

# Fetal growth restriction

Citation for published version (APA):

Hendrix, M. L. E. (2021). *Fetal growth restriction: observation over time*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210924mh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20210924mh](https://doi.org/10.26481/dis.20210924mh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

This thesis provides insight into the role of fetal growth velocity and placental biomarkers in identifying fetus with growth restriction during pregnancy and the association with neonatal outcomes. This chapter summarizes the findings of the research performed in this thesis and highlights the most important conclusions and implications for clinical practice and future research.

**Chapter 1** presents a general introduction with the objectives of this thesis. This chapter describes the challenge of defining fetal growth restriction and the difference with small-for-gestational age (SGA) neonates. We introduce the concept of undetected fetal growth restriction in the group of appropriate-for-gestational age (AGA) neonates who are at increased risk of adverse neonatal outcome. We put forward the hypothesis that fetal growth velocities and placental biomarkers have a potential role in identifying these growth restricted fetuses.

**Chapter 2** describes the association between reduced fetal growth velocities and adverse neonatal outcome in AGA neonates in a large retrospective cohort study. Growth velocities of the abdominal circumference, biparietal diameter, head circumference and femur length, were measured between 20 and 32 weeks of pregnancy. Neonates with a birth weight percentile between the 10-50<sup>th</sup> had lower growth velocities compared to neonates with a birth weight between the 50<sup>th</sup>-80<sup>th</sup> percentile. Neonates with adverse neonatal outcome had significantly lower growth velocities of the abdominal circumference, head circumference and biparietal diameter. A reduced abdominal circumference growth velocity is associated with adverse neonatal outcome. Neonates with a birthweight lower than was expected earlier in pregnancy, based on the abdominal circumference measurement at 20 weeks, had more adverse neonatal outcomes, hospital and NICU stays at birth. This chapter highlights the importance of performing a third trimester scan to calculate growth velocities.

**Chapter 3** evaluates the value of adding fetal growth velocity and first trimester maternal biomarkers to a baseline model for the prediction of SGA neonates and AGA neonates with reduced growth. The baseline model consists of maternal characteristics, obstetric history,  $\beta$ -hCG, PAPP-A and a single abdominal circumference measurement at 32 weeks. SGA neonates compared with AGA neonates had higher levels of sFlt-1 and a higher sFlt-1/PIGF ratio in first trimester. SGA neonates with reduced growth showed lower PAPP-A and  $\beta$ -hCG, higher sFlt-1 and higher sFlt-1/PIGF ratio compared with AGA neonates with normal growth. AGA neonates with reduced growth showed lower PAPP-A levels and more adverse neonatal outcomes compared with AGA neonates with normal growth.

The addition of growth velocities or biomarkers to the baseline model improved the prediction of SGA neonates. The combination of baseline characteristics, growth velocity and placental biomarkers gave the best prediction for SGA. In

conclusion, adding fetal growth velocity and placental biomarkers to baseline characteristics, improves the prediction of SGA neonates. Combining these predictors may recognize AGA neonates with reduced growth velocity and those at risk for adverse neonatal outcome.

**Chapter 4** shows the longitudinal changes of biomarkers in women with early and late-onset placental dysfunction. The longitudinal changes in biomarkers compared with a single time point measurement are described. Early-onset placental dysfunction was defined as placenta-mediated complications (fetal growth restriction, preeclampsia and placental abruption) diagnosed before 34 weeks of gestation. Late-onset placental dysfunction was defined as preeclampsia or pregnancy induced hypertension, diagnosed after 34 weeks of gestation. Women with early-onset placental dysfunction had a lower increase in PIGF and a higher increase of sFlt-1 between 12 and 30 weeks of pregnancy compared with the reference group without placental dysfunction. The late-onset group did not show any differences in longitudinal biomarker levels compared with the reference group. During second trimester the sFlt-1/PIGF ratio had a better performance for the prediction of early-onset placental dysfunction than either sFlt-1 or PIGF alone. While during third trimester all individual biomarkers were significantly related to early-onset placental dysfunction. From first trimester, the longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio is already discriminatory for early-onset placental dysfunction. In conclusion, sFlt-1/PIGF ratio has the best predictive performance for early-onset placental dysfunction. Longitudinal measurements are only useful for early-onset placental disease. Late-onset placental dysfunction is a heterogeneous disease, and first trimester placental biomarkers have a poor predictive performance for identifying patients high-risk for developing a late-onset placental disease.

