid eller født eller spist ovulationshæmmende medicin i de sidste 4 mdr. før SM)^{1,2}

ultralyd, der er 7 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved det sikre konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering)^{3,8}.

Fysiologiske og patologiske årsager til små biometrier

Små biometrier kan skyldes:

- Tidligt indsættende IUGR med risiko for senere udvikling af klinisk betydningsfuld IUGR og perinatal død.
- Kromosmanomali, alvorlig misdannelse eller et syndrom

Små biometrier kan også skyldes:

- Måleusikkerhed.
- Sen ovulation med efterfølgende normal graviditet^{9,10}
- Sen nidation med efterfølgende normal graviditet. Sen nidation ses - om end sjældent - efter f.eks. IVF, hvor man 5 uger efter transferering finder CRL svarende til gestationsalder på 5-6 uger.
- Langsom udvikling i graviditetens første uger (organogenesen), men senere normal graviditet^{9,11}.
- Lille men rask foster, der trods velfungerende placenta ikke har større genetisk vækstpotentiale.

Små biometrier og øget risiko for perinatal morbiditet og mortalitet

Fostervækst i 1. trimester estimeret ved måling af CRL uge 10-14

CRL 2-6 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

- øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (RR=1,8)¹²
- øget risiko for fødselsvægt under 2500 g til termin (RR=2,3)¹²
- øget risiko for fødselsvægt under 5% percentilen for gestationsalderen (RR=3,0)¹²
- øget risiko for ekstrem præterm fødsel 24-32 uger (RR=2,1)¹²

CRL 7-21 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

- øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (OR=1.6)
- øget risiko for fødselsvægt mindre end gennemsnit for gestationsalder minus to standarddeviationer (ihht Marsals vægtskurve¹³) (OR=1.94)
- øget risiko for ekstrem præterm fødsel uge 34-36 (OR=1.7)
- nedsat risiko for postterm fødsel uge 42-43 (OR=0.6)

(n=6027, Copenhagen First Trimester study, ikke publicerede data)

CRL i forhold til datoen for insemination/ IVF behandling:

- Bukowski et al.¹⁴ har sammenlignet gestationsalderen fastsat ved CRL med gestationsalderen bestemt ved datoen for insemination/ IVF-behandling og fandt at risikoen for at føde et barn med fødselsvægt under 10 percentilen faldt jo større fosteret var i første trimester. (OR for 1 dags stigning 0,87)

Mindre end forventet CRL og risikoen for strukturelle og kromosomale anomalier:

Der er i fire større studier¹⁵⁻¹⁸ beskrevet sammenhæng mellem en mindre end forventet CRL i første trimester og risikoen for kromosomale anomalier. Fostre med trisomi 13, 18 og triploidier er ofte væksthæmmede i første trimester, hvilket afspejler sig i en lille CRL¹⁵⁻¹⁸. Fostre med trisomi 21 og kønskromosom-abnormaliteter har i studierne ikke vist tegn på væksthæmning i første trimester¹⁵⁻¹⁷. Kun et enkelt studie har ikke påvist sammenhæng mellem størrelsen af CRL og risikoen for aneuploidier, formentlig fordi der ikke var mere end 25 fostre med aneuploidier (hvoraf de 10 havde trisomi 21) med i studiet¹⁹. Nedenfor er de enkelte studier og case reports om emnet kort beskrevet.

Singleton studier

- Bahado-Singh et al.¹⁵ har i et studie med 144 aneuploide fostre og 440 euploide kontroller brugt ratioen mellem observeret CRL og CRL forventet ud fra sidste menstruation. Hvis denne ratio var under 0,8 (svarende til minus 7 dage) så havde fosteret en odds

ratio på 13,8 for trisomi 18, og hvis ratioen var under 0,9 (svarende til minus 3 dage) så havde fosteret en odds ratio på 3,6 for trisomi 13. For fostre med trisomi 21 fandt man ingen forskel i ratioen sammenlignet med de euploide fostre.

