



IUGR guideline

Revision 2024

Arbejdsgruppens medlemmer

- Malou Barbosa Afdelingslæge, Skejby
- Line Engelbrechtsen 1. reservelæge, Herlev
- Helle L Jensen 1. reservelæge, Hjørring
- Ida Kirkegaard Overlæge, Skejby
- Caroline B Miltoft 1. reservelæge, Slagelse
- Kathinka M Nyborg Overlæge, Slagelse
- Marianne Sinding Afdelingslæge, Aalborg (tovholder DFMS)
- Anne Sørensen Ledende overlæge, Aalborg (tovholder DSOG)
- Ida Thagaard Afdelingslæge, Hillerød
- Katrine Vasehus Afdelingslæge, Rigshospitalet
- Helle Zingenberg Overlæge, Herlev
- Anne R Zizzo Afdelingslæge, Horsens

Revision 2024

- Fokusområder for fremlæggelse:
 - SGA til terminen: monitorering og forløsningsindikation
 - Lav MCA/lav CPR: monitorering og forløsningsindikation > 32
 - Skift af referencekurver for UA MCA CPR

Disposition

- Baggrund:
 - Delphi kriterierne IUGR
 - Definition af lav MCA og lav CPR
 - Doppler progressioner IUGR
- Skift af referencekurver
- Monitorering og forløsning
 - Lav MCA/ lav CPR 32+0 - 36+6
 - Lav MCA/ lav CPR > 37+0
 - SGA > 37+0
- Opdateret Tabel 1
- Diskussionspunkter

Delphi kriterierne

Consensus-based definitions for early and late fetal growth restriction (FGR) in absence of congenital anomalies

Early FGR:

GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies

AC/EFW < 3rd centile or UA-AEDF

Or

- 1. AC/EFW < 10th centile combined with*
- 2. UtA-PI > 95th centile and/or*
- 3. UA-PI > 95th centile*

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*




*Growth centiles are non-customized centiles. AC, fetal abdominal circumference; AEDF, absent end-diastolic flow; CPR, cerebroplacental ratio; EFW, estimated fetal weight; GA, gestational age; PI, pulsatility index; UA, umbilical artery; UtA, uterine artery.

Lav MCA og lav CPR - Definitioner

- MCA PI < -2SD: "brainsparring"
 - Kan forekomme i kombination eller "isoleret" ved samtidig lav UA PI, hvormed CPR er indenfor normal området:

Arteria umbilicalis	PI	0,70	
	S/D ratio		
	Flow i slutdiastolen:	Normalt -flow class 0	
Arteria cerebri media	PI	1,05	
Cerebro-placental ratio		1,50	

- CPR < -2SD: "føtal redistribution"
 - Kan forekomme i kombination eller "isoleret" hvor MCA og UA PI begge er indenfor normalområdet:

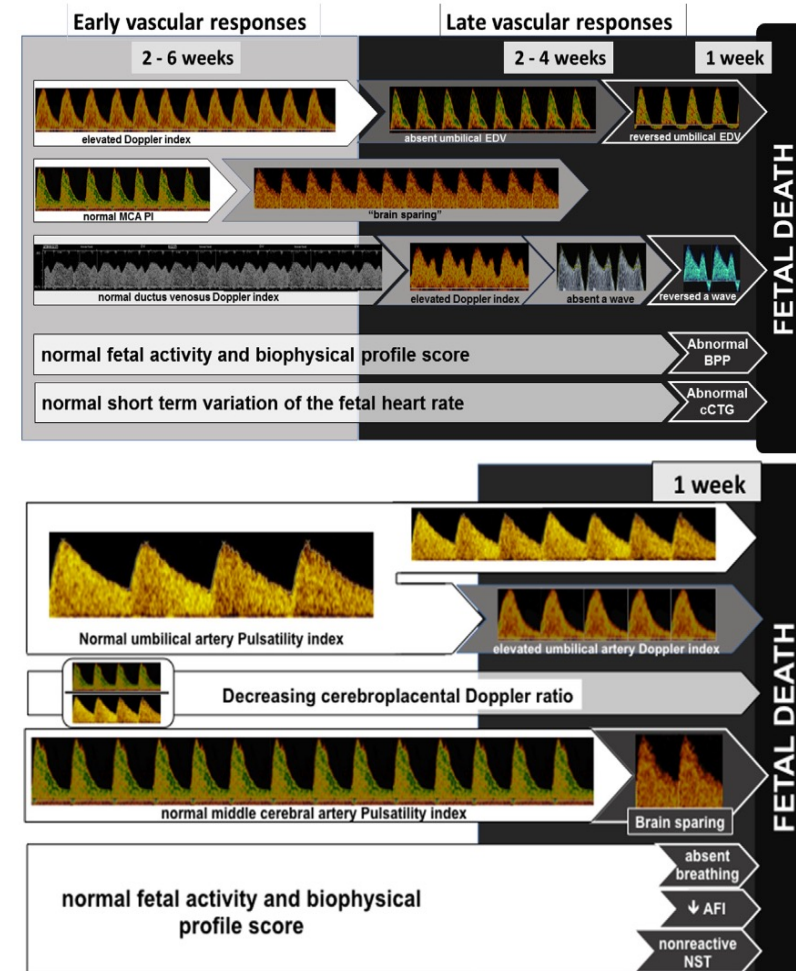
Arteria umbilicalis	PI	1,10	
	S/D ratio		
	Flow i slutdiastolen:	Normalt -flow class 0	
Arteria cerebri media	PI	1,30	
Cerebro-placental ratio		1,18	

- Lav MCA er i højere grad forbundet med dårligt udkomme end lav CPR, men sensitiviteten er formentlig højere for CPR.

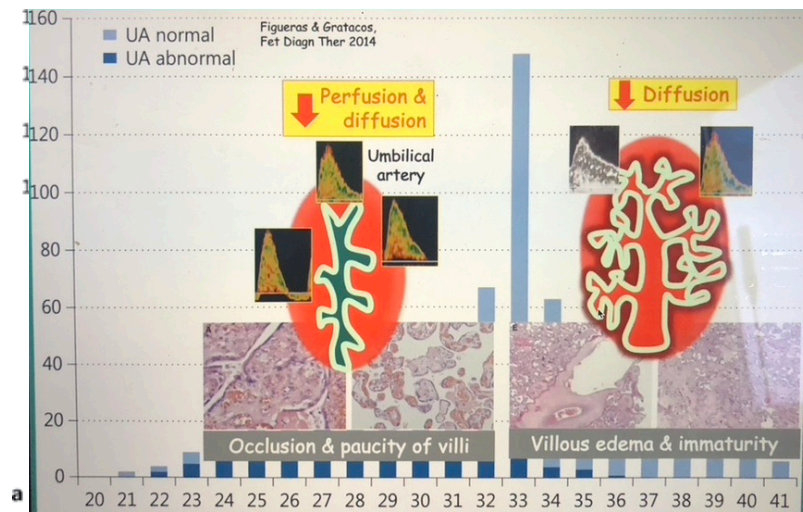
Tidlig versus sen IUGR

Tidlig IUGR (<32 uger): Ofte udtalt påvirkning af føtale flows med øget modstand i UA, evt. i adskillige uger inden forløsning. Ophævet flow i UA diastolen efterfulgt af DV påvirkning er associeret med asfyksi og acidose.

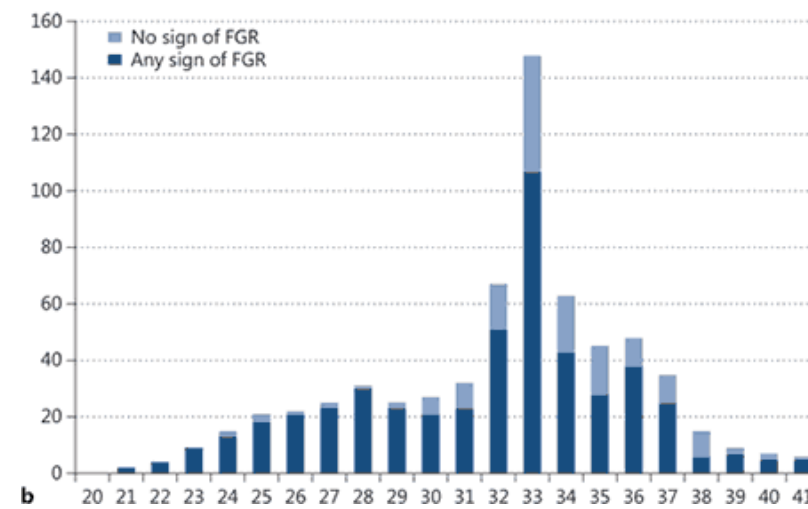
Sen IUGR (>32 uger): Mere diskrete flowforandringer af kort tids varighed. Typisk ses let brainsparring med lav modstand i MCA eller lav CPR, hvorimod modstanden i UA oftest er normal. Lav modstand i MCA og lav CPR er associeret med føtal hypoxi og dårlig perinatal outcome



Patofysiologi



Baschats illustration ovenpå Figueras figur (ISUOG FGR kursus 2023)



Figueras, Gratacos *Fetal Diagn Ther* 2014

Klinisk rekommandation

Ved mistanke om, eller kontrol af SGA/IUGR bør der foretages UA og MCA Doppler måling inkl. beregning af CPR

A-B

Referencekurver

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales at bruge UA, MCA og CPR referencekurver beskrevet af Ciobanu, 2019 [1] Dette på baggrund af følgende faktorer: populationenssammensætning, studiets størrelse, kvalitet, samt at de inkluderer GA 40-42.	B
Det anbefales at anvende + 2 SD/Z-score som cut-off ved UA PI og - 2 SD/Z-score som cut-off ved både MCA PI og CPR, da det er disse cut-offs der er associeret til abnormt outcome	B

Referencekurver UA, MCA, CPR

Baggrund:

- En ensartet håndtering af FGR bedrer outcome.
- 'Misklassifikation' har store kliniske konsekvenser ift. kontrol, igangsættelse og formentlig outcome hos mor og barn.

Aktuelt anvendte referencekurver:

- Små studier
 - Stor heterogenitet ang. målemetode, klinikers erfaring, antal variable
 - Dårligt/ikke beskrevet population
- => Store forskelle på mean og standard deviation studierne i mellem

Normal kurver:

- rask subpopulation, med lavere risikoprofil end baggrundsbefolkningen.