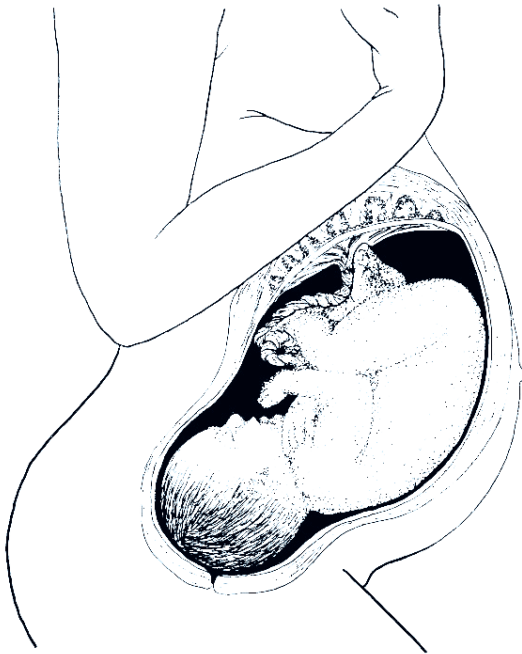
In **Chapter 5** we conducted a systematic review including 26 studies to describe longitudinal changes in biomarker concentrations and optimal discriminatory cut-off values for PIGF and sFlt-1 in the screening of SGA neonates. There was a wide variety in study design, outcome definition, assay methods and time of screening, which makes the studies very heterogeneous. Using gestational age specific intervals, we showed that the largest differences between in the SGA and reference group were found in PIGF and after 26 weeks of gestational age. A moderate predictive performance was found with a wide range, reflecting the heterogeneity in studies. Because of the limited number of studies using fetal growth restriction as outcome, it was not possible to report optimal cut-off biomarker levels for this outcome. More research is needed to see if these biomarkers are sufficiently able to differentiate growth restriction on their own and how these biomarkers in combination with other relevant clinical and ultrasound parameters can be used in clinical routine diagnostics.

**Chapter 6** investigates the presence of maternal vascular malperfusion (MVM) lesions in SGA and subgroups of AGA neonates. MVM lesions are a consequence of defective remodeling of maternal spiral arteries, leading to fetal growth restriction. There is limited literature about the prevalence and impact of MVM lesions in pregnancies with normal fetal growth. Our study showed that MVM lesions are also encountered in placentas from AGA neonates. The presence of MVM lesions correlated inversely with birthweight even in AGA neonates. The combination of maternal characteristics, fetal growth velocity and placental biomarkers gave the best prediction for the presence of MVM lesions. These results suggest that a subgroup of normal weight neonates have features of FGR and are potentially at risk for adverse neonatal outcomes. Fetal growth velocity, placental biomarkers and the presence of MVM lesions may identify these high-risk fetuses.

**Chapter 7** describes the validation of the fetal medicine foundation (FMF) first trimester risk predicting model for SGA in our own cohort. We used the model to calculate risks for term SGA and fetuses with reduced growth velocity using baseline screening and biomarkers. The performance of the FMF algorithm for term SGA was similar using either the baseline screening or the baseline screening combined with placental biomarkers and maternal mean arterial blood pressure. Models were poorly calibrated and tended to underestimate the risk of SGA and reduced growth velocity in our study population.

**Chapter 8** shows postnatal growth measurements during the first five years of life in SGA and AGA neonates. Neonates born in the Maastricht University Medical Centre had check-ups at the Community Health Service (GGD). SGA neonates had a lower height and weight compared to AGA neonates till 3 years. Catch-up, defined as the difference in growth between 4 weeks and 3 years, was not different between both groups. However, neonates with reduced fetal growth had a higher risk for catch-up growth in height compared with normal growing fetuses. This suggests a role for fetal growth velocity in predicting fetal and even subsequent postnatal growth and consequently health risks in adulthood.

**Chapter 9** elaborates on general discussion points of findings addresses in this manuscript within the context of recent literature. Subsequently, a reflection on the definition of fetal growth restriction is described, four conceptual phenotypes of fetal growth patterns are discussed, based on data presented in this thesis, combined with current knowledge about angiogenic biomarkers and placental histology. Practical implications about prediction and monitoring of fetal growth restriction and future perspectives were provided.



Deze thesis verschaft inzicht in de rol van foetale groei snelheid en placentaire biomarkers in het identificeren van een foetus met groei vertraging tijdens de zwangerschap en de associatie met neonatale uitkomsten. Dit hoofdstuk vat de bevindingen samen van het onderzoek uitgevoerd in deze thesis en benadrukt de meest belangrijke conclusies en implicaties voor de klinische praktijk en toekomstig onderzoek.