● *Schemmer et al.*¹⁶ har i et studie med 196 fostre med kromosom abnormaliteter og 1929 euploide fostre vist at fostre med trisomi 13, trisomi 18 og triploidier har signifikant mindre CRL end euploide fostre i slutningen af første trimester. For fostre med trisomi 21 og kønskromosom-abnormaliteter fandt man ingen forskel i CRL sammenlignet med de euploide fostre.

● *Kuhn et al.*¹⁷ har i et studie med 135 fostre med kromosom abnormaliteter og 700 euploide fostre vist at fostre med trisomi 18 i gestationsuge 10-13 har en signifikant mindre CRL end euploide fostre. For fostre med trisomi 13 og 21 var der ingen forskel i CRL sammenlignet med de euploide fostre.

● *Drugan et al.*¹⁸ har i et studie med 3194 fostre der fik foretaget CVS, vist at har fosteret en gestationsalder bestemt ved CRL der er ≤ 7 dage end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation er risikoen for en kromosomanomali 4,9% mod 1,7% i kontrolgruppen, hvor gestationsalderen fastsat ved CRL og sidste menstruation stemte overens indenfor 6 dage.

● *Leelapatana et al.*¹⁹ har i et studie med 25 fostre med kromosom abnormaliteter og 500 euploide fostre ikke fundet nogen forskel i CRL mellem de to grupper.

Tvillingestudier

● *Kalish et al.*²⁰ i et studie med 159 tvillingegraviditeter beskrevet at der er mere end 4 millimeters diskrepans i CRL imellem de to fostre er der en signifikant højere risiko for strukturelle og kromosomale anomalier ifht. tvillingegraviditeter hvor der er mindre end 2 millimeters diskrepans imellem de to fostre.

● *Salomon et al.*²¹ har i et studie med 182 tvillingegraviditeter beregnet gennemsnit og standarddeviation for diskrepans i CRL i mellem to tvillinger til at være $3,4 \pm 3,18$ mm og 95 percentilen for diskrepans i CRL til at være 9,8 mm. Der konkluderes at en diskrepans over 95 percentilen indikerer massiv vækstretardering hos det mindste foster og man bør være opmærksom på eventuelle aneuploidier. To cases med en diskrepans > 15 mm blev diagnosticeret med hhv. triploidi 13 og 18.

Derudover er første trimester vækst-retardering hos aneuploide fostre beskrevet i en række casestudies:

● *Lynch L, Berkowitz RL*²². First trimester growth delay in trisomy 18.

● *Benacerraf BR*²³. Intrauterine growth retardation in the first trimester associated with triploidy.

● *Salomon LJ et al.*²¹. First-trimester screening for fetal triploidy at 11 to 14 weeks: a role for fetal biometry.

Fostervækst i 2. trimester estimeret ved måling af BPD i uge 16-22^{III}

BPD > 7 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

● øget risiko for dødfødsel (OR=2,3)⁷ (OR 1,45)²⁴

● øget risiko for død i første leveår (OR=3,1)⁷ (OR 1,87)²⁴

Risikoen for perinatal/neonatal død øges med stigende gestationsalder. En del af denne risiko kan skyldes at tidligt vækstretarderede fostre opfattes som yngre og dermed ved en gestationsalder over 40 uger overses som egentlige postterme fostre²⁴.

● øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (OR=1,8)⁷ (OR 1,48)²⁴

● øget risiko for afvigelse i fødselsvægt $< -22\%$ i forhold til gestationsalder (OR=1,4)⁷

● øget risiko for præterm fødsel < 37 uger (OR=1,7)⁷ (OR 1,45)²⁴

● apgar score under 7 ved 5 min (OR 1,18)²⁴

● øget risiko for alvorlige malformationer og kromosomanomalier:

Alle medfødte malformationer (OR 1.12), kromosomanomali (OR 1.64), Down Syndrom (1,37), en af nedenstående medfødte malformation* (OR 1,37)²⁵

*CNS malformationer, neuralrørsdefekter, enhver form for læbeganespalte, alvorlige hjertemisdannelser, diafragmahernier, abdominalvægsdefekter, øsophagus atresier og cystiske nyrer.

