Det tillväxthämmade fostret

…och när förlöser vi

Jana Brodszki, MD, PhD
Lund, Skånes Universitetssjukhus

Deklaration av jäv, intressekonflikter och bindningar

- INGA

SGA versus FGR

- SGA = Small for gestational age
- FGR = Fetal growth restriction (motsvarar det tidigare begreppet IUGR)

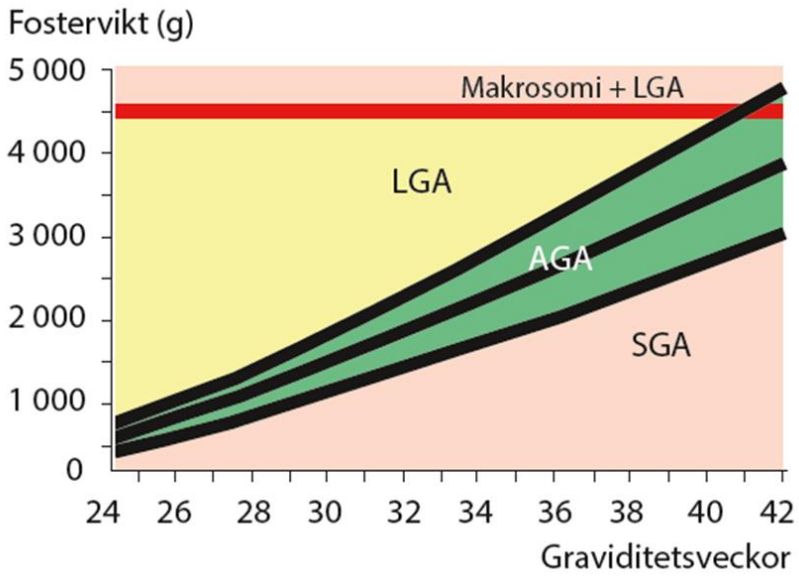
Brodszki 2021

SGA versus FGR

- SGA = Small for gestational age

Foster vars vikt ligger 2 SD eller mer under medelvikten för graviditetslängden (definition i Sverige och Skandinavien)

2.3% i en normal population klassas som SGA



- Internationellt används 10e percentilen,

10% i en normal population klassas som SGA

Brodszki 2021

SGA versus FGR

- FGR = Fetal growth restriction

Dynamiskt begrepp där fostret inte har uppnått sin tillväxtpotential

Ett foster som är FGR kan vara SGA eller AGA

SGA foster med avvikande/patologiska intrauterina blodflöden (Doppler ultraljud)

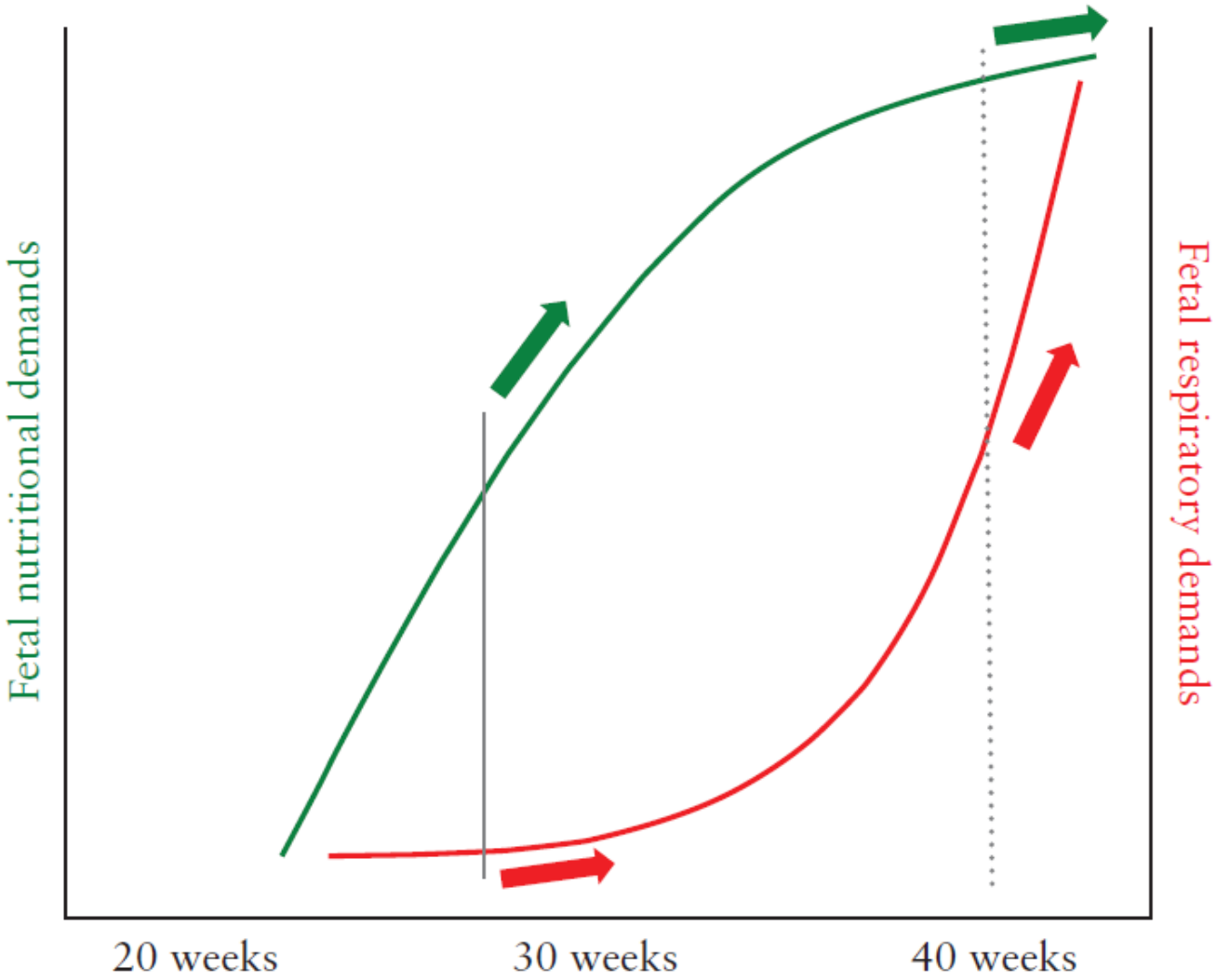
Avvikande tillväxttakt (delta ≥ 11 % på två veckor)