**Hoofdstuk 1** geeft een algemene introductie met de doelstellingen van dit proefschrift weer. Dit hoofdstuk beschrijft de uitdaging om foetale groei restrictie te definiëren en hoe het verschil met small-for-gestational age (SGA) neonaten te maken. We introduceren het concept van ongedetecteerde foetale groei vertraging in de groep van appropriate-for-gestational age (AGA) neonaten met een verhoogde kans op een afwijkende neonatale uitkomst. We hebben de hypothese naar voren gebracht dat foetale groei snelheden en placentaire biomarkers een potentiële rol hebben in het identificeren van deze groei vertraagde foetussen.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de associatie tussen verminderde groei snelheid en een afwijkende neonatale uitkomst in AGA neonaten in een grote retrospectieve cohort studie. Groeisnelheden van de buik omtrek, biparietale diameter, hoofdomtrek en femur lengte, werden bepaald tussen 20 en 32 weken van de zwangerschap. Neonaten met een geboorte gewicht tussen het 10-50<sup>ste</sup> percentiel hadden lagere groei snelheden vergeleken met neonaten met een geboorte gewicht percentiel tussen 50-80<sup>ste</sup> percentiel. Kinderen met een afwijkende neonatale uitkomst hadden een significant lagere groeisnelheid van de buik omtrek, hoofd omtrek en biparietale omtrek. Een verminderde groei snelheid van de buik omtrek is geassocieerd met een ongunstige neonatale uitkomst. Neonaten met een geboortegewicht lager dan verwacht op basis van de buik omtrek op 20 weken hadden meer afwijkende neonatale uitkomsten, ziekenhuis en NICU opnames. Dit hoofdstuk benadrukt het belang van een derde trimester scan om groei snelheden te berekenen.

**Hoofdstuk 3** evalueert de waarde van het toevoegen van foetale groei snelheid en eerste trimester maternale biomarkers aan de baseline screening, voor de voorspelling van SGA neonaten en AGA neonaten met verminderde groei. Het baseline model bestaat uit maternale karakteristieken, obstetrische voorgeschiedenis,  $\beta$ -hCG, PAPP-A en een enkele foetale buik omtrek meting op 32 weken. SGA neonaten vergeleken met AGA neonaten hadden hogere bloed concentraties sFlt-1 en een hogere sFlt-1/PIGF ratio in het eerste trimester. SGA neonaten met verminderde groei lieten lagere PAPP-A en  $\beta$ -hCG, hoger sFlt-1 en een hogere sFlt-1/PIGF ratio zien vergeleken met AGA neonaten met een normale groei.

De toevoeging van groeisnelheden of biomarkers aan het baseline mode verbeterde de voorspelling van SGA neonaten. De combinatie van baseline karakte-

ristieken, groei snelheid en placenta biomarkers gaf de beste voorspelling voor SGA. We concludeerden dat het toevoegen van foetale groei snelheid en placenta biomarkers aan de baseline karakteristieken de predictieve kracht ten aanzien van SGA neonaten verbeterd. Het combineren van deze voorspellers zou mogelijk AGA neonaten met verminderde groei snelheid herkennen en diegene met een verhoogd risico op een afwijkende neonatale uitkomst.

**Hoofdstuk 4** laat de longitudinale verandering van biomarkers in vrouwen met vroeg en laat-ontstane placenta dysfunctie zien. De longitudinale veranderingen in biomarkers vergeleken met een een-punts meting zijn beschreven. Vroeg-ontstane placenta dysfunctie was gedefinieerd als placenta-gemedieerde complicaties (foetale groei restrictie, preeclampsie en abruptio placentae) gediagnosticeerd voor 34 weken zwangerschapsduur. Laat-ontstane placenta dysfunctie was gedefinieerd als preeclampsie of zwangerschaps geïnduceerde hypertensie, gediagnosticeerd na 34 weken zwangerschapsduur. Vrouwen met vroeg-ontstane placenta dysfunctie hadden een geringere toename in PIGF en een grotere stijging in sFlt-1 tussen 12 en 30 weken zwangerschap vergeleken met de referentie groep zonder placenta dysfunctie. De laat-ontstane groep liet geen verschillen zien in longitudinale biomarker levels vergeleken met de referentie groep. Gedurende het tweede trimester had de sFlt-1/PIGF ratio een betere voorspelling voor de predictie van vroeg-ontstane placenta dysfunctie dan sFlt-1 of PIGF alleen. Terwijl gedurende het derde trimester alle individuele biomarkers significant gerelateerd waren aan vroeg-ontstane placenta dysfunctie. Vanaf het eerste trimester, is de longitudinale verandering van sFlt-1/PIGF ratio al onderscheidend voor vroeg-ontstane placenta dysfunctie. We concludeerden dat sFlt-1/PIGF ratio het beste voorspellend vermogen voor vroeg-ontstane placenta dysfunctie heeft. Longitudinale metingen zijn alleen bruikbaar voor vroeg-ontstane placenta dysfunctie in ons cohort. Laat-ontstane placenta dysfunctie is een heterogene ziekte en eerste trimester placenta biomarkers hebben een slecht voorspellend vermogen om patiënten met een hoog-risico op het ontwikkelen van een laat-ontstane placenta ziekte te identificeren.