BPD > 14 dage mindre end forventet i forhold til sikker sidste menstruation:

● øget risiko for abort (OR=2,6)⁷

● øget risiko for dødfødsel (OR=3,2)⁷

● øget risiko for perinatal død (OR=2,3)⁵ (OR=2,1(0,9-4,6)⁶

● øget risiko for død i første leveår (OR=5,3)⁷

● øget risiko (non-signifikant) for misdannelser (OR=1,2(0,83-1,8)⁶

● øget risiko for præterm fødsel < 37 uger (OR=1,7)⁵

● øget risiko for fødselsvægt under 2500 g (OR=1,5)⁵

^{III} Der findes ingen data baseret på hovedcirkumferens

- øget risiko for SGA (OR=1,5)⁵

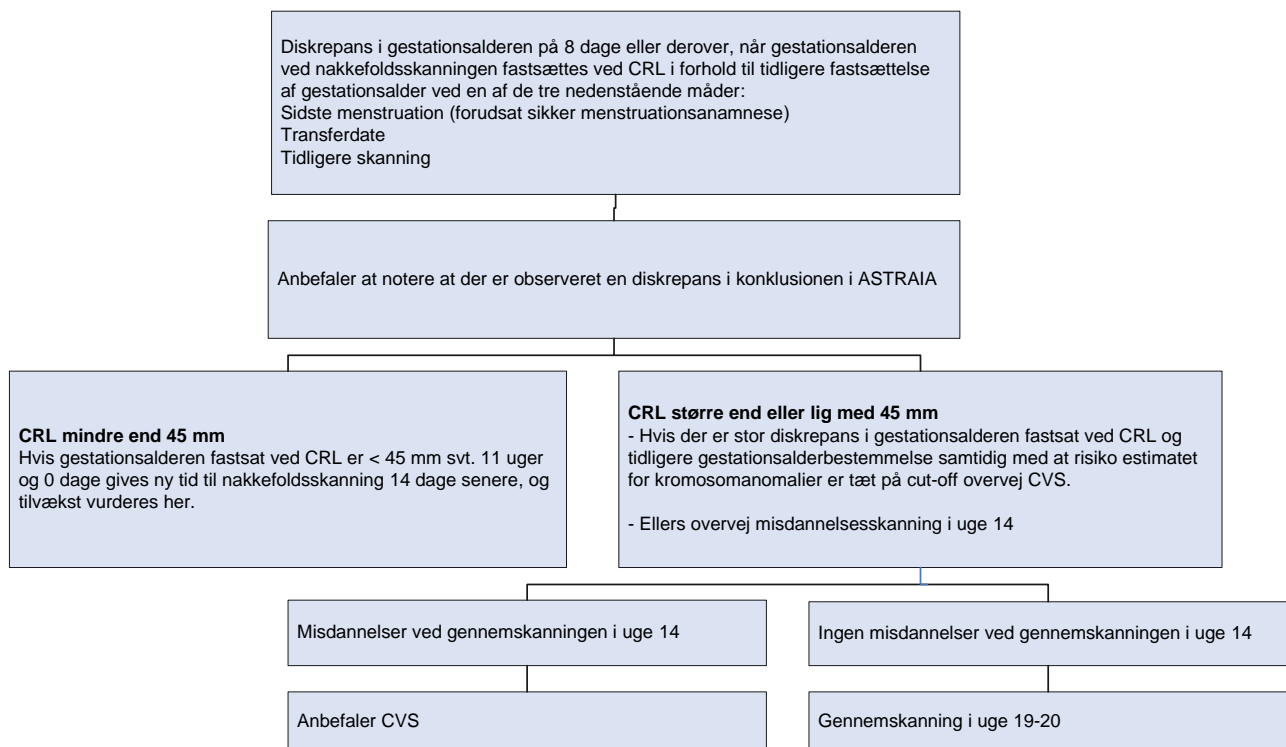
- øget risiko for alvorlige malformationer og kromosomanomalier:

Alle medfødte malformationer (OR 1,19), kromosomanomali (OR 1,89), Down Syndrom (1,32), en af nedenstående medfødte malformationer* (OR 1,45)²⁵

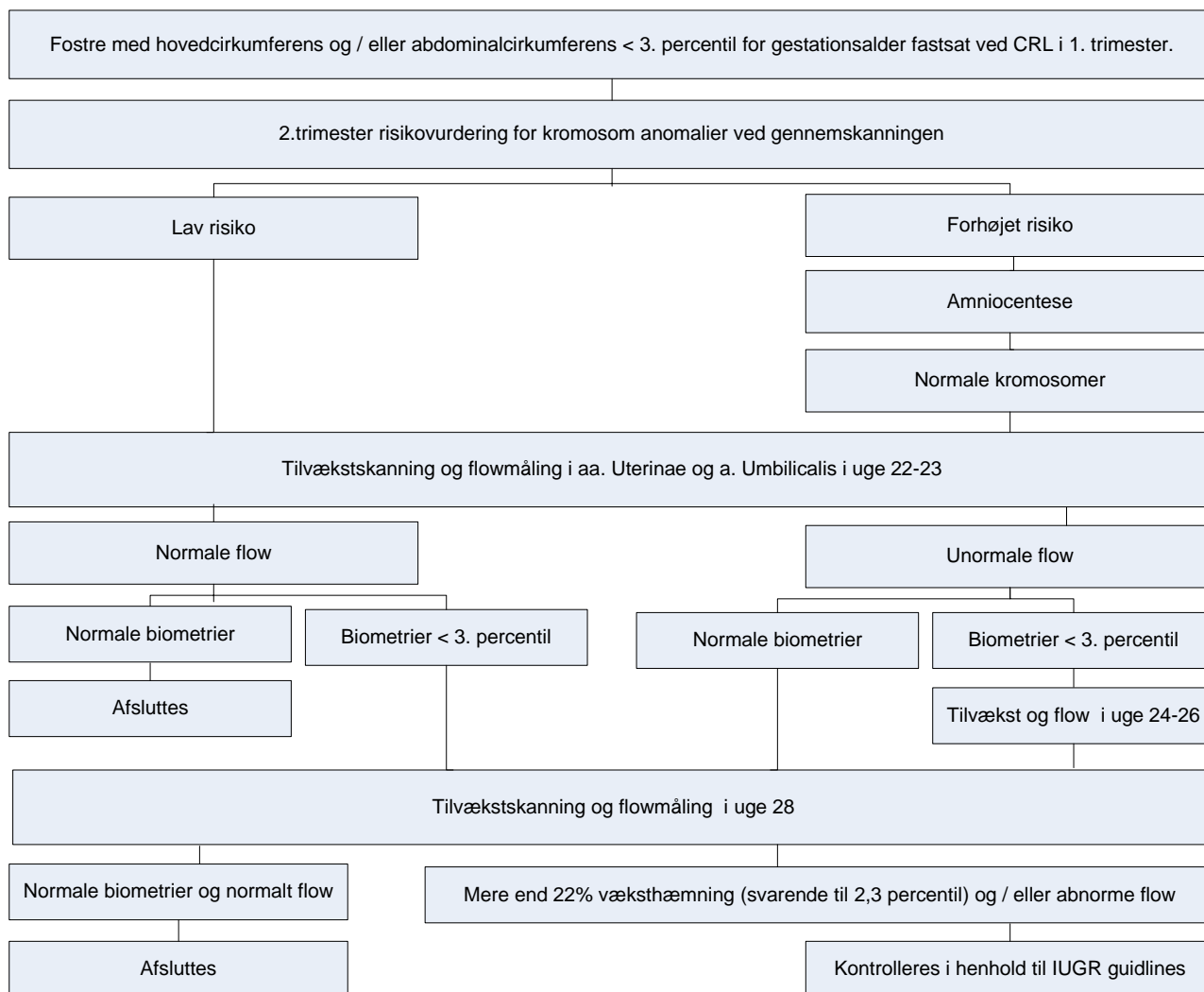
*CNS malformationer, neuralrørsdefekter, enhver form for læbeganespalte, alvorlige hjertemisdannelser, diafragmahernier, abdominalvægsdefekter, øsophagus atresier og cystiske nyrer.