Referencekurver:

- alle kvinder, også de med komorbiditet, graviditetskomplikationer, som f.eks. FGR fostre.

Aktuelt anvendte referencekurver

UA: Alle regioner: Parra-Cordeo, 2007

MCA: Alle regioner: Parra-Cordeo, 2007

CPR: Region Midt: Morlaes-Rosello, 2015. Øvrige regioner: Baschat, 2003

<u>Studie</u>	<u>Patienter (n)</u>	<u>Antal scanninger (n)</u>	<u>Population</u>	<u>GA range</u>	<u>Studie design</u>	<u>Doppler variabler</u>
<u>Baschat (2003) [89]</u>	306	306	Lav risiko population. (Sikker termin, %misdannelser, normal PI aa. <u>uterinae</u> , FV 10th-90th <u>percentilen</u> . Henvist mhp. <u>tilvækst</u>)	20-40	Cross-sectional*	UA-PI, MCA-PI, CPR
<u>Parra-Cordeo (2007) [88]</u>	172	172	Raske singleton gravide med foster med normal <u>tilvækst</u> . Fik foretaget målingerne på baggrund af forskellige indikationer (eks. obstetrisk anamnese og abnormt <u>uterinaflow</u>). <u>Ekklusion: kvinder med komorbiditet</u> .	23-40	Cross-sectional	UA-PI, MCA-PI
<u>Morales-Roselló (2015) [90]</u>	2323	2323	Singleton gravide. Kvinderne fik foretaget scanning som led af kontrolprogram/forskning. <u>Studiet inkluderede også fostre med IUGR og præterm fødsel</u> .	19-41	Cross-sectional	MCA-PI, CPR

FMF studie med nye reference-kurver

Ultrasound Obstet Gynecol 2019; 53: 465–472
Published online 13 February 2019 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.20157



Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio

- 2019, engelsk studie
- 72417 graviditeter og scanninger
- Sikker terminsberegning med CRL
- Rutine scanning (1 pr gravid): GA 20+0 to 22+6 (n=3712), 31+0 to 33+6 (n =29035), 35+0 to 36+6 (n =37252) or 41+0 to 41+6 (n =2388).
- Levende fødte uden misdannelser.

A. CIOBANU¹, A. WRIGHT², A. SYNGELAKI¹, D. WRIGHT², R. AKOLEKAR³
and K. H. NICOLAIDES¹

¹Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; ²Institute of Health Research, University of Exeter, Exeter, UK; ³Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, UK

=> Populationen vurderes sammenlignelig med den danske

Konsekvens ved skift til Ciobanu referencekurver

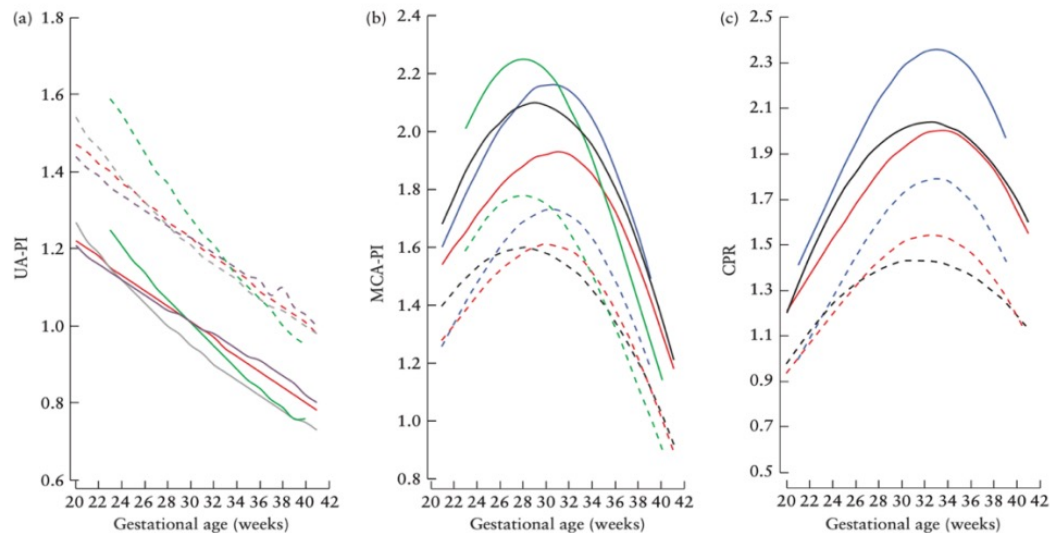


Figure 2 Comparison of 50th (solid lines) and 90th (dashed lines) percentiles of umbilical artery (UA) pulsatility index (PI) (a) and 50th (solid lines) and 10th (dashed lines) percentiles of middle cerebral artery (MCA) PI (b) and cerebroplacental ratio (CPR) (c), according to gestational age, between Fetal Medicine Foundation chart (—) and previous charts: Acharya *et al.*¹⁷ (—); Ebbing *et al.*²⁰ (—); Parra-Cordero *et al.*²¹ (—); Bahlmann *et al.*²² (—); and Morales-Roselló *et al.*²³ (—).

UA-PI: *Parra-Cordero* vs. *Ciobanu et al (FMF)*:

> GA 33: 90th percentilen ligger højere. **Flere** klassificeres som abnorme med FMF's kurve.

> GA 33 er 90th percentilen ligger lavere. **Lidt færre** klassificeres som abnorme med FMF.

MCA-PI: *Parra-Cordero* vs. *Ciobanu et al (FMF)*:

< GA 35: 10th percentilen er højere. **Færre** klassificere som abnorme med FMF

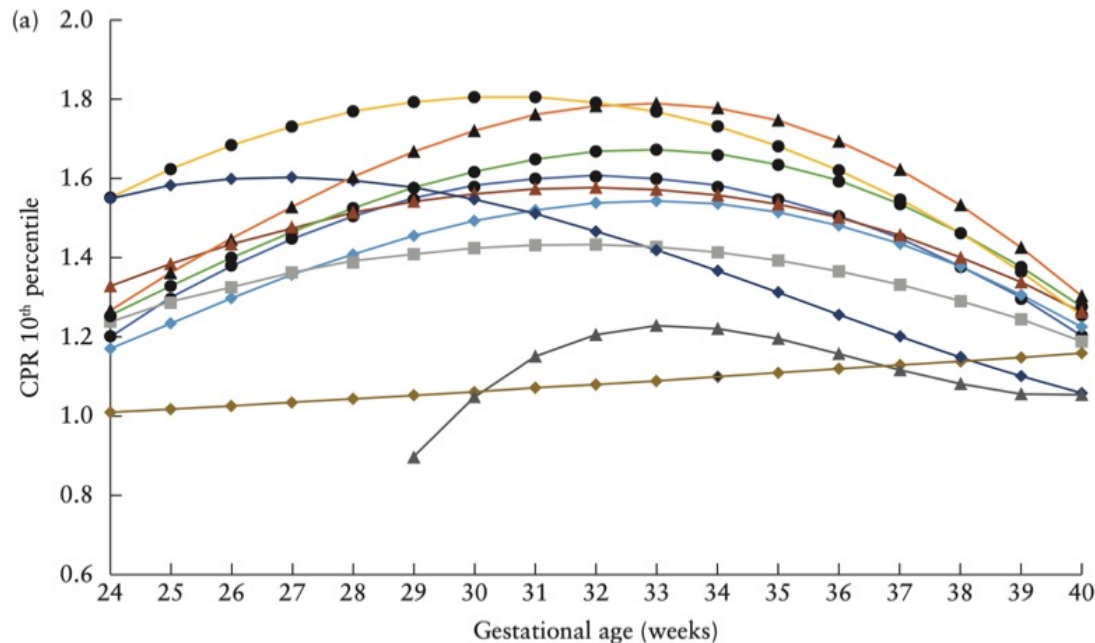
> GA 35: 10th percentilen er lidt lavere. **Lidt flere** klassificeres som abnorme med FMF.

CPR: *Morales-Rosello* vs. *Ciobanu et al (FMF)*:

< GA 26: 10th percentilen er lidt højere. **Lidt færre** klassificeres som abnorme med FMF.

> Ga 26 10th percentilen er lidt lavere. **Lidt flere** vil klassificeres som abnorme med FMF.

Konsekvens ved skift til Ciobanu referencekurver



CPR: Baschat vs. *Ciobanu et al* (FMF):
 < GA 34-35: 10th percentilen er højere.
Lidt færre klassificeres som abnorme med FMF.
 > GA 34-35: 10th percentilen er ens.

Figure 2 Cerebroplacental ratio (CPR) 10th percentile values (a) and median umbilicocerebral ratio (UCR) (b) and CPR (c) values for different reference charts, according to gestational age. The UCR charts of Arduini and Rizzo¹⁹ were transformed to CPR (1/UCR) in (a) and (c); all other charts were for CPR and were transformed to UCR (1/CPR) in (b). Only first author of study is given: —◆—, Arduini (1990)¹⁹; —●—, Baschat (2003)²⁰; —▲—, Ebbing (2007)²¹; —■—, Morales-Rosello (2015)²²; —●—, Srikumar (2017)²⁶; —▲—, Flatley (2019)²³; —◆—, Ciobanu (2019)²³; —◆—, Dias (2019)²⁷; —▲—, Zohav (2019)²⁸; —●—, Acharya (2020)²⁴; —○—, Median of all medians in (b) and (c).

