

Titel

Intrauterin væksthæmning, IUGR revision 2024

Forfattere:

Medlemmer i tidligere arbejdsgrupper er anført i [appendiks 1](#).

Revision 2024:

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
Anne Sørensen	Ledende overlæge	Aalborg
Ida Thagaard	Afdelingslæge	Hillerød
Katrine Vasehus	Afdelingslæge	Rigshospitalet
Helle Zingenberg	Overlæge	Herlev
Anne R Zizzo	Afdelingslæge	Horsens

COI for arbejdsgruppens medlemmer: [Se appendiks 1](#)

Korrespondance

Anne Sørensen, anns@rn.dk

Marianne Sinding, m.sinding@rn.dk

Status

Første udkast: 2005, revideret 2006, 2007 samt 2014.

Diskuteret af Sandbjerg dato: jan 2024

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Formål

Denne guideline omhandler identifikation, udredning, opfølgning og forløsning af et barn med forventet SGA/IUGR.

Guidelinen omhandler *ikke* flerfold graviditeter, selvom disse ofte vil være kompliceret af SGA/IUGR.

Vedrørende revision 2024: Revisionen indeholder primært en opdatering af evidensen for fosterovervågning med MCA og CPR. Der er foretaget systematiske søgninger ud fra PICO spørgsmål og lavet kliniske rekommandationer vedrørende brug af MCA og CPR. Evidensen for forløsningsindikationer er opdateret, herunder indskrivning af TRUFFLE studiet. På baggrund af ovenstående er der foretaget en revision af Tabel 1. Desuden er der foretaget revision af anbefalede referencer kurver for MCA, CPR samt UA. Der er lavet en generel omskrivning af guidelinen - herunder er enkelte afsnit udtaget eller tilføjet appendiks, mens andre er tilføjet.

Indholdsfortegnelse:

Resume af kliniske rekommandationer:	2
English summary (indsættes efter godkendelse af guidelinen)	6
Forkortelser	7
Baggrund	8
SGA/IUGR screening	11
SGA/IUGR Undersøgelsesmetoder	15
Reproducerbarhed MCA/CPR (2024)	24
Referencekurve for UA, MCA og CPR (2024)	25
Fostermonitorering ved SGA/IUGR	32
Forløsnings tidspunkt og forløsningsmåde	36
IUGR Behandling og profylakse	49
Prognose ved SGA/IUGR	50
Referenceliste	53
Appendiks 1: Tidligere medlemmer, COI for forfattere og reviewere	66
Appendiks 2: Kodevejledning	67
Appendiks 3: Baggrundslitteratur risikofaktorer for IUGR	68
Appendiks 4: Søgeprofiler	72
Appendiks 5: Evidenstabeller	73
Appendiks 6: Risikovurdering for IUGR	76

Resume af kliniske rekommandationer:

Resume af kliniske rekommandationer:

Klinisk rekommandation

Styrke

SGA/IUGR screening (ikke revideret 2024)

Denne guideline anbefaler kontrol og handling ved UL-estimeret <i>fostervægt</i> (EFW) < - 15% som cut-off for SGA	B
Vurdering af fosterstørrelse ved udvendig undersøgelse kan anvendes, men bør pga. af metodens usikkerhed ikke stå alene	C-D
Vurdering af fosterstørrelse ved symfyse-fundus måling kan anvendes, men bør pga. metodens usikkerhed ikke stå alene. Målingerne foretages serielt og tallene indføres i SF-kurve i vandrejournalen	C
Vægtstagnation i 3. trimester er en skærpende faktor for IUGR	B
Der kan ikke anbefales rutinemæssig UL-screening af lavrisikogravide	B
Gravide med øget risiko for IUGR bør tilbydes UL-tilvækst efter individuel vurdering	C
Der findes et dansk skema, der har til formål at identificere gravide med risikofaktorer for IUGR. Skemaet kan frit anvendes, men før det er evalueret, kan det ikke indgå i guideline som en anbefaling (se Appendiks 6).	D

