

SMÅ UL-BIOMETRIER VED GESTATIONSALDER UNDER 20 UGER

Fremlagt og revideret på Sandbjerg2004

Arbejdsgruppens medlemmer

Lene Sperling (tovholder), Niels Uldbjerg, Jeppe Bohm, Connie Jørgensen

Afgrænsning af emnet

Ved UL-scanning af gravid med sikker termin og med gestationsalder under 20-22 uger findes relativt sjældent biometrier, der afviger med ca. 2 uger eller mere.

Arbejdsgruppens opgave har været at beskrive

- Hvor hyppigt en sådan afvigelse kan forventes ved normal graviditet.
 - Hvor hyppigt den er associeret med patologisk graviditet
 - Guidelines til håndtering af situationen
-

Baggrund:

Små biometrier kan skyldes

- Tidligt indsættende IUGR med senere udvikling af klinisk betydningsfuld IUGR og perinatal død. Det er denne situation mange klinikere er stødt på igennem årene, og som disse guidelines skal forsøge at belyse.

Små biometrier kan også skyldes:

- Måleusikkerhed.
 - Sen ovulation med efterfølgende normal graviditet (9, 13)
 - 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, 15).
 - Lille men rask foster, der trods velfungerende placenta ikke har større genetisk vækstpotentiale.
-

Definition af sikker terminsberegning:

Arbejdsgruppen har ikke forholdt sig til diskussionen om, hvorvidt termin bør fastsættes til 280 eller 282 dage efter SM (7). Nedenfor refereres til arbejder med begge beregninger. Det er næppe af betydning for konklusionerne.

Sikker terminsberegning kan opnås på basis af

- A. En sikker menstruationsanamnese (6, 8), som beror på, at
 - den gravide kan huske sidste menstruations første dag (SM).

- cyklus har været regelmæssig i mindst 3 mdr. med et interval på 28 dage +/- 4 dage.
- 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)

B. En tidligere UL-scanning.

DSOGs UL-gruppe arbejder på guidelines for terminsfastsættelse med UL og foreslår følgende prioritering.

- 1ste. BPD (abdominal UL): 22-55mm
- 2nden. CRL (vaginal UL): <50mm
- 3dje. CRL (abdominal UL): <50mm

Med hensyn til vurdering af IUGR i uge 18-22, forekommer sammenligning med UL efter uge 15 +0 mindre logisk, hvis der forekommer en tidligere datering. Selv ved svær "tidlig UL" kan man næppe forvente over 14 dages diskrepans mellem BPD uge 15 og uge 19.

- C. Transfereringsdato ved IVF ~ Gestationsalder 2 uger + 2 dage
- D. Inseminationsdag ved IUI ~ Gestationsalder 2 uger + 0 dage, som dog overrules af senere CRL.

Øvrige definitioner:

1. Normale UL-biometrier: Der henvises til guidelines fra DSOGs UL-gruppe.
2. Klinisk betydende risiko for IUGR: OR > 2.
3. Klinisk acceptabel falsk positiv rate: <5%.

Hvor hyppigt forekommer små biometrier før uge 20 - (22)?

Hvis terminen baseres på oplysninger fra svangerskabsjournal må man ved

- UL uge 11 – 14 med bestemmelse af CRL forvente biometriaafvigelse svarende til
 - 2-7 dage skønsmæssigt > 25% af alle gravide (5)
 - > 7 dage: 10% af alle gravide med sikker beregning (5)
- UL uge 16 – 20 – (22) med bestemmelse af BPD forvente biometriaafvigelse svarende til
 - > 7 dage 15-25% af alle gravide
 - > 14 dage: 3-7% af alle gravide (1, 2, 3).

Arbejdsgruppen er af den klare opfattelse, at hyppigheden af afvigende CRL eller BPD er væsentligt lavere, end angivet i disse to arbejder, hvis menstruationsanamnesen optages eller revideres i forbindelse af scanningen (evidensgrad A, 13).

Små biometrier og afvigende udkomme af graviditeten.