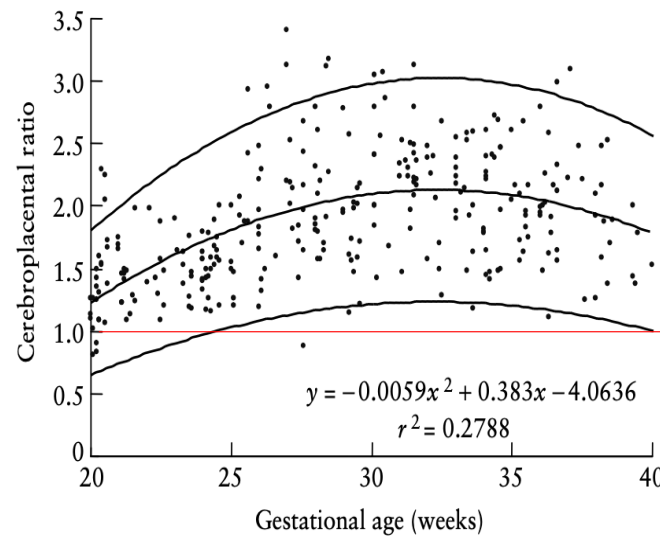
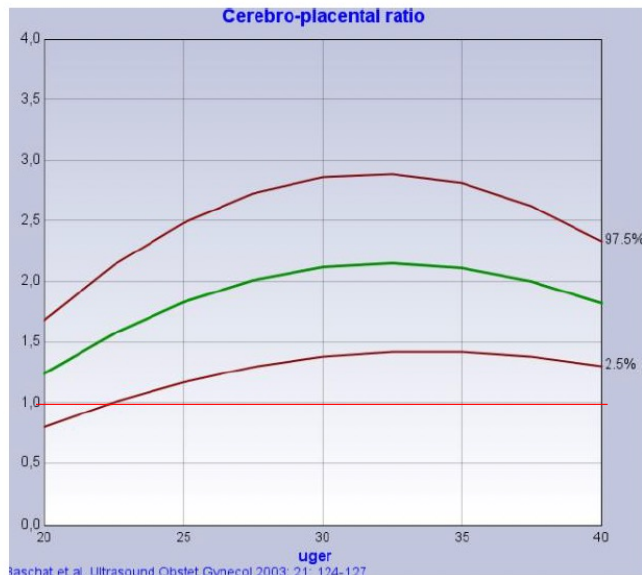
Fejl i Astraia

Konsekvens af fejl:
 Udtræk Astraia Aalborg 2022
 Fra GA 39: CPR n=471,
 44 CPR < 1.25 (" -2SD")
 - heraf kun 7 med CPR < 1!

Table 1 Pulsatility index in the umbilical and middle cerebral arteries and cerebroplacental Doppler ratio in 306 normal fetuses

Gestational week	N	Umbilical artery		Middle cerebral artery		CPR	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
20	25	1.31	0.26	1.76	0.24	1.37	0.40
21	15	1.27	0.18	1.79	0.20	1.44	0.25
22	9	1.28	0.17	1.87	0.33	1.48	0.29
23	11	1.12	0.12	1.65	0.16	1.49	0.23
24	21	1.21	0.14	1.85	0.21	1.53	0.22
25	13	1.13	0.16	2.03	0.41	1.83	0.48
26	14	1.11	0.13	2.09	0.43	1.92	0.55
27	17	1.07	0.17	2.18	0.68	2.12	0.61
28	17	1.05	0.13	2.21	0.41	2.13	0.52
29	17	1.11	0.19	2.02	0.31	1.86	0.43
30	12	1.04	0.23	2.34	0.33	2.34	0.55
31	19	0.99	0.13	2.21	0.31	2.29	0.34
32	10	0.93	0.19	1.81	0.19	2.03	0.48
33	17	0.92	0.17	1.90	0.38	2.10	0.40
34	21	0.89	0.13	1.79	0.27	2.10	0.45
35	13	0.91	0.11	1.81	0.31	2.01	0.34
36	19	0.93	0.18	1.80	0.27	2.01	0.46
37	6	0.95	0.24	2.06	0.68	2.25	0.66
38	11	0.89	0.16	1.66	0.30	1.90	0.41
39	8	1.01	0.17	1.64	0.26	1.64	0.29
40	11	0.75	0.16	1.29	0.21	1.80	0.44

CPR, cerebroplacental Doppler ratio; SD, standard deviation.



Monitorering og forløsning > GA 32+0

4 PICO:

Kan CPR/MCA forudsige adverse perinatalt outcome for

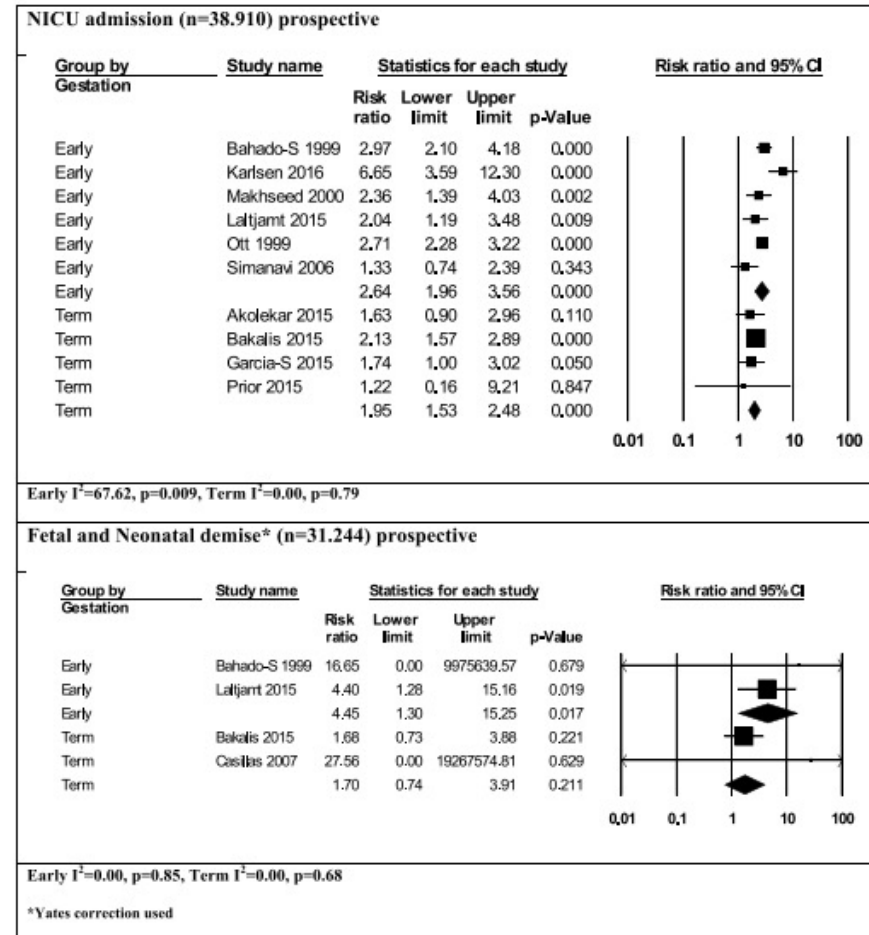
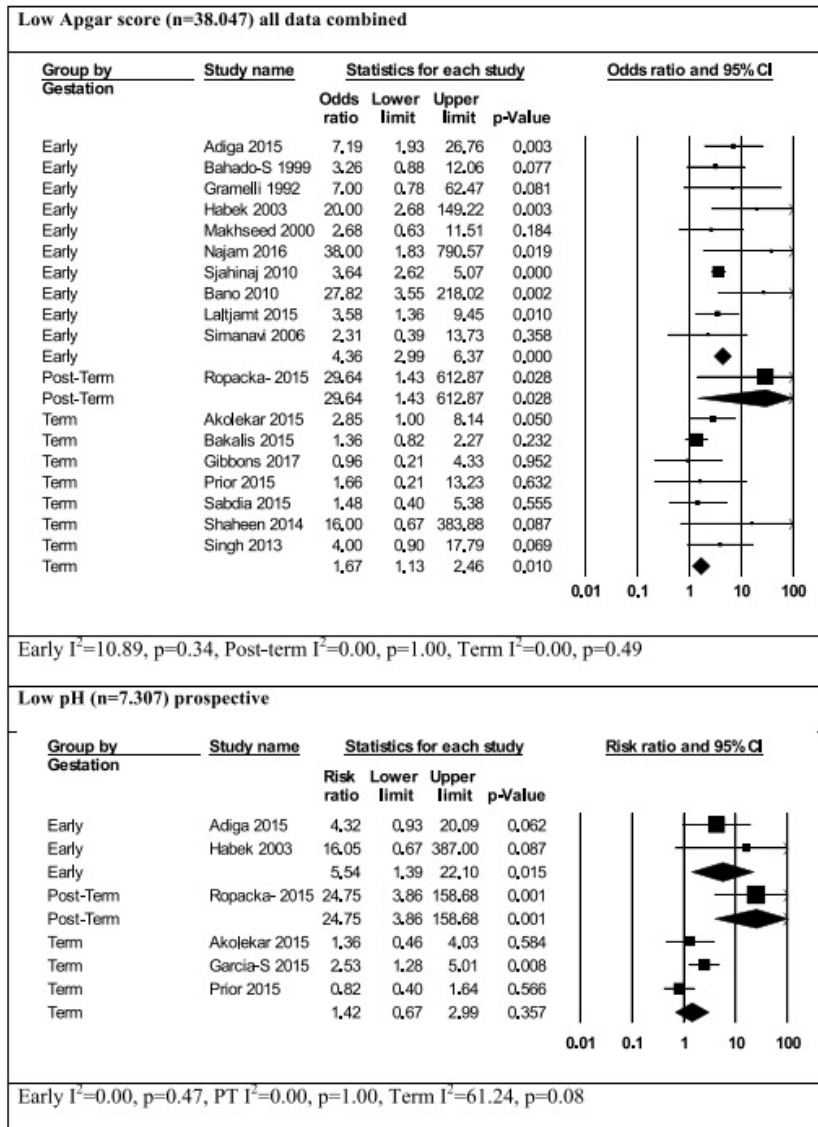
- FGR/SGA i gestationsalder 32-37 hhv. >37 uger?
- AGA i gestationsalder 32-37 hhv. >37 uger?