In **hoofdstuk 5** hebben we een systematisch review uitgevoerd bestaande uit 26 studies om longitudinale veranderingen in biomarker concentraties en optimale onderscheidende afkapwaarde voor PIGF en sFlt-1 in de screening op SGA neonaten te beschrijven. Er was een grote variëteit in studie design, uitkomst definitie, assay methoden en moment van screening. Dit maakt de studies erg heterogeen. Door het gebruik maken van specifieke intervallen van zwangerschapsduur, lieten we zien dat de grootste verschillen tussen deze biomarkers in de SGA en referentie groep werden gevonden in PIGF en na 26 weken zwangerschapsduur. Een gemiddelde predictieve voorspelling werd gevonden met een brede range;

dit geeft de heterogeniteit in studies weer. Vanwege het kleine aantal studies met foetale groei restrictie als uitkomstmaat, was het niet mogelijk om optimale afkapwaarde van biomarker levels voor deze uitkomst te beschrijven. Meer onderzoek is nodig om te zien of deze biomarkers op zichzelf voldoende de mogelijkheid geven om te differentiëren in groei vertraging en hoe deze biomarkers in combinatie met andere relevante klinische en echografische parameters gebruikt kunnen worden in klinische routine diagnostiek.

**Hoofdstuk 6** onderzoekt de aanwezigheid van maternale vasculair malperfusie (MVM) laesies in SGA en subgroepen van AGA neonaten. MVM laesies worden gezien als consequentie van suboptimale remodelering van maternale spiraal arteriën, leidend tot foetale groei vertraging. Er is weinig literatuur over de prevalentie en impact van MVM laesies in AGA zwangerschappen met een normale foetale groei. Onze studie heeft laten zien dat MVM laesies ook in placenta's van AGA neonaten voorkomen. De aanwezigheid van MVM laesies correleerde omgekeerd met geboortegewicht, zelfs in AGA neonaten. De combinatie van maternale karakteristieken, foetale groei snelheid en placentaire biomarkers gaf de beste voorspelling voor de aanwezigheid van MVM laesies. Deze resultaten suggereren dat een subgroep van normaal wegende neonaten kenmerken van FGR kunnen hebben en daarmee mogelijk een verhoogd risico lopen op een afwijkende neonatale uitkomst. Foetale groei snelheid, placenta biomarkers en de aanwezigheid van MVM laesies zou deze hoog-risico foetussen kunnen identificeren.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de validatie van het fetal medicine foundation (FMF) eerste trimester risico predictie model voor SGA in onze cohort. We gebruikten het model om risico op à terme SGA en foetussen met verminderde groei snelheid te berekenen, gebruik makend van baseline screening en biomarkers. De performance van het FMF algoritme voor à terme SGA was niet anders tussen baseline screening ten opzichte van baseline screening gecombineerd met biomarkers en maternale gemiddelde bloeddruk. Modellen waren slecht gekalibreerd en onderschatten het risico op SGA en verminderde groei snelheid in onze studie populatie.

**Hoofdstuk 8** laat de postnatale groei gedurende de eerste vijf levensjaren van SGA en AGA neonaten zien. De onderzochte kinderen waren geboren in het MUMC+ en hadden controles bij de Gemeentelijke Gezondheids Dienst (GGD). SGA neonaten hadden een kleinere lengte en een lager gewicht vergeleken met AGA neonaten tot 3-jarige leeftijd. Catch-up groei, gedefinieerd als het verschil in groei tussen 4 weken en 3 jaar, was niet verschillend tussen beide groepen. Echter, neonaten met verminderde foetale groei hebben een hoger risico op catch-up groei in lengte vergeleken met normaal groeiende foetussen. Dit suggereert een



rol voor foetale groei snelheid in het voorspellen van foetale en daarop volgend postnatale groei en gezondheidsrisico's op volwassen leeftijd.

**Hoofdstuk 9** zet algemene discussie punten uit een over de bevindingen in dit manuscript binnen de context van de recente literatuur. Daaropvolgend, is een reflectie van de definitie van foetale groei vertraging beschreven, vier conceptuele fenotypes van foetale groei patronen zijn bediscussieerd, gebaseerd op data gepresenteerd in deze thesis, gecombineerd met huidige kennis over biomarkers en placenta histologie. Praktische implicaties over predictie en monitoring van foetale groei snelheid en toekomst perspectieven zijn weergegeven.