Brodszki 2021

Karaktäristika	Tidig FGR (<32 v)	Sen FGR (≥32 v)
Största utmaning	Handläggning	Detektion
Prevalens	30%	70%
Ultraljudsfynd	Oftast SGA	Inte alltid SGA
Hypertoni/preeklampsi	Vanligt	Ej vanligt
Placentapatologi	Placentationsstörning, maternell vaskulär malperfusion av placenta	Ospecifika förändringar
Perinatal morbiditet och mortalitet	Hög	Låg
Maternell kardiovaskulär hemodynamik	Låg hjärtminutvolym, hög perifer vaskulär resistens	Mindre uttalade maternella kardiovaskulära förändringar

Modifierad efter förlaga: Lees CC et al. 2020

Karakteristika	Tidig FGR	Sen FGR
Tolerans för hypoxi	hög	låg
Metabola krav	låga	höga



Thilaganathan et al. 2018

TRUFFLE

Ultrasound Obstet Gynecol 2013; **42**: 400–408
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.13190

Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE)

C. LEES[1], N. MARLOW[2], B. ARABIN[3], C. M. BILARDO[4], C. BREZINKA[5], J. B. DERKS[6], J. DUVEKOT[7], T. FRUSCA[8], A. DIEMERT[9], E. FERRAZZI[10], W. GANZEVOORT[11], K. HECHER[9], P. MARTINELLI[12], E. OSTERMAYER[13], A. T. PAPAGEORGHIOU[14], D. SCHLEMBACH[15], K. T. M. SCHNEIDER[13], B. THILAGANATHAN[14], T. TODROS[16], A. VAN WASSENAER-LEEMHUIS[17], A. VALCAMONICO[8], G. H. A. VISSER[18] and H. WOLF[11], on behalf of the TRUFFLE Group#

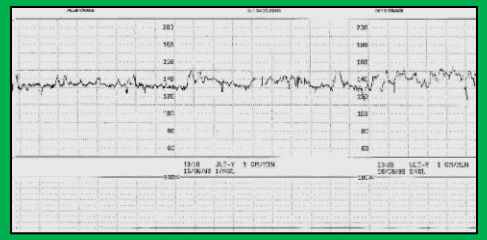
- RCT, 20 sjukhus, 2005-2010
- 503 kvinnor randomiserades till 3 armar (cCTG, tidiga och sena flödesförändringar i ductus venosus)
- Primärt utfall – överlevnad utan neurologisk skada vid 2 års ålder

Brodszki 2021

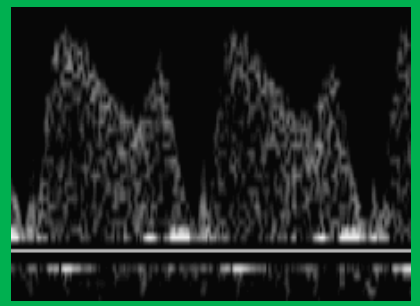
TRUFFLE study

Randomized Management Study in IUGR

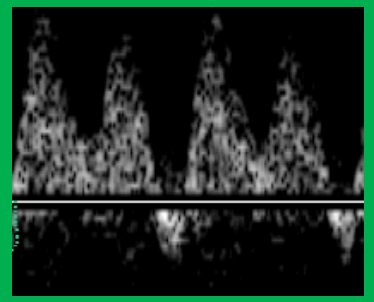
Computerized CTG



Early ductus changes



Late ductus changes



All groups as safety net: computerized CTG, umbilical artery Doppler

Lees C 2014

TRUFFLE

Composite primary outcome

	CTG STV	DV p95	DV no A		Total
Study group at inclusion	166	167	170		503
Infants with known outcome*	144 (87%)	142 (85%)	157 (92%)		443 (88%)
Survivors evaluated for neuro-development**	131 (86%)	131 (84%)	140 (92%)		402 (87%)
Survival without impairment					
Percentage of evaluated surviving infants [a]	111 (85%)	119 (91%)	133 (95%)		363 (90%)
Percentage of all infants with known outcome [b]	(77%)	(84%)	(85%)		(82%)