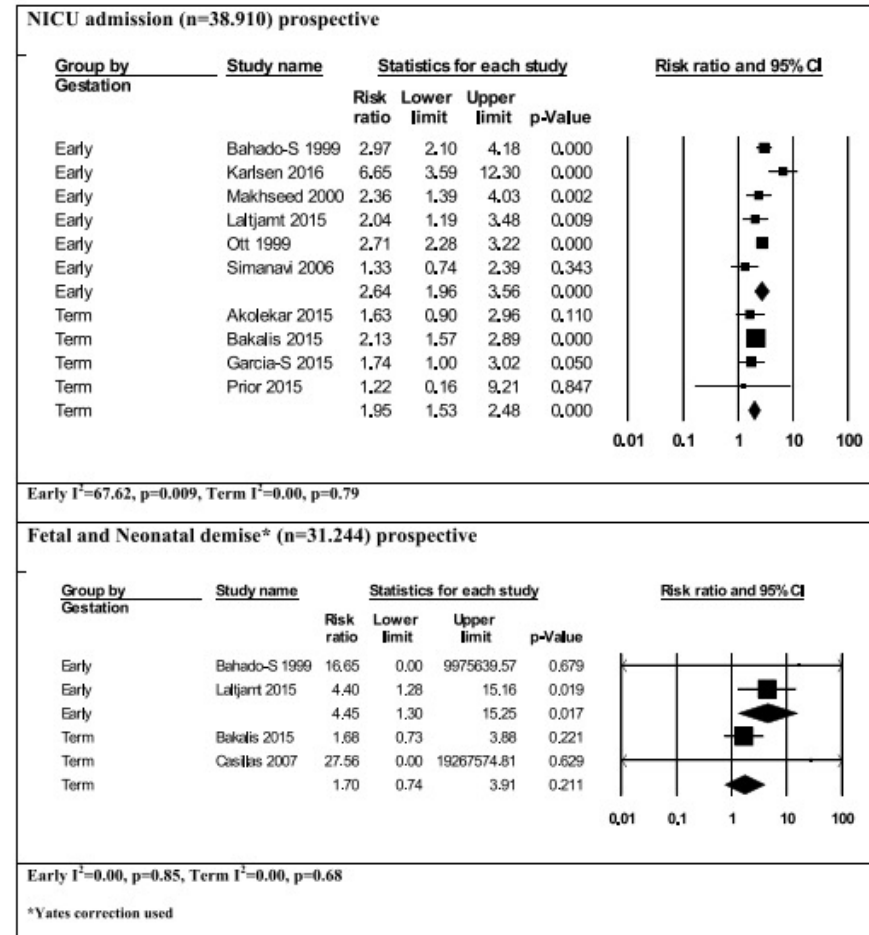
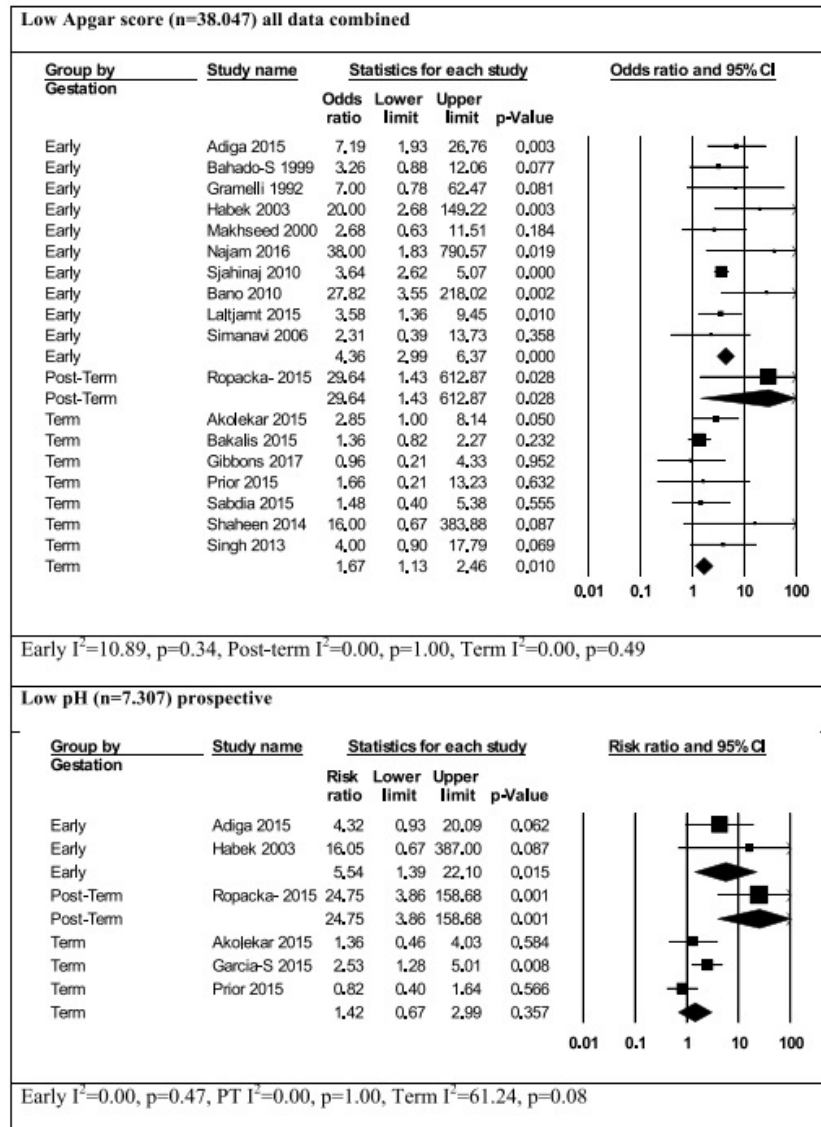
Abnorm CPR og senere outcome overordnet set

Meta-analyse med > 65.000 patienter fra 47 studier (Moreta et al, 2019)

Abnorm CPR og outcome	Risk ratio (CI)
Operativ fødsel pga asfyksi	2,52 (95% CI 2,10-3,02)
Lav pH	2,19 (95% CI 1,01-4,75)
Lav Apgar score	2,05 (95% CI 1,39-3,03)
Føtal eller neonatal død	2,49 (95% CI 1,00-6,20)
Indlæggelse på neonatal afdelingen	2,23 (95% CI 1,84-2,70)

Associationer blev set på tværs af GA og hos både normalvægtige og væksthæmmede fostre





Stor variation i cutoff for CPR

Sen komplikationer efter fødsel hos FGR/SGA

Børn ved 3 års alderen med tidligere SGA/IUGR og lav CPR (Monteith, AJOG 2019):

- kortere statur
- lavere vægt
- dårligere neurologisk udvikling (motorik, sprogudvikling og kognitiv funktion)

TABLE 3
Proportion of abnormal early childhood neurodevelopmental outcomes in fetal growth-restricted pregnancies with abnormal Doppler indices

Variable	Small for gestational age (n=201) ^a	Fetal growth restriction			
		With normal cerebroplacental ratio (n=136) ^a	Pvalue	With abnormal cerebroplacental ratio (n=41) ^a	Pvalue
Gestational age at delivery, wk ^a	38.5±2.6	36.82±4.64	<.001	33.62±4.29	<.001
Ages and Stages Questionnaire: below average scores, n (%)					
Communication	11 (5.6)	15 (11)	.058	7 (18)	.007
Gross motor	11 (5.6)	25 (19)	<.001	4 (11)	.262
Fine motor	7 (3.6)	14 (11)	.011 ^b	8 (21)	<.001
Problem solving	4 (2.1)	9 (6.9)	.030 ^b	6 (16)	<.001
Personal social	8 (4.1)	16 (12)	.006	8 (21)	<.001
Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd ed, composite scores, n (%)					
Cognitive					
Above average	27 (27)	18 (23)	.488	3 (12)	.099
Average	69 (69)	55 (69)	.971	17 (65)	.724
Below average	4 (4.0)	7 (8.8)	.186	6 (23)	.001
Language					
Above average	48 (48)	32 (40)	.256	7 (27)	.049 ^b
Average	45 (45)	39 (49)	.660	14 (54)	.446
Below average	6 (6.1)	9 (11)	.213	5 (19)	.035 ^b
Motor					
Above average	55 (57)	33 (41)	.041 ^b	3 (12)	<.001
Average	33 (34)	35 (44)	.185	14 (54)	.065
Below average	9 (9.3)	12 (15)	.241	9 (35)	.001

^a Data are given as mean±standard deviation; ^b Highlights nonsignificant results.
Monteith et al. Abnormal CPR and delayed neurodevelopment. Am J Obstet Gynecol 2019.

PICO 1: SGA/IUGR GA 32-36+6

Metanalyse vedr. lav CPR (Conde-Agudelo UOG 2018)

Table 3 Subgroup analyses of predictive accuracy of cerebroplacental ratio (CPR) for any composite of adverse perinatal outcome in singleton pregnancy with fetal growth restriction (FGR) suspected antenatally

<i>Subgroup</i>	<i>Studies (n)</i>	<i>Women (n)</i>	<i>Pooled sensitivity (% (95% CI))</i>	<i>Pooled specificity (% (95% CI))</i>	<i>LR+ (95% CI)</i>	<i>LR- (95% CI)</i>
All studies	11 ^{43,44,47,53,54,56-60,62}	2658	57 (53-61)	77 (75-79)	2.5 (2.3-2.8)	0.6 (0.5-0.6)
Onset of FGR						
Early (< 32 or < 34 weeks at diagnosis or delivery)	3 ^{47,56,61}	784	64 (56-71)	85 (82-88)	4.2 (3.4-5.3)	0.4 (0.3-0.5)
Late (≥ 32 or ≥ 34 weeks at diagnosis or delivery)	6 ^{47,54,56,57,59,62}	1915	56 (51-61)	76 (74-78)	2.3 (2.0-2.6)	0.6 (0.5-0.7)

Sammensat udkomme af

- Perinatal død
- Sectio
- 5-min Apgar score < 7
- indlæggelse neo
- neonatal acidose
- Sygdom ?

PICO 1: SGA/IUGR GA 32-36+6

Kohorte af 1100 IUGR graviditeter (mean GA 30 uger, forløsning mean GA 37)
(Flood et al, AJOG 2014)

TABLE 3
CPR in comparison with UA Doppler in the prediction of adverse perinatal outcomes

Predictor	Adverse perinatal outcome		
	Sensitivity	Specificity	OR (95% CI)
UA (PI >95th centile)	85% (35/41)	54% (454/840)	6.9 2.9–16.5
UA (PI >95th centile, AEDF, REDF)	90% (37/41)	54% (452/831)	10.8 3.8–30.5
CPR (PI) <1.0	66% (27/41)	85% (721/840)	11.7 6.0–22.9

TABLE 2
Various CPR calculations and the prediction of adverse perinatal outcomes

CPR (PI) <1 before 34 wks	67% (26/39)	84% (451/540)	11.8 5.6–23.4
CPR (PI) <1 after 34 wks	14% (1/7)	89% (634/713)	10.7 2.4–48.7

Perinatal outcome was defined as a composite outcome of intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, hypoxic

Sammensat udkomme af

- Intraventrikulær blødning,
- Periventrikulær leukomalaci,
- Hypoxisk iskæmisk encefalopati,
- Nekrotiserende enterocolitis,
- Bronchopulmonær dysplasi,
- Sepsis
- Død

PICO 1: SGA/IUGR GA 32-36+6

Opgørelse af flows blandt IUFD/perinatal død med IUGR (n=987) ift. levendefødte med IUGR (Crimmins et al, AJOG 2014)

- GA <34: UA PI sign højere, abnorm DV flow, normal MCA
- GA >34: sign højere forekomst af abnorm MCA flow. Antal dage fra lav MCA til IUFD var 5.