Forslag til kontrolforløb 1. trimester

Flow chart for mindre end forventet CRL ved nakkefoldsskanningen



Forslag til kontrolforløb 2. trimester



Kommentarer til kontrolskema for små biometrier 2. trimester

Ved små biometrier (jævnfør definition) konstateret ved gennemskanning i 2. trimester (19-20 uger), anbefales det at gennemskanningen udføres målrettet mhp. at diagnosticere evt. associerede malformationer. Der bør samtidig ses efter ”bløde markører” og udføres en 2. trimester risikoberegning for Down syndrom ved hjælp af 2. trimester modulet i Astraia²⁶. Ved høj risiko kan pt. tilbydes amniocentese.

I uge 22-23, foreslås en skanning for tilvækst og samtidig Doppler flowmåling af aa. uterinae og a. umbilicalis. Baggrunden herfor er, at der i en stor del af graviditeter med placenta insufficiens vil være abnormt flow i aa. uterinae, som udtryk for en abnorm placenta. Flowmåling i aa. uterinae er en accepteret metode til screening for IUGR og præeklamsi²⁷. Sammenhæng mellem små biometrier og flow i aa. uterinae er ikke beskrevet i litteraturen, men som det fremgår er der påvist en sammenhæng mellem små biometrier i 1. og 2. trimester og en øget risiko for IUGR. Derfor er det nærliggende at applicere flow i aa. uterinae på gruppen af fostre med små biometrier med det formål at udpege graviditeter, der må anses at være i en særlig risiko og derfor bør følges grundigt (se højre side af skemaet).

PAPP-A

Den biokemiske markør PAPP-A er stærkt associeret til IUGR, præterm fødsel, præeklamsi og dødfødsel²⁸. Ved små biometrier kan man overveje at anvende PAPP-A værdien fra double testen som en ekstra indikator som baggrund for kontrolforløbet for den gravide.

Der henvises til PAPP-A guidelinen ([link](#)).

Forslag til forskningsprojekter med udgangspunkt i Føtodatabasen:

- 1) Langtidsopfølgning på fostre med CRL sv.t. en gestationsalder > 7 dage mindre end forventet ud fra sikker sidste menstruation. Kobling til Landspatientregistret (LPR) mhp graviditets- og fødselskomplikationer som abort, kromosomanomalier, malformationer, IUGR, spontan præterm fødsel, lav fødselsvægt og peri/neonatal død.
- 2) Langtidsopfølgning på fostre med BPD og/eller HO sv.t. gestationsalder > 7 hhv 14 dage mindre end forventet ud fra sikker SM. Kobling til LPR som ovenfor.
- 3) Validering af eksisterende studier af sammenhængen mellem små biometrier og perinatal outcome med valide prospektivt indsamlede menstruationsdata via Føtodatabasen, for at kunne dokumentere en evt. stærkere association (evt anvendelse af skema vedr. menstruationsoplysninger mv. ved første skanning udarbejdet af Charlotte Ekelund, Rigshospitalet). Ikke tilstrækkeligt valide SM data svækker den fundne association således at den reelle risiko for perinatale komplikationer formentlig er endnu højere.
- 4) Effekten af det foreslåede kontrolprogram i den nye "Små biometrier" Guideline på perinatal outcome efter 1-2 års dataindsamling i Føtodatabasen. Kobling til LPR.
- 5) Effekten af rygning på intrauterin vækst i 1. og 2. trimester
- 6) Effekten af doppler flowmåling i a. uterina på detektionsraten af IUGR og efterfølgende prognose. Kobling til LPR.