[&] Includes adjusted Bayley 2 MDI scores (MDI + 5points)
a Linear association p = 0.004; Chi-square DVnoA vs CTG-STV p = 0.005
b Linear association p = 0.09; Chi-square DVnoA vs CTG-STV p = 0.09
* Percentage of all infants
** Percentage of surviving infants
[#] Percentage of evaluated infants

Lees C 2014

Tidig tillväxthämning

Referens	Levande födda n	GÅ vid inklusion	Överlevnad 2 år
Schwarze et al. UOG 2005	53	<32 wks	89 %
Hartung et al. UOG 2005	11	<29 wks	64 %
Baschat et al. UOG 2007	326	<30 wks	69 %
Mari et al. JUM 2007	34	≤32 wks	71 %
Brodszki et al. UOG 2009	42	24 - 29 wks	90 %

Brodszki 2021

Tidig tillväxthämning

Referens	Levande födda n	GÅ vid inklusion	Överlevnad 2 år
Schwarze et al. UOG 2005	53	<32 wks	89 %
Hartung et al. UOG 2005	11	<29 wks	64 %
Baschat et al. UOG 2007	326	<30 wks	69 %
Mari et al. JUM 2007	34	≤32 wks	71 %
Brodszki et al. UOG 2009	42	24 - 29 wks	90 %
Lees et al. *(TRUFFLE)* UOG 2013	503	26 - 32 wks	92 %

Brodszki 2021

Tidig tillväxthämning

Referens	Levande födda n	GÅ vid inklusion	Överlevnad 2 år
Schwarze et al. UOG 2005	53	<32 wks	89 %
Hartung et al. UOG 2005	11	<29 wks	64 %
Baschat et al. UOG 2007	326	<30 wks	69 %
Mari et al. JUM 2007	34	≤32 wks	71 %
Brodszki et al. UOG 2009	42	24 - 29 wks	90 %
Lees et al. *(TRUFFLE)* UOG 2013	503	26 - 32 wks	92 %
Morsing et al. UOG 2021	139	23 - 29 wks	83 %

Brodszki 2021

Ultrasound Obstet Gynecol 2021; **57**: 931–941
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.23101.
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Infant outcome after active management of early-onset fetal growth restriction with absent or reversed umbilical artery blood flow

E. MORSING[1], J. BRODSZKI[2], A. THURING[2] and K. MARŠÁL[2]

Retrospektiv svensk kohortstudie 1998-2015

139 foster med FGR och BFC IIIA/IIIB förlösta < 30 graviditetsveckor

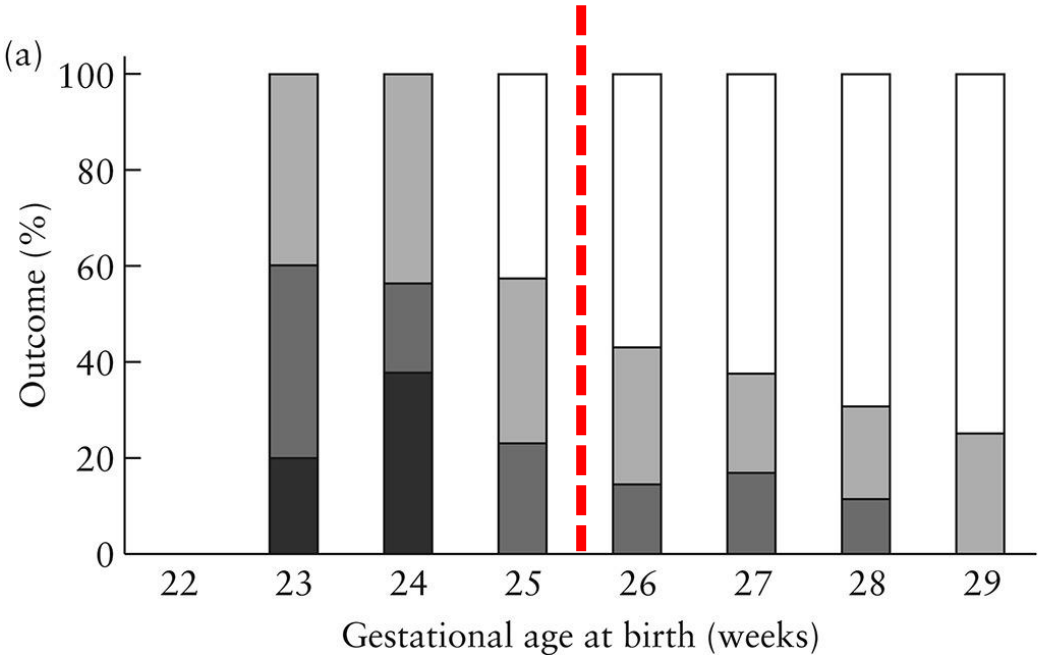
Median gv vid födelse 26+5 (range 23+3 – 29+6)