Kohorte af IUGR i GA 32-36+6 (n=856) med flows ass. til perinatalt outcome (Stamelija et al, UOG 2020)

- 11% med dårligt outcome, heraf 2 IUFD med MCA<5th percentil som eneste abnorme flow (normal UA og CPR)

PICO 3: AGA GA 32-36+6

Meta-analyse med > 65.000 patienter fra 47 studier (Moreta et al, 2019)

Abnorm CPR og outcome	Risk ratio (CI)
Sammensat dårligt outcome*	3,65 (95% CI 1,61-8,26)
Operativ fødsel pga asfyksi	3,26 (95% CI 2,36-4,51)
Lav Apgar score	7,10 (95% CI 1,46-34,73)
Indlæggelse på neonatal afdelingen	1,66 (95% CI 1,12-2,44)

*Sammensat outcome: føtal asfyksi, lav Ns-pH, Apgar score, NICU, død

PICO 3: AGA GA 32-36+6

Case-kontrol af AGA med flowmåling fra 28-34 uger (n>7000, Mathewlynn, 2023)

UA PI > 95th perc	Odds ratio (CI)
SGA ved fødsel	6,76 (95% CI 4,23-10,80)
Abnorm CPR ved senere skanning	5,07 (95% CI 3,37-7,63)
Fødsel før GA 37 uger	1,71 (95% CI 1,13-2,58)

Opsummerende lav MCA/lav CPR 32-36+6

Resume af evidens

Hos SGA/IUGR-fostre i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR øges risikoen for graviditetskomplikationer i form af præterm fødsel, intrauterin død og SGA ved fødslen.	2a
Hos SGA/IUGR fostre i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR er der øget risiko for fødselskomplikationer i form af operativ forløsning pga. truende asfyksi, lav ns-pH, lav Apgar score, peri- eller neonatal død, samt indlæggelse på neonatal afdeling	2a
Hos SGA/IUGR fostre i GA 32-37 med lav MCA/CPR er der øget risiko for postnatale komplikationer i form af intraventrikulær blødning, periventrikulær leukomalaci, hypoxisk iskæmisk encefalopati, nekrotiserende enterocolitis, bronchopulmonær dysplasi, sepsis og død	2b
Hos AGA fostre i GA 32-37 med lav MCA/CPR er der øget risiko for føtal asfyksi, lav Ns-pH, lav Apgar score, indlæggelse på neonatal afd., død og operativ forløsning.	2a
Hos SGA/IUGR fostre med lav MCA-PI/CPR ses en øget forekomst af sen komplikationer som lavere IQ senere i livet. Desuden ses en sammenhæng med kortere statur, lavere vægt og dårligere neurologisk udvikling i 3 års alderen.	3

Kliniske rekommandationer

Ved IUGR (<-15%) i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR anbefales kontrol 1-2 gange pr. uge.	C
Ved AGA i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR anbefales flow kontrol 1 gang pr. uge	C
Ved UA flowklasse 1 anbefales forløsning senest GA 37. Ved UA flowklasse 2 overvejes forløsning fra GA 34 (ikke revideret 2024)	

PICO 2: SGA/IUGR GA \geq 37

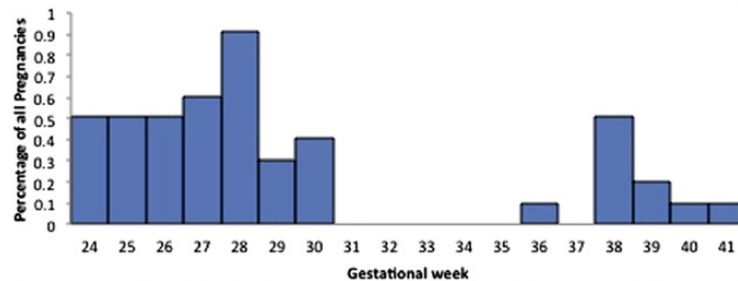
Blandt 987 IUGR fostre var der 10 IUFD i GA 36-41.

Heraf havde 9 lav MCA PI som eneste nytilkomne abnorme

Doppler fund forud for IUFD.

Fostrene var døde indenfor 5 dage efter målt lav MCA PI.

FIGURE 1
Stillbirth rate in 987 pregnancies



The bars represent the proportion of stillbirths during the gestational week with the use of the whole patient sample as the denominator.

Crimmins. Doppler and biophysical profile in FGR stillbirths. *Am J Obstet Gynecol* 2014.

TABLE 3
Surveillance parameters

Characteristic	>34 wks of gestation		P value ^a
	Live birth (n = 525)	Stillbirth (n = 10)	
Gestational age at first sonogram, wk (range)	27.5 (23.0–38.0)	32.4 (28–34.0)	.003
Testing intervals, d (range)	7 (0–100)	6 (1–28)	
Days between last examination to delivery, n (range)	5.60 (0–119)	5.60 (1–41)	.966
Total examinations, n (range)	4 (1–27)	7 (1–11)	.149
Gestational age at delivery, wk (range)	38.1 (34.0–43.0)	38.3 (36.0–41.0)	.218
Birthweight, g (range)	2340 (960–4805)	2100 (1940–2200)	.223
Birthweight < 1st percentile, %	27.2	75	.010
Umbilical artery absent end-diastolic velocity, n (%)			
First examination	9 (1.7)	0	
Last examination	10 (1.9)	0	
Umbilical artery reversed end-diastolic velocity, n (%)			
First examination	2 (0.3)	0	
Last examination	7 (1.3)	0	
Umbilical artery pulsatility index z-score, median (range)			
First examination	0.60 (–2.33 to 9.16)	2.30 (1.50–3.21)	.003
Last examination	0.83 (–2.26 to 13.2)	2.56 (–1.91 to 3.34)	.014
Middle cerebral artery			
Brain sparing, n (%)			
First examination	34 (6.4)	1	.543
Last examination	95 (18.1)	9 (90)	< .001

Crimmins. Doppler and biophysical profi

(continued)

PICO 2: SGA/IUGR GA \geq 37

Kahramanoglu et al. 2021

Table 1. Maternal and antepartum/intrapartum characteristics and neonatal outcomes.

Characteristic	Normal CPR (n = 313)	Abnormal CPR (n = 94)	p Value
Mean age (y)	28.1 \pm 4.7	28.6 \pm 5.9	.11 ^a
Gestational age at diagnosis (wk)	36.3 \pm 4.3	36.5 \pm 4.9	.87 ^a
BMI (kg/m ²)	28.8 \pm 7.3	28.8 \pm 5.7	.72 ^a
Multiparous	159 (50.8)	51 (54.2)	.15 ^b
Oligohydramnios	25 (8.0)	16 (17)	.001 ^b
Preeclampsia	29 (9.2)	13 (13.8)	.64 ^b
GDM	18 (5.7)	7 (7.4)	.83 ^b
Gestational age at delivery (wk)	38.1 \pm 5.6	35.5 \pm 2.9	<.01 ^a
32–33 6/7	12 (3.8)	7 (7.4)	<.001 ^a
34–36 6/7	47 (15.1)	39 (41.5)	
37–38 6/7	150 (47.9)	41 (43.6)	
39 or greater	104 (33.2)	7 (7.4)	
Mode of delivery			.35 ^a
Vaginal	77 (24.6)	24 (25.5)	
Primary Caesarean	182 (58.1)	50 (53.2)	
Indications	n = 182	n = 50	
Cephalopelvic disproportion (incl. prolonged labour)	91 (50)	15 (30)	.01 ^a
Malpresentation and breech presentation	81 (44.5)	27 (54)	.26 ^a
Foetal distress	3 (1.6)	8 (16)	<.001 ^a
Placental abruption	2 (1.1)	–	1 ^a
Placenta previa	5 (2.7)	–	.58 ^a
Repeat Caesarean	54 (17.2)	20 (21.3)	
Neonatal birth weight (g)	2,722.9 \pm 593.4	2,033.8 \pm 426.6	<.01 ^a
<10th percentile	225 (71.9)	77 (81.9)	.11 ^b
Male neonates	135 (43.1)	40 (42.5)	.83 ^b
NICU admission	63 (20.1)	51 (54.2)	<.001 ^b
Length of NICU admission	9.1 \pm 12.7	10.6 \pm 15	.41 ^a
5-min. Apgar < 7	6 (1.9)	7 (7.4)	.01 ^c
Cord pH < 7.1	3 (0.9)	6 (6.3)	<.01 ^c
Neonatal death	1 (0.1)	1 (1.1)	.26 ^c

CPR: Cerebroplacental ratio; BMI: body mass index; GDM: Gestational diabetes mellitus; PROM: Premature rupture of membranes; NICU: Neonatal intensive care unit.

Data are mean \pm standard deviation or n (%) unless otherwise specified.

^at-test.

^bChi-square test.

^cFischer's exact test.

PICO 2: SGA/IUGR GA \geq 37

Table 2. Univariable and multivariable logistic regression analysis in prediction of APO.