SGA/IUGR undersøgelser

Ved mistanke om, eller kontrol af SGA/IUGR bør der foretages UA og MCA Doppler måling inkl. beregning af CPR	A-B
DV flow måling bør indgå i monitoreringen af tidlig svær IUGR < uge 32	A
Ved mistanke om SGA/IUGR kan antenatal CTG overvejes i vurderingen af fostrets tilstand, men undersøgelsen bør kombineres med UL-undersøgelser (ikke revideret 2024)	B-C
Ved mistanke om eller kontrol af SGA/IUGR bør vurdering af fostervandsmængden og fosterbevægelser indgå i undersøgelsen (ikke revideret 2024).	C
Ved SGA/IUGR bør der foretages gennemskanning af fostret- inkl. placenta/navlesnorsinsertion, hvis dette ikke er foretaget i 2. trimester. Ved EFW <-33% bør man overveje ekspertsøgning inkl. fosterherteskanning, samt udredning for genetisk sygdom og intrauterin infektion (ikke revideret 2024)	C
Der er endnu ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale rutinemæssig anvendelse af SFlt-1/PIFG ratio til diagnostik eller monitorering af IUGR	D

MCA/CPR reproducerbarhed og referencekurve

MCA PI/CPR reproducerbarheden er moderat-god og MCA-PI/CPR kan derfor indgå som del af den kliniske vurdering af føtal redistribution, herunder kontrolforløb og forløsningstidspunkt, særligt efter GA 32	B
Det anbefales at anvende referencekurver fra Ciobano et al[1] for både UA, MCA og CPR.	B
Det anbefales at anvende + 2 SD som cut-off ved UA PI og - 2 SD som cut-off ved både MCA PI og CPR, da det er disse cut-offs der er associeret til abnormt outcome	B

SGA/IUGR monitorering

SGA/IUGR skal følges med Doppler flow indtil der findes forløsningsindikation	B
Monitoreringshyppighed afhænger af gestationsalder, EFW, graden af Doppler-påvirkning og skærpnde faktorer	B
Ved UA flowklasse >1 før uge 32 bør der foretages supplerende DV Doppler flow måling	B
Ved SGA/IUGR GA < 32: lav MCA/CPR er skærpnde faktorer, der kan indikere hyppigere kontroller	C-D
Ved SGA/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

SGA/IUGR forløsningsindikation <GA 32

Forud for beslutning om forløsning skal følgende have in mente: <ul style="list-style-type: none">• Levedygtighed• EFW < 500 gram: forløsning sjældent indiceret.	C
---	---

<ul style="list-style-type: none"> • Gestationsalder < 34: ofte indiceret at afvente effekt af celeston. • Gestationsalder < 32: neuroprotektion ofte indiceret forud for forløsning. 	
GA < 26 <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
GA 26 til 31+6 <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

SGA/IUGR forløsningsindikation \geq GA 32

GA 32 til 34: overvej forløsning ved UA flowklasse 3A	A-B
Ved UA flowklasse 1 anbefales forløsning senest GA 37 (ikke revideret 2024) Ved UA flowklasse 2 overvejes forløsning fra GA 34 (ikke revideret 2024)	
Forløsning overvejes fra GA 37, afhængig af grad af EFW og skærpende faktorer. 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.	B
Ved SGA/IUGR (<-15%) i GA \geq 37 uger med lav MCA/CPR anbefales forløsning	C
Ved AGA i GA \geq 37 uger med lav MCA/CPR anbefales forløsning, alternativt kontrol med CTG og flow efter to-tre dage. Ved forsat lav MCA-PI/CPR forløsning senest GA 40+0.	C

SGA/IUGR forløsningsmåde (ikke revideret 2024)

Vaginal forløsning anbefales ved: <ul style="list-style-type: none"> • UA flowklasse 0, 1 og 2A • Overveje ”stress-test” inden vaginal fødsel • Der bør køres kontinuerlig fosterovervågning under aktiv fødsel • Igangsættelse bør foregå under indlæggelse Sectio anbefales ved: <ul style="list-style-type: none"> • UA flowklasse 2B og 3 • Abnormt flow i DV • Afvigende/patologisk CTG