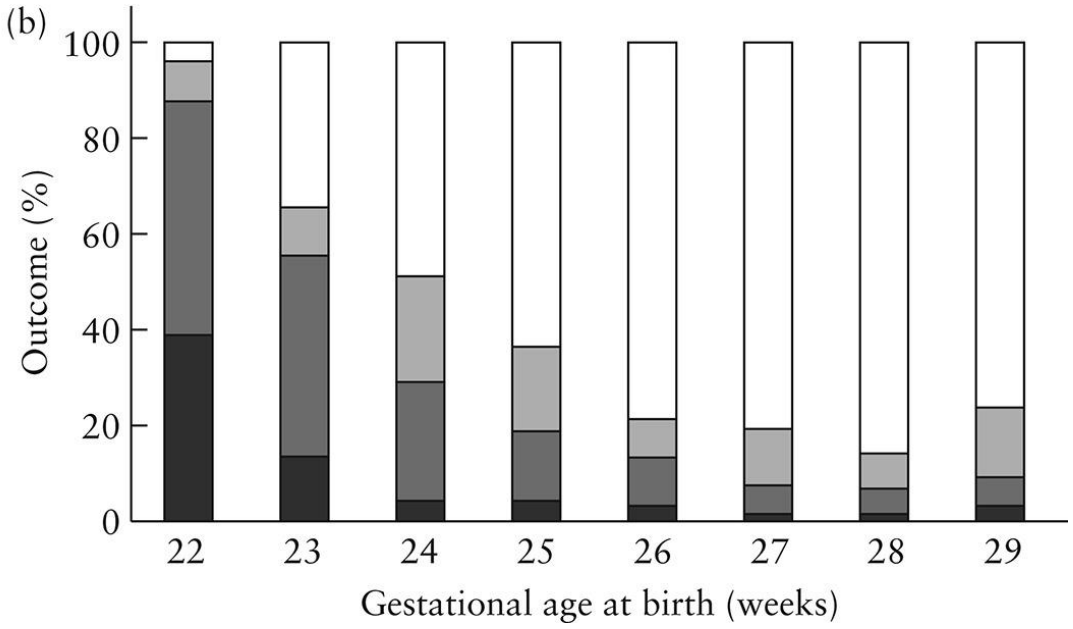
Kontrollgrupp alla AGA barn (n = 946) förlösta < 30 graviditetsveckor

Brodszki 2021

- Ingen skillnad i perinatal mortalitet (12 % vs 15 %)
- Ingen skillnad i neonatal morbiditet förutom högre incidens av kronisk lungsjukdom och sepktikemi i FGR gruppen
- Signifikant lägre prevalens av IVH i FGR gruppen (4 % vs 12%)
- Ingen skillnad i överlevnad vid 2 års åldern (83% vs 82 %)
- Ingen skillnad i förekomst av CP (7 % vs 8 %)
- Överlevnad utan NDI (neurodevelopmental impairment) lägre i FGR gruppen (62 % vs 83 %)

Brodszki 2021





FGR med BFC IIIA/IIIB

AGA

Morsing et al. 2021

Tidig tillväxthämning

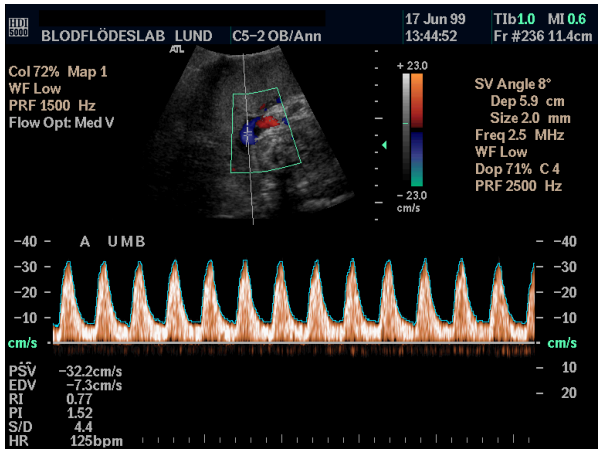
- Överlevnad vid tidig FGR är jämförbar med AGA barn med motsvarande gestationsålder

- Aktiv handläggning och strukturerade övervaknings- och handläggningsprotokoll förbättrar det perinatala utfallet och långtidsutfallet