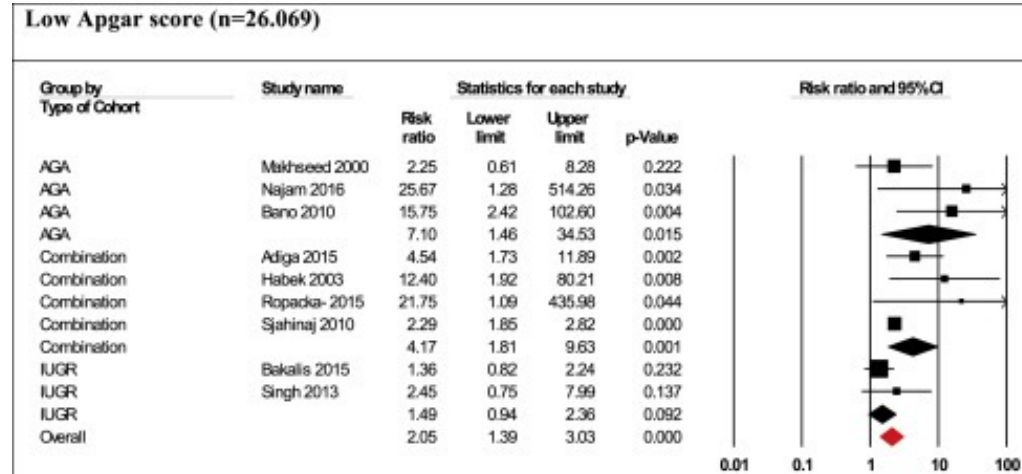
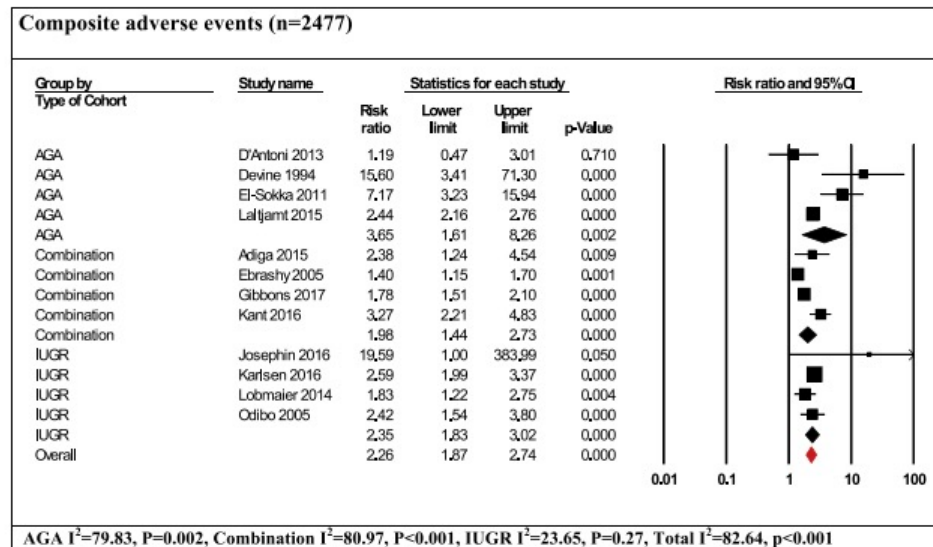
Characteristic	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	<i>p</i> Value	OR (95% CI)	<i>p</i> Value
Preeclampsia	1.917 (0.412–4.331)	.206	–	–
GDM	1.316 (0.574–2.101)	.207	–	–
Gestational age at exam–36 (wk)	0.991 (0.233–2.331)	.897	–	–
Gestational age at delivery–38 (wk)	3.619 (1.308–7.262)	.001	1.003 (0.949–1.088)	.092
Caesarean Section	0.961 (0.281–2.109)	.788	–	–
Neonatal birth weight – 10 th percentile	4.424 (1.820–9.474)	<.001	1.097 (1.008–1.315)	.003
CPR – 5 th percentile	2.765 (1.186–6.103)	.005	1.475 (1.037–8.478)	.001
Oligohydramnios	5.312 (1.495–10.211)	<.001	2.130 (1.401–11.156)	.001
Maternal age – 28 (y)	0.887 (0.197–2.643)	.141	–	–
Parity	1.261 (0.732–2.755)	.371	–	–
Maternal BMI – 29 (kg/m ²)	1.168 (0.833–12.119)	.486	–	–

BMI: Body mass index; GDM: Gestational diabetes mellitus; MoM: Multiples of the median; OR: Odds ratio.

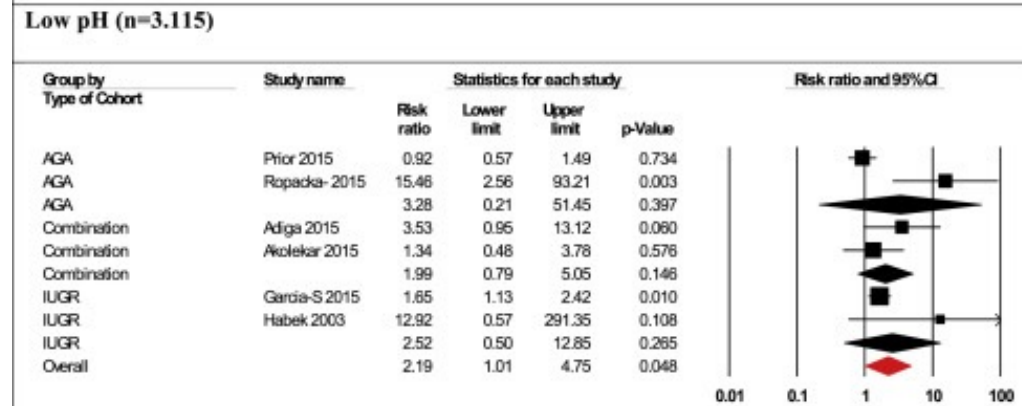
PICO 4: AGA ved GA ≥ 37

Meta-analyse med med > 65.000 patienter fra 47 studier (Moreta et al, 2019)

Table 3
Prospective data as grouped by cohort type. (AGA = appropriately grown for gestational age, IUGR = intra



AGA $I^2=5$
0.27, $P=0.13$, Combination $I^2=56.56$, $P=0.08$, IUGR $I^2=0.00$, $P=0.37$, Total $I^2=37.15$, $p=0.10$



Opsummerende SGA/AGA med lav MCA/lav CPR ≥ 37 :

Resume af evidens

Hos SGA/IUGR fostre i GA ≥ 37 med lav MCA/CPR er der øget risiko for truende asfyksi under fødslen, 5 min APGAR < 7 og ns-pH $< 7,1$.	2b
Hos AGA fostre i GA ≥ 37 uger med lav MCA-PI/CRR er der øget risiko for neonatal acidose, lav APGAR, indlæggelse på neonatal afdeling, instrumentel forløsning og CTG-forandringer under fødslen.	2a
Hos SGA/IUGR fostre med lav MCA-PI/CPR ses en øget forekomst af sen komplikationer som lavere IQ senere i livet. Desuden ses en sammenhæng med kortere statur, lavere vægt og dårligere neurologisk udvikling i 3 års alderen.	3

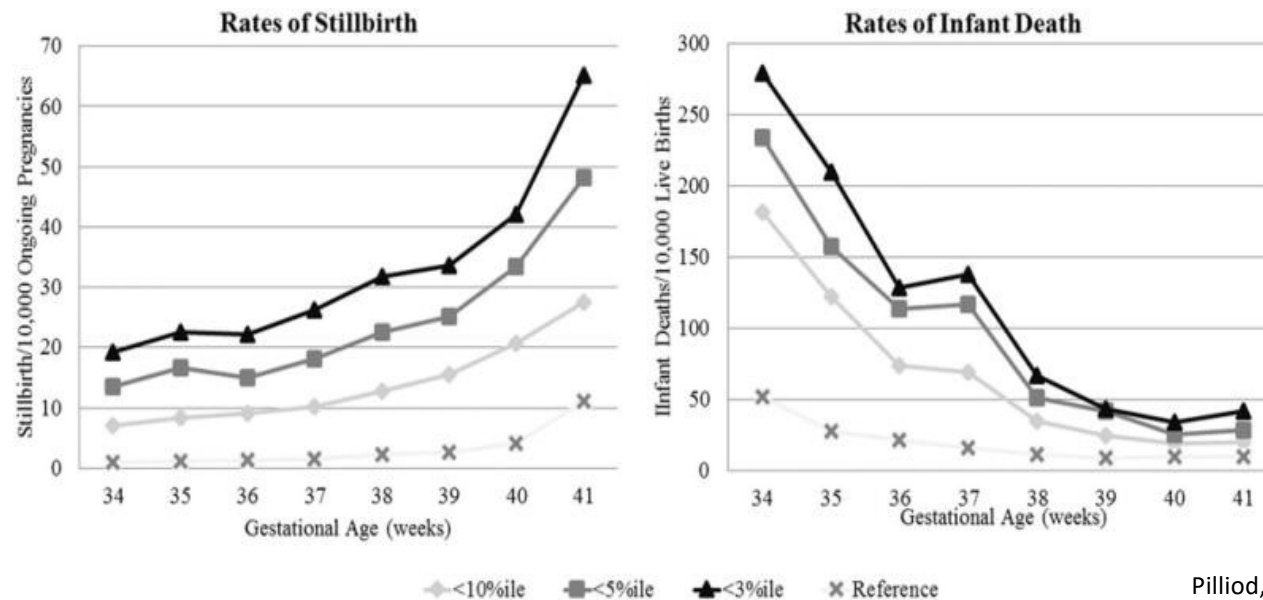
Kliniske rekommandationer

Ved IUGR ($< -15\%$) i GA ≥ 37 uger med lav MCA/CPR anbefales forløsning	C
Ved AGA i GA ≥ 37 uger med lav MCA/CPR anbefales forløsning, alternativt kontrol med CTG og flow efter to-tre dage. Ved forsat lav MCA/CPR forløsning senest GA 40+0.	C

Monitorering og forløsning ≥ 37
SGA/normale flow



Øget risiko for perinatal mortalitet ved SGA



Pilliod, *J Matern neonatal Med* 2019

GA 40 fandtes NNT for at forhindre et dødsfald:

- 462 ved FV < -15%,
- 221 ved FV < -22%
- 2456 ved AGA

Obs Grav prolong NNT 800 synes rimelig (42 til 41+3-5)



Internationale anbefalinger ved **SGA <-15%**:

Source	Recommendation	Quality of evidence	Strength of recommendation	Delivery Recommendation
FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative on fetal growth: Best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction	5. In cases of isolated mild SGA (estimated fetal weight at 3rd-9th percentile) with no additional abnormalities (i.e. normal fluid and Doppler studies), delivery may be deferred until 37-39 weeks. Until then, monitoring should include umbilical artery and middle cerebral artery Doppler at an interval of 1-2 weeks. For mild SGA at term (≥ 37 weeks), monitoring with CTG/NST and/or biophysical profile 1-2 times per week may be considered in addition to Doppler studies.	@@@O	Strong	SGA (3rd-10th pc) with normal Doppler DELIVERY MAY BE DEFERRED UNTIL 37-39 WKS
ISUOG GUIDELINES: ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction	• When SGA has been identified, delivery should be planned from 38 + 0 weeks and the pregnancy should not exceed 39 + 0 weeks of gestation (GRADE OF RECOMMENDATION: A).			DELIVERY PLANNED 38 ⁺⁰ -39 ⁺⁰ WKS
Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction	We suggest delivery at 38-39 weeks of gestation with FGR when the EFW is between the 3rd and 10th percentile and the umbilical artery Doppler is normal.	2C	Weak recommendation, low-quality evidence	DELIVERY 38-39 WKS
SGOG CLINICAL PRACTICE GUIDELINE VOLUME 46, ISSUE 10, 10/15/24, OCTOBER 2023 Download Full Issue	Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies			CONSIDER DELIVERY BY 39 WKS
	32. In cases of isolated mild small for gestational age (estimated fetal weight and abdominal circumference between the 3rd and 9th percentiles with normal Doppler studies and normal fluid), clinicians should consider delivery by 39 weeks gestation (strong, moderate).			