- Biometrier før graviditetsuge 20 er associeret til fødselsvægt. Drengefostre har f.eks. 2 dages større BPD end piger (12, 14)

- CRL (uge 11-14) og udkomme
 - CRL 2-7 dage mindre end forventet:
 - fødselsvægt < 5 percentilen ~ OR = 3,0 (5)
 - CRL >7 dage mindre ned forventet:
 - fødselsvægt < 5 percentilen ~ OR < 2,0 (5)

Denne gruppe domineres uden tvivl af en stor gruppe normale gravide med forkert menstruationsanamnese. Det forklarer OR < 2.
- BPD (uge 16-20- (22)) og udkomme
 - BPD > 7 dage mindre end forventet:
 - perinatal død ~ OR = 2,0 (3)
 - BPD > 14 dage mindre end forventet:
 - perinatal død ~ OR = 2,0 (1, 2) & IUGR ~ OR = 1,6 (1)
 - hyppighed af misdannelser let øget, OR 1,2; p>5% (2)
 - Kromosomanomalier findes næsten udelukkende hos fostre med karakteristiske misdannelser (12)

Ref. 1 er baseret på oplysninger fra svangerskabsjournal. Man må derfor forvente cases kontamineret med mange normale gravide med usikker menstruationsanamnese. Uden disse ville OR blive større.

I disse arbejder har man anvendt UL-datering. Ved ”tidlig IUGR” er gestationsalderen og dermed graden af IUGR derfor underestimeret. Fødselsvægt under 2500g kan her være et supplerende udtryk for reel SGA (2, 15)

Konklusion:

Uge 11-14

- Ved CRL/BPD 2-7 dage mindre end forventet kan man i klinisk praksis næppe iværksætte specielt kontrolprogram. Falsk positivraten er for stor – langt over 5%.
- Ved CRL/BPD 8 dage eller mere under forventet kan BPD måling uge 19 overvejes.

Uge 16-20 – (22)

- Incidensen af BPD/HC på 8 dage eller mere under forventet forekommer med falsk positiv rate langt over 5%.
- Incidensen af BPD/HC over 14 dage mindre end forventet skønnes < 5%
- Ved BPD over 14 dage mindre end forventet er risikoen for specielt perinatal død og IUGR så stor (OR > 2-3), at tilbud om speciel kontrol skønnes rimelig, selvom der ikke foreligger undersøgelser, der dokumenterer effekten heraf.

Forslag til håndtering af små biometrier i graviditetens første halvdel:

- Ved cephalic index under 0,70 korrigeres BPD eller kasseres til fordel for HC (evidensgrad C)
- Menstruationsanamnesen revideres omhyggeligt (evidensgrad B)
- Misdannelsesscanning (evidensgrad B)

- Karyotype tilbydes kun ved misdannelse (evidensgrad B)
 - Vægtscanning uge 25-28 og evt. 4-6 uger senere (evidensgrad B)
 - Herudover håndteres graviditeten afhængigt af vægtestimaterne som beskrevet i Sandbjerg guidelines "Intrauterin væksthæmning".
 - Nedenstående helt eksperimentelle behandling kan overvejes:
 - ASA (50-75 mg) til grav uge 36 (evidensgrad B, 11)
 - C-vitamin 1000 mg per dag resten af graviditeten
 - E-vitamin 400 IE per dag resten af graviditeten
 - Calcium 200 mg per dag resten af graviditeten
 - Klexane® 40 mg per dag fra uge 7 (kun på speciel indikation)
-

Referencer:

- 1) 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;81:846-51.
- 2) Tunón K, Eik-Nes S, Grøttum P. Fetal outcome when ultrasound estimate of the day of delivery is more than 14 days later than the last menstrual period estimate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 199;14:17-22.
- 3) 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(9):1122-9.
- 4) Dickey RP, Gasser RF. Ultrasound evidence for variability in the size and development of normal human embryos before the tenth post-insemination week after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1993;8:331-7.
- 5) Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998;339:1817-22.
- 6) 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(5): 422-9.
- 7) Olsen O, Aaroe Clausen J. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104(11): 1221-2
- 8) Chiazze L JR, Brayer FT, Macisco JJ JR, Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *J Am Med Assoc* 1968; 203(6): 377-80
- 9) Blaas HG, Eik-Nes SH, Bremnes JB. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 346-54.
- 10) Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Feb; 168(2): 547-55.
- 11) Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Apr; 104(4): 450-9.
- 12) Henriksen TB, Wilcox AJ, Hedegaard M, Secher NJ. Bias in studies of preterm and postterm delivery due to ultrasound assessment of gestational age. *Epidemiology.* 1995; 6(5): 533-7.
- 13) 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 Feb; 107(2): 238-44.
- 14) Källén K. Mid-trimester ultrasound prediction of gestational age: advances and systematic errors. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2002; 20: 225-63.

- 15) 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(2): 90-8.