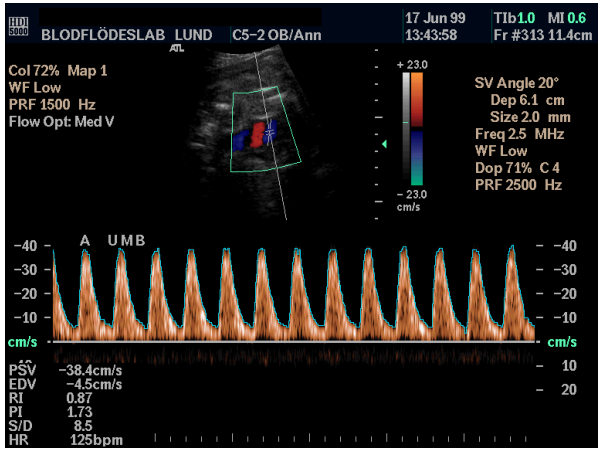
Brodszki 2021

Tidig tillväxthämning

- BFC I
  Kontroller 1-2 gånger per vecka
  Doppler, CTG, AFI
  Varannan vecka fetometri



- BFC II
  Kontroller 3 gånger per vecka
  Doppler CTG, AFI
  Varannan vecka fetometri



Brodszki 2021

Tidig tillväxthämning

- BFC III A

Individuell handläggning utifrån gestationsålder

Doppler dagligen

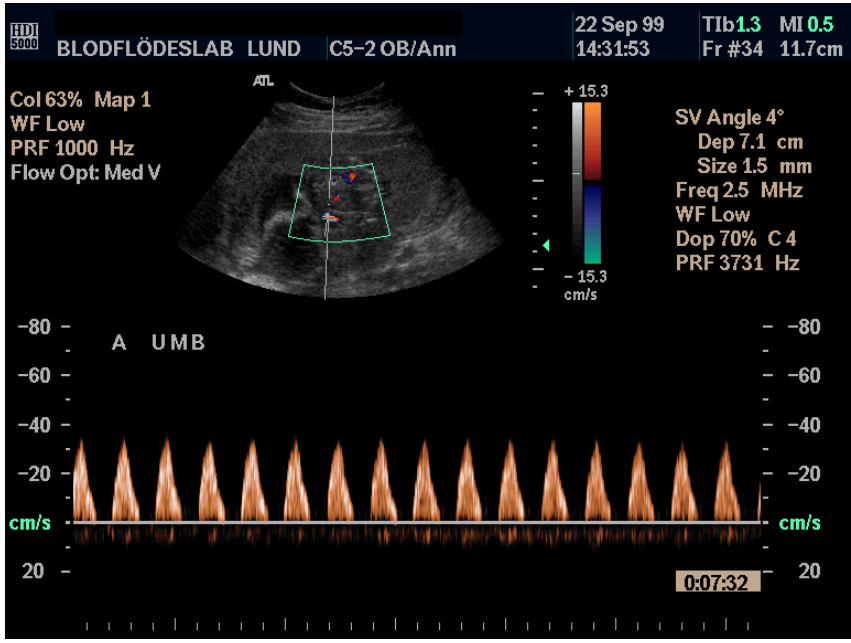
CTG x 2-3 dagligen

Steroider