Nyere studier med risikostratificering ud fra Dopplers og grad af SGA

Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 52: 66–71
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.17544

Small-for-gestational-age babies after 37 weeks: impact study of risk-stratification protocol

M. VEGLIA^{1,2}, A. CAVALLARO^{1,3}, A. PAPAGEORGHIOU¹, R. BLACK³ and L. IMPEY³

¹Nuffield Department of Obstetrics and Gynaecology, John Radcliffe Hospital, University of Oxford, Oxford, UK; ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Ospedale Cristo Re, Rome, Italy; ³Oxford Fetal Medicine Unit, Department of Maternal and Fetal Medicine, The Women's Center, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, Oxford, UK

Management of late-onset fetal growth restriction: pragmatic approach

R. PEASLEY^{1,2}, L. A. ABREGO RANGEL^{3,4}, D. CASAGRANDE^{1,2}, V. DONADONO², M. WILLINGER², G. CONTI², Y. SEMINARA², N. MARLOW¹, A. L. DAVID^{1,2,5}, G. ATTILAKOS^{1,2}, P. PANDYA^{1,2}, A. ZAIKIN^{3,4}, D. PEEBLES^{1,2,5} and R. NAPOLITANO^{1,2}

¹Elizabeth Garrett Anderson Institute for Women's Health, University College London, London, UK; ²Fetal Medicine Unit, Elizabeth Garrett Anderson Wing, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; ³Department of Women's Cancer, Institute for Women's Health, University College London, London, UK; ⁴Department of Mathematics, University College London, London, UK; ⁵National Institute for Health Research, University College London Hospitals Biomedical Research Centre, University College London, London, UK

Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks

E. MELER^{1,2}, E. MAZARICO^{1,3,4}, E. EIXARCH^{1,2}, A. GONZALEZ^{1,3}, A. PEGUERO^{1,2}, J. MARTINEZ^{1,2}, D. BOADA^{1,2}, K. VELLVÉ^{1,2}, M. D. GOMEZ-ROIG^{1,3,4}, E. GRATACÓS^{1,2} and F. FIGUERAS^{1,2}

¹Barcelona Center for Maternal–Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Déu, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ²Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBER-ER), Madrid, Spain; ³Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IR-SJD), Barcelona, Spain; ⁴Maternal and Child Health Development Network, RETICS, Research Institute Carlos III, Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Madrid, Spain

Konklusioner

- Risiko stratificering af SGA<-15%
 - Low risk SGA: EFW mellem -15% og -22%
 - High risk SGA: EFW<-22%, stagnerende AC (eller abnorm Doppler)
- Stratificeret håndtering – bedre outcome
 - Senere forløsning af low risk SGA – indtil GA 41
 - Bedre neonatalt outcome
 - Lavere sektio-rate
 - Færre igangsættelser

Opsummerende SGA/normale flow $\geq 37+0$

Resume af evidens

I studier baseret på fødselsvægte stiger risikoen for dårligt udkomme med graden af væksthæmning.	1
I studier baseret på EFW og Doppler flow, er risikoen ved let SGA (-15 til -22%) med normale Doppler formentlig mindre.	2

Kliniske rekommandationer

Forløsning overvejes fra GA 37, afhængig af grad af EFW og en samlet individuel vurdering. Således kan forløsning udsættes til GA 41 ved let SGA ($> -22\%$) med normale flows uden andre skærpende faktorer. Flowkontrol anbefales med 1-2 ugers interval. Svær SGA og/eller andre skærpende faktorer vil indicere forløsning fra GA 37.	B
---	---

Skærpnde faktorer: kan udløse udvidet kontrol eller snarlig forløsning!	EFW < -33 % Stagnerende vækst Vigende AC Nyopdaget SGA/IUGR>37+0 Oligo/anhydramnios Mindre liv Afvigende/patologisk CTG	Præeklampsi Maternel medicinsk sygdom (eks. diabetes, hypertension etc.) Anamnese med IUGR Abnormt flow i UtA PAPP-A < 0,3 MoM Storrygning	
MATURE	GA: ≥ 37+0		
EFW < - 15% - og normale flow	Forløsning GA 37 - 41 afh. af EFW grad og skærpnde faktorer. Flowkontrol med 1-2 ugers interval.		
EFW > -15% -men påvirkede flow	MCA/CPR < -2SD: kontrol med flow og CTG hver 2.-3. dag. Forløsning senest GA 40 UA flowklasse > 0: forløsning anbefales		
EFW < - 15% - og påvirkede flow	Ved flowforandringer (flowklasse > 0 eller MCA/CPR < -2SD): forløsning anbefales		
PRÆMATURE	GA: < 27+6	GA: 28-31+6	
EFW < -15 % til -22 % - og normale flow	Tilvækst efter 3-4 uger + UA + MCA		
EFW < -22% -og normale flow	Tilvækst efter 2 uger + UA + MCA		
Påvirkede flow - uanset EFW	Ved UA-flowklasse: 1: + flow x 1/uge 2: + flow x 1-2/ uge inkl. DV + CTG 3: + flow x 2-3/uge inkl. DV + CTG Forløsning: ved abnorm DV eller patologisk CTG. Individuel vurdering < GA 26	Ved UA-flowklasse: 1: + flow x 1/uge 2: + flow x 1-2/uge inkl. DV + CTG 3: + flow x 2-3/uge inkl. DV + CTG. + overvej forløsning ved klasse 3B (GA 30-31+6) Forløsning: ved abnorm DV eller patologisk CTG	Ved UA-flowklasse: 1: + flow x 1/uge 2: + flow x 1-2/uge inkl. DV + CTG. + overvej forløsning fra GA 34 3: + flow x 2-3/uge inkl. DV + CTG. +Forløsning ved klasse 3B. +Overvej forløsning ved klasse 3A (GA 32-34)
	MCA < -2SD (uafhængig af UA): Flow og CTG kontrol x 1-2/uge afhængig af EFW og GA. Forløsning overvejes efter uge 34 Isoleret CPR < -2SD: Overvej kontrol efter 1-3 uger afhængig af EFW og GA		
Opmærksomhed på	Lungemodning/neuroprotektion Der bør altid konfereres med føtalmediciner/obstetrikere i tilfælde af EFW < -33% og/eller abnorme flow		

Tabel 1 2024

Diskussionspunkter

- Skift til FMF Referencekurven
 - Kan dette accepteres ud fra de angivne konsekvenser?
- Lav MCA/CPR > 37+0
 - SGA: forløsningsindikation?
 - AGA: kontrol 2.-3. dag eller forløsningsindikation?
- SGA (< -15%) med normale flows til terminen
 - Ppmed senest 41+0?

Ekstra slides

- Opgørelser andre guidelines
- Monitorering/forløsning < 32
- Supplerende FMF reference

Kontroller



	DFMS/DSOG	ISUOG (2020)	SMFM (2020)	RCOG/NICE (2014)	ACOG (2021)	FIGO (2021)
AGA GA ≥ 37 ↓MCA/CPR	Flow og CTG hver 2.-3. dag. (hvis ikke forløsning)	%	%	%	%	%
AGA GA 32-37 ↓MCA/CPR	Flow 1 /uge	%	%	%	%	%
SGA/IUGR (<-15%-> -22%) Normale flow	Flowkontrol 3-4 ugers interval (<37 uger) 1-2 ugers interval (>37 uger)	%	Flow hver 1-2 uge i 1-2 uger hvis stabil hver 2-4 uge	%	%	Flow hver 1-2 uge CTG/NST/BFP 1-2 ggr/uge
SGA/IUGR (< -22%) Normale flow	Flowkontrol med 2 uger interval (<37 uger) 1-2 ugers interval (>37 uger)	%	Flow 1/uge CTG 1 x ugeligt	%	%	Flow 1-2 ggr/uge + CTG/NST/BFP 1-2 ggr/uge

Kontroller



	DFMS/ DSOG	ISUOG(2020)	SMFM (2020)	RCOG/NICE(2014)	ACOG (2021)	FIGO(2021)
SGA/IUGR(<-15%) ↓MCA/CPR	Flow 1- 2/uge.	%	%	%	%	CTG/NST/BFP 1-2ggr/uge + Flow 1-2/uge
SGA/IUGR UA klasse 1	Flow 1/uge	%	%	UA 2 ggr/uge	%	CTG/NST/BFP 1-2ggr/uge + Flow 1-2/uge
UA klasse 2a	Flow +DV 1-2/uge +CTG	%	%	%	%	%
UA klasse 2b	Flow +DV 1-2/uge +CTG	%	%	UA 2 ggr/ uge	%	%
UA klasse 3a	Flow+DV 2-3/uge +CTG	%	Flow 2-3 ggr/uge CTG 2 ggr/uge	UA 1/ dag	%	CTG/NST/BFP 1-2/dag og flow 3 ggr/uge