Referencer

Reference List

1. Munster K, Schmidt L, Helm P. Length and variation in the menstrual cycle--a cross-sectional study from a Danish county. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 422-429.
2. Chiazze L, Jr., Brayer FT, Macisco JJ, Jr., Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; **203**: 377-380.
3. Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Reilly M, Valentin L, Grunewald C. Ultrasound dating at 12-14 or 15-20 weeks of gestation? A prospective cross-validation of established dating formulae in a population of in-vitro fertilized pregnancies randomized to early or late dating scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 42-50.
4. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almstrom H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12-14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; **26**: 504-511.
5. Nakling J, Backe B. Adverse obstetric outcome in fetuses that are smaller than expected at second trimester routine ultrasound examination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81**: 846-851.
6. Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. Fetal outcome when the ultrasound estimate of the day of delivery is more than 14 days later than the last menstrual period estimate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **14**: 17-22.
7. Nguyen T, Larsen T, Engholm G, Moller H. A discrepancy between gestational age estimated by last menstrual period and biparietal diameter may indicate an increased risk of fetal death and adverse pregnancy outcome. *BJOG* 2000; **107**: 1122-1129.
8. Wennerholm UB, Bergh C, Hagberg H, Sultan B, Wennergren M. Gestational age in pregnancies after in vitro fertilization: comparison between ultrasound measurement and actual age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 170-174.
9. Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB. The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; **12**: 346-354.
10. Larsen T, Nguyen TH, Greisen G, Engholm G, Moller H. Does a discrepancy between gestational age determined by biparietal diameter and last menstrual period sometimes signify early intrauterine growth retardation? *BJOG* 2000; **107**: 238-244.
11. Deter RL, Buster JE, Casson PR, Carson SA. Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13**: 90-98.
12. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1817-1822.

13. Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; **85**: 843-848.
14. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ* 2007; 836-840.
15. Bahado-Singh RO, Lynch L, Deren O, Morroto R, Copel JA, Mahoney MJ, Williams J, III. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 976-980.
16. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn* 1997; **17**: 155-159.
17. Kuhn P, Brizot ML, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 32-35.
18. Drugan A, Johnson MP, Isada NB, Holzgreve W, Zador IE, Dombrowski MP, Sokol RJ, Hallak M, Evans MI. The smaller than expected first-trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; **167**: 1525-1528.
19. Leelapatana P, Garrett WJ, Warren PS. Early growth retardation in the first trimester: is it characteristic of the chromosomally abnormal fetus? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992; **32**: 95-97.
20. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1437-1440.
21. Salomon LJ, Bernard JP, Nizard J, Ville Y. First-trimester screening for fetal triploidy at 11 to 14 weeks: a role for fetal biometry. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 479-483.
22. Lynch L, Berkowitz RL. First trimester growth delay in trisomy 18. *Am J Perinatol* 1989; **6**: 237-239.
23. Benacerraf BR. Intrauterine growth retardation in the first trimester associated with triploidy. *J Ultrasound Med* 1988; **7**: 153-154.
24. Kallen K. Increased risk of perinatal/neonatal death in infants who were smaller than expected at ultrasound fetometry in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**: 30-34.
25. Nikkila A, Kallen B, Marsal K. Fetal growth and congenital malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29**: 289-295.
26. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21**: 313-321.

27. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; **12**: 78-88.
28. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 1762-1767.
29. Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol* 2004; **28**: 41-50.