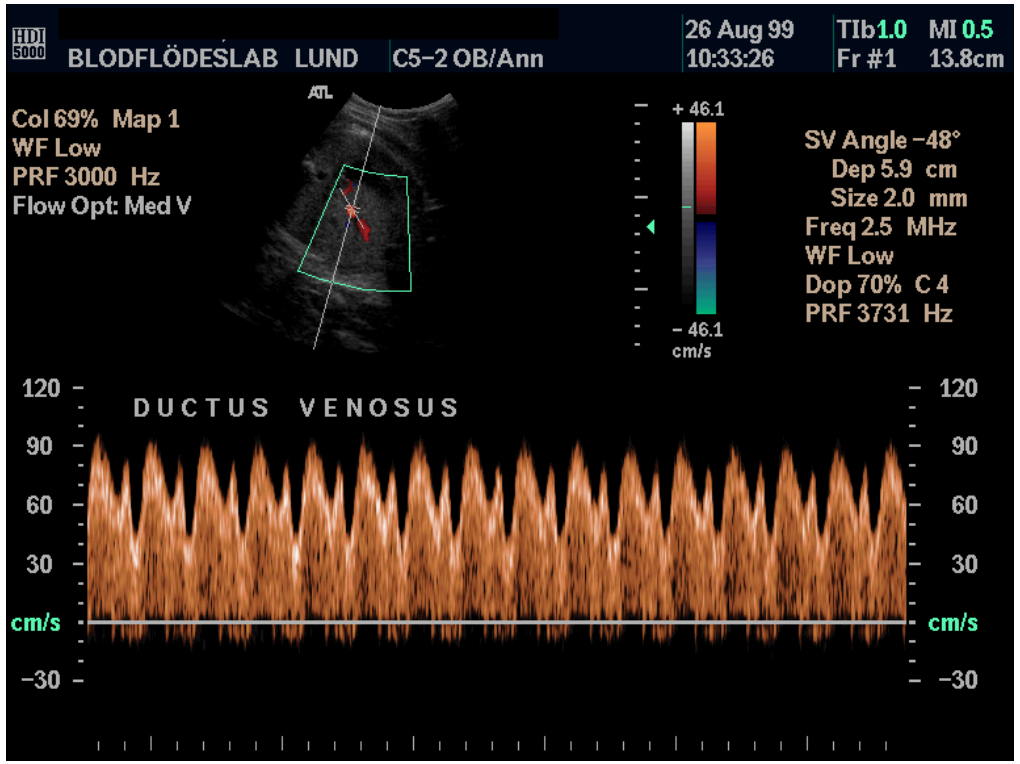
Kartläggning av venös cirkulation

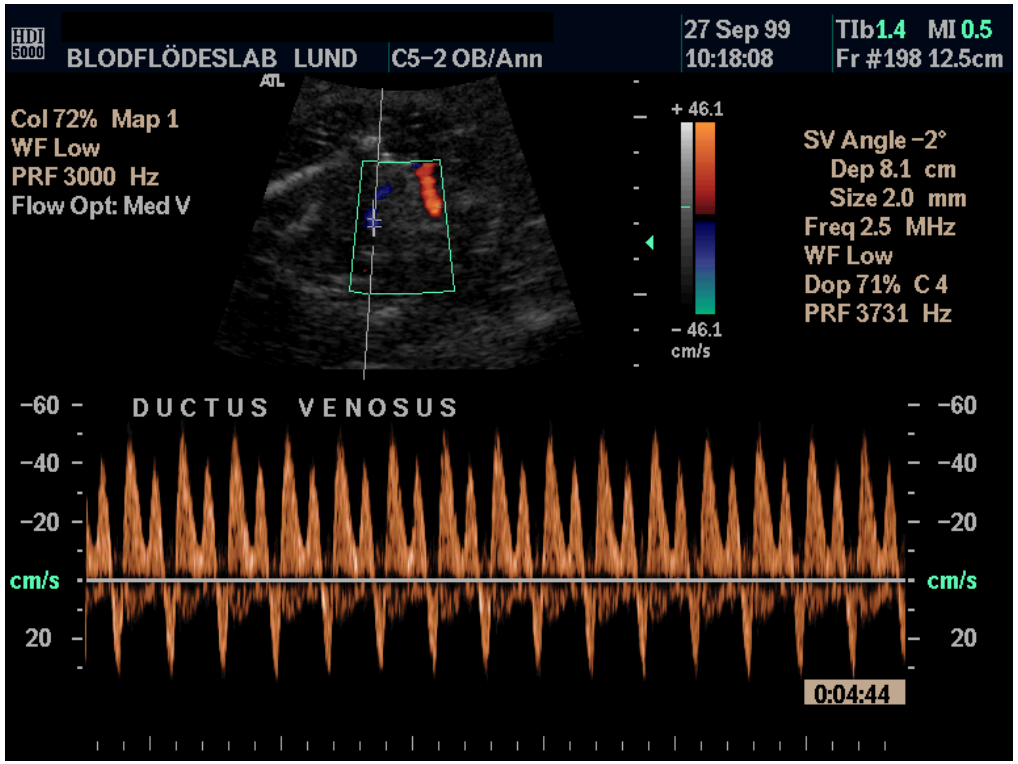
Pulsationer i vena umbilicalis (Ja/Nej)

Ductus venosus



Brodszki 2021





Förlossning om snabb progress i ductus venosus, innan a-våg blir reverserad

Brodszki 2021

Tidig tillväxthämning

- BFC III B

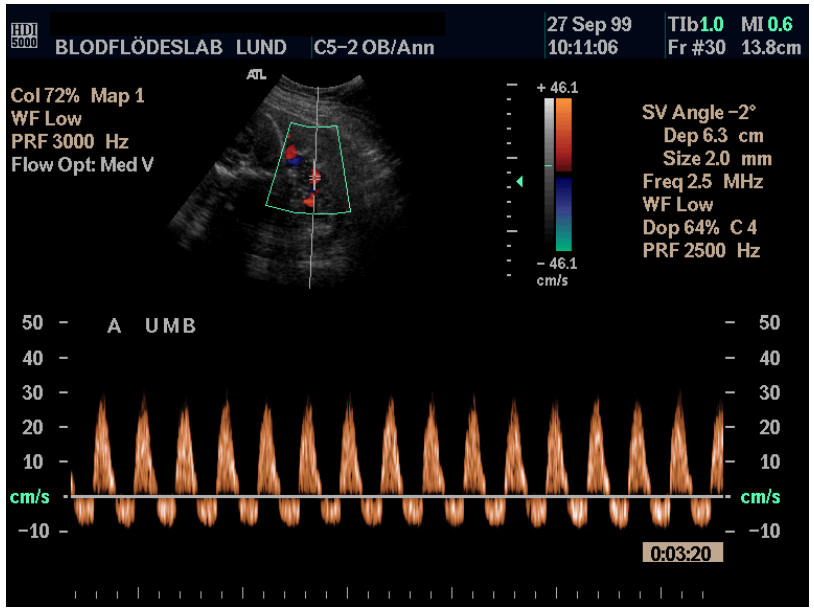
Steroider

Förlossning inom 24 timmar

24+0 – 26+6 Individuell handläggning

CTG kontinuerlig övervakning alt.