Forløsning: indikation og tidspunkt

	DSOG	ISUOG(2020)	FMF (2020)	RCOG/NICE (2014)	ACOG(2021)	FIGO (2021)
AGA MCA/CPR <-2SD	GA 37- 40	%	%	%	%	%
SGA /IUGR <-15%-> 22% Normale flow	GA=37- 41	GA=38-39	GA=38-39	GA \leq 37	GA=38-40	GA=37-39
SGA/IUGR < -22% Normale flow	GA \geq 37	GA=36-38	GA \leq 37	GA \leq 37	GA<38	GA=36-38

Forløsning: indikation og tidspunkt

	DFMS/DSOG	ISUOG(2020)	FMF (2020)	RCOG/NICE (2014)	ACOG(2021)	FIGO (2021)
SGA/IUGR UA klasse 1	GA \leq 37	GA=36-38		GA \leq 37	GA=34-38	GA=34-37
UA klasse 2a	GA \leq 34	%	%	%	%	%
UA klasse 2b	GA \leq 34	GA=26-29 (hvis DV er abnorm)	GA=33-34	%	%	GA \leq 32
UA klasse 3a	GA=32-34	>34	GA \leq 34	%	%	%
UA klasse 3b	GA \leq 32	32-34	GA<32	GA=30-32 uger (abnorm DV)	%	GA \leq 30
SGA/IUGR MCA/CPR <-2SD	GA \leq 37	GA=38-39	%	GA \leq 37	%	%

Afventer TRUFFLE 2 & DRIGITAT

Monitorering og forløsning < 32

Prognosen for tidlig IUGR < 32 er stærkt afhængig af gestationsalderen ved forløsning og både GRIT-studiet og TRUFFLE-studiet støtter afventende holdning i forhold til forløsnings tidspunkt.	Ia
GA < 26 findes ikke sikker evidens for absolut forløsningsindikation	III?
I GA 26-32 er afventende forløsning til ophørt/negativ a-tak i DV associeret med bedre 2-års outcome (i fravær af svære CTG forandringer)	Ia
I GA 30 er den neonatale mortalitetsrate mindre end risikoen for IUFD ved flowklasse 3B i AU	Ib
I GA 32 er den neonatale mortalitetsrate mindre end risikoen for IUFD ved flowklasse 3A i AU	Ib
Lav MCA og lav CPR før GA < 32 er associeret med dårligt perinatalt udkomme, men den prædikte værdi er lav.	Ib
I en protokol baseret på DV og CTG bidrager MCA/CPR ikke yderligere til forløsnings tidspunkt	Ib

<p>Forud for beslutning om forløsning skal følgende have in mente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Levedygtighed • EFW < 500 gram: forløsning sjældent indiceret. • Gestationsalder < 34: ofte indiceret at afvente effekt af celeston. • Gestationsalder < 32: neuroprotektion ofte indiceret forud for forløsning. 	C
<p>GA < 26</p> <ul style="list-style-type: none"> • Forløsning efter individuel vurdering baseret på grad af IUGR (EFW, DV, biofysisk profil), obstetrisk anamnese og den gravide/parrets ønsker 	C-D
<p>GA 26 til 31+6</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolut forløsningsindikation: ophævet/negativ a-tak i DV eller patologisk CTG med sikker nedsat variabilitet eller tilbagevendende komplicerede decelerationer. 	A
GA 30 til 31+6: overvej forløsning ved UA flowklasse 3B	A-B

Maternelle faktorerers sammenhæng med Z-score

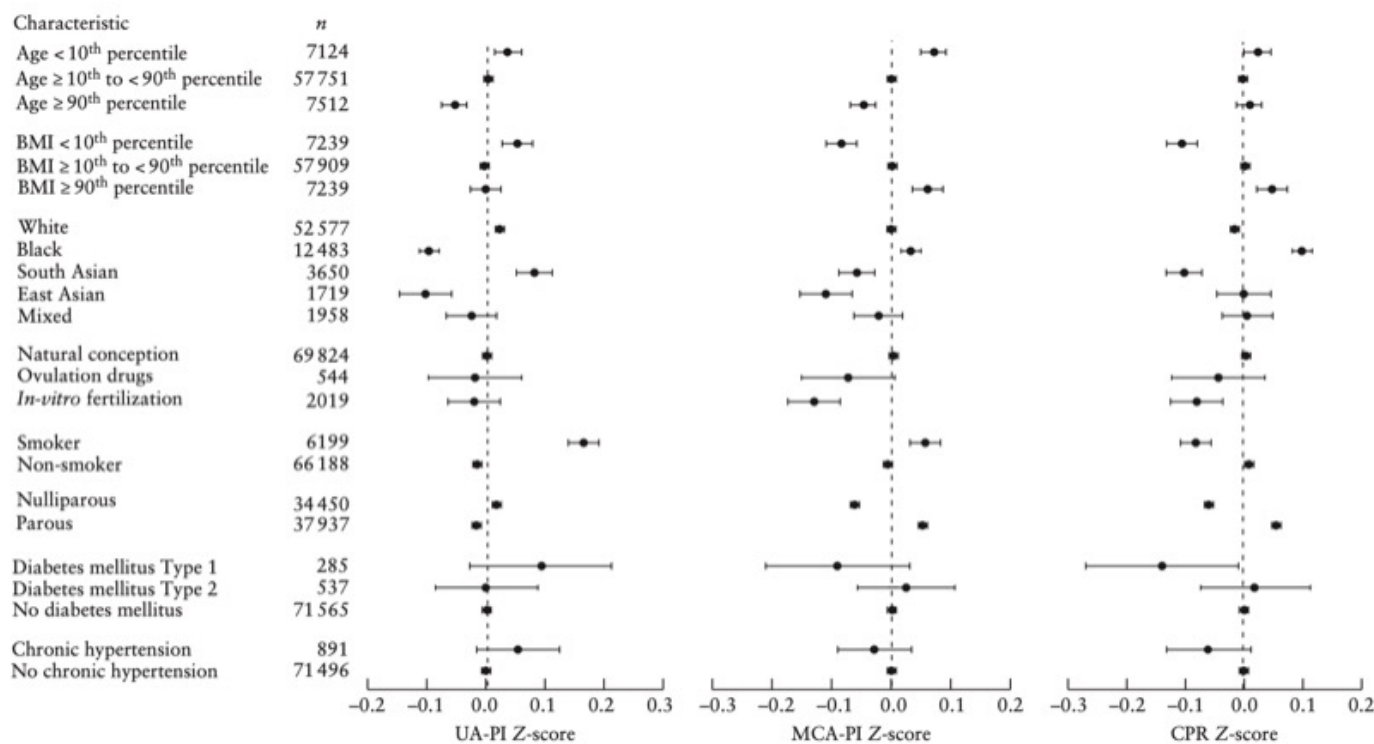


Figure 3 Forest plots showing relationship of maternal demographic characteristics and obstetric and medical history with umbilical artery (UA) pulsatility index (PI), middle cerebral artery (MCA) PI and cerebroplacental ratio (CPR) Z-scores. BMI, body mass index.

Table 1 Characteristics of study population of 72 387 pregnancies, according to gestational age

Characteristic	20 + 0 to 22 + 6 weeks (n = 3712)	31 + 0 to 33 + 6 weeks (n = 29 035)	35 + 0 to 36 + 6 weeks (n = 37 252)	41 + 0 to 41 + 6 weeks (n = 2388)
Maternal age (years)	32.0 (28.0–35.8)	31.2 (26.7–35.0)	31.6 (27.3–35.3)	31.5 (26.9–35.2)
Maternal height (cm)	165 (161–169)	165 (160–169)	165 (160–169)	165 (161–170)
Maternal weight (kg)	71.7 (63.8–82.8)	75.7 (68.0–86.0)	79.0 (70.4–89.6)	81.9 (74.0–91.7)
Maternal BMI (kg/m ²)	26.3 (23.5–30.3)	27.9 (25.2–31.6)	29.0 (26.1–32.8)	29.9 (27.2–33.4)
Maternal racial origin				
White	2814 (75.8)	20 308 (69.9)	27 682 (74.3)	1773 (74.3)
Black	555 (15.0)	5547 (19.1)	5911 (15.9)	470 (19.7)
South Asian	169 (4.6)	1623 (5.6)	1786 (4.8)	72 (3.0)
East Asian	69 (1.9)	872 (3.0)	764 (2.1)	14 (0.6)
Mixed	105 (2.8)	685 (2.4)	1109 (3.0)	59 (2.5)
Conception				
Spontaneous	3548 (95.6)	27 964 (96.3)	35 974 (96.6)	2338 (97.9)
Ovulation induction	16 (0.4)	310 (1.1)	202 (0.5)	16 (0.7)
<i>In-vitro</i> fertilization	148 (4.0)	761 (2.6)	1076 (2.9)	34 (1.4)
Cigarette smoker	260 (7.0)	2686 (9.3)	3077 (8.3)	176 (7.4)
Parity				
Nulliparous	1668 (44.9)	14 471 (49.8)	17 020 (45.7)	1291 (54.1)
Parous	2044 (55.1)	14 564 (50.2)	20 232 (54.3)	1097 (45.9)
Medical disorder				
Diabetes mellitus Type 1	15 (0.4)	115 (0.4)	154 (0.4)	1 (0.04)
Diabetes mellitus Type 2	25 (0.7)	199 (0.7)	311 (0.8)	2 (0.1)
SLE/APS	13 (0.4)	55 (0.2)	109 (0.3)	1 (0.04)
Chronic hypertension	37 (1.0)	406 (1.4)	446 (1.2)	2 (0.1)
Pregnancy outcome				
GA at delivery (weeks)	39.9 (39.0–40.7)	40.0 (39.0–40.9)	39.9 (39.0–40.7)	41.7 (41.6–42.0)
Birth-weight Z-score	0.00 (–0.74 to 0.64)	–0.08 (–0.79 to 0.60)	–0.01 (–0.70 to 0.66)	0.09 (–0.53 to 0.71)
Birth weight < 10 th percentile	453 (12.2)	3759 (12.9)	4208 (11.3)	180 (7.5)

Data are given as median (interquartile range) or *n* (%). APS, antiphospholipid syndrome; BMI, body mass index; GA, gestational age; SLE, systemic lupus erythematosus.