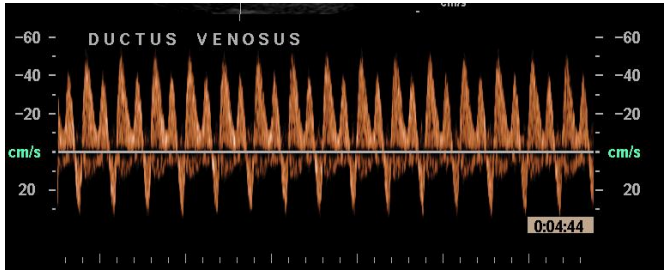
2-4 gånger dagligen

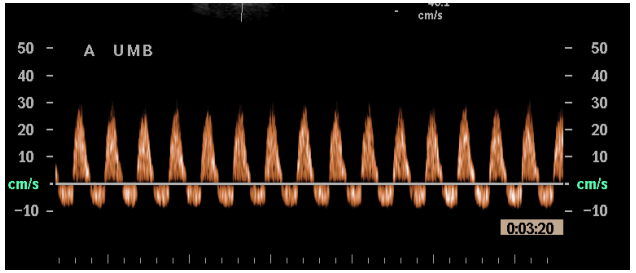


Brodszki 2021

Tidig tillväxthämning

- Förlossning om snabb progress i ductus venosus eller vid reverserat diastoliskt flöde i arteria umbilicalis





Brodszki 2021

Sen tillväxthämning

Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure

S. J. GORDIJN*, I. M. BEUNE*, B. THILAGANATHAN†, A. PAPAGEORGHIOU†, A. A. BASCHAT‡, P. N. BAKER§, R. M. SILVER¶, K. WYNIA** and W. GANZEVOORT††

Late FGR: *GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies*
AC/EFW < 3rd centile *Or at least two out of three of the following* 1. AC/EFW < 10th centile 2. AC/EFW crossing centiles > 2 quartiles on growth centiles* 3. CPR < 5th centile *or* UA-PI > 95th centile

Brodszki 2021

Sen tillväxthämning

- Ovanligt med avsaknad av bloflödet i diastole i arteria umbilicalis

  Dvs ovanligt med BFC III A och III B

- Den sekventiella förändringen av alla blodflödesparametrar med tiden ses sällan jämfört med tidig FGR förutom

- Redistribution till MCA (arteria cerebri media)

Brodszki 2021

Sen tillväxthämning

- Lund, Skånes Universitetssjukhus
- 4000 förlossningar per år

1998 – 2020

28 592 blodflödesundersökningar i högriskgraviditeter

27 fall med BFC III A

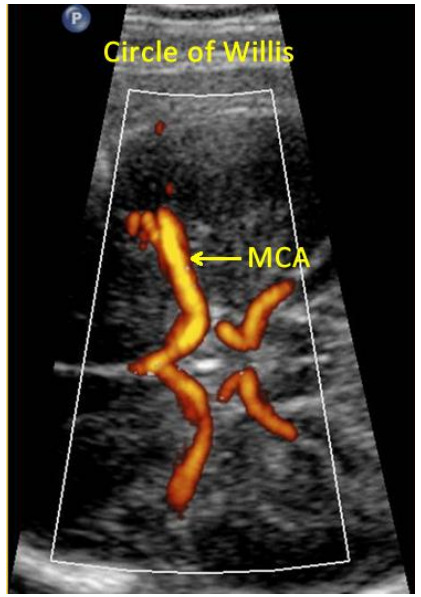
4 fall med BFC III B

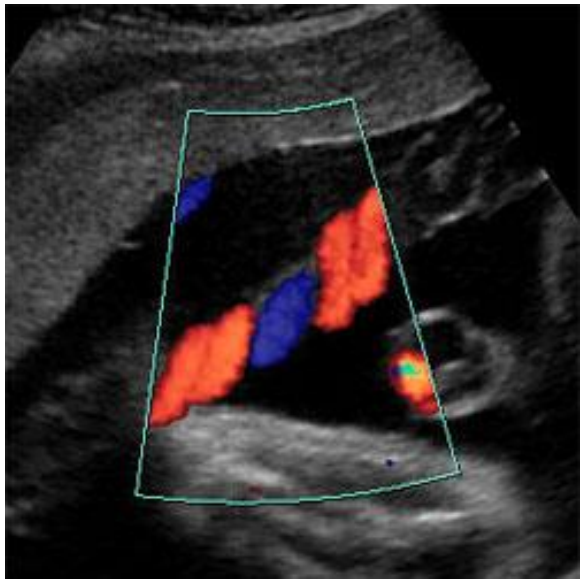
≥ 32+0

Brodszki 2021

CPR = cerebroplacental ratio:

PI MCA / PI A umbilicalis



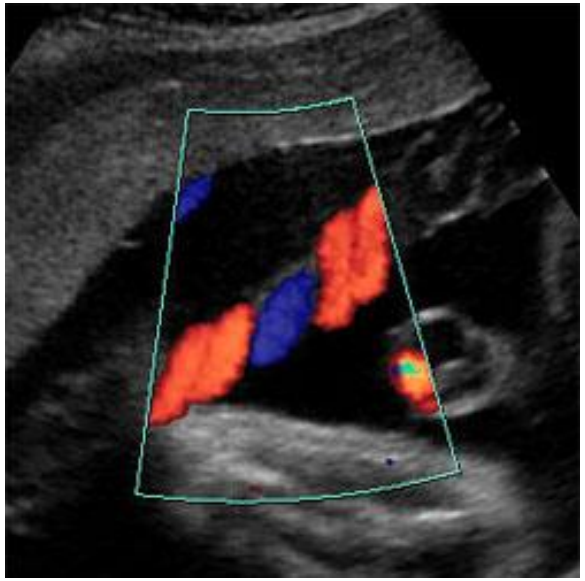


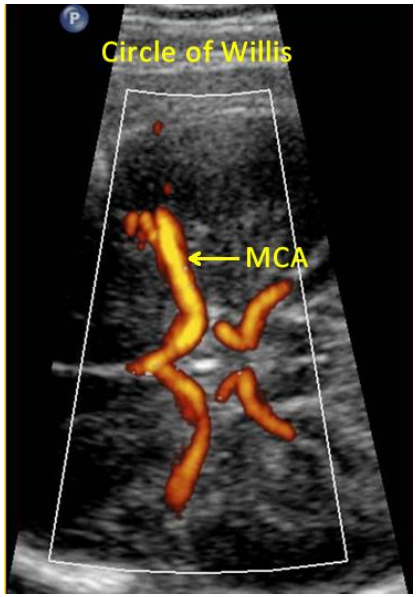
Brodszki 2021

Ultrasound Obstet Gynecol 2018; **52**: 5–8.

UCR = Umbilical Cerebral Ratio:

PI A umb / PI MCA





Brodszki 2021

TRUFFLE

Trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe

Brodszki 2021

Imperial College London

TRUFFLE 2 Study

Singleton non-anomalous pregnancy, 32+0 to 36+6 weeks, able to give informed consent, age ≥ 18

AND

EFW or AC < 10th centile

OR

AC drop by 50 percentiles since an ultrasound scan at 18-32 weeks

AND

Normal computerised CTG (STV > 4.5msec)

AND

Umbilical Cerebral Ratio ~~> 1.0 at 32+0 - 33+6 weeks~~ or > 0.8 at 34+0 - 36+6 weeks

(UCR must be repeated within 2 – 24 hours to confirm abnormal reading)

AND

No contra-indication to either trial arm

Brodszki 2021

Imperial College London

TRUFFLE 2 Study

RANDOMISATION (at time of 2nd abnormal UCR) 1:1 central with minimisation by centre and risk factor

IMMEDIATE DELIVERY

Delivery or start of induction of labour within 48 hours of randomisation

To allow for administration of corticosteroids and magnesium sulphate (see guidance)

DELAYED DELIVERY

Twice weekly ultrasound Doppler and cCTG

Delivery mandatory if cCTG STV < 4.5 msec OR repeated decelerations

OR ≥ 32 + 0 if UA EDF is reversed
OR ≥ 34 + 0 if UA EDF absent
OR ≥ 36 + 0 if UA PI >95th centile

PRIMARY OUTCOME Composite perinatal outcome

SECONDARY OUTCOME 2 year neurodevelopment PARCA-R score

Brodszki 2021

TRUFFLE 2 studie

- Mer än 50 deltagande centra i Europa

- Sverige: Lund/Malmö
  Uppsala
  Stockholm
  Linköping

VR anslag på 20 miljoner kronor

Sen tillväxthämning

- Värdera den kliniska helhetsbilden

  Skattad fostervikt, viktavvikelse, tillväxttakt, AFI

  Blodflöde i arteria umbilicalis och uterinakärlen

  Förekomst av riskfaktorer och maternell sjukdom

- BFC II – förlossning kan övervägas från 34+0

- Flöden i arteria cerebri media (CPR, UCR) – avvakta resultat från randomiserade studier

Brodszki 2021

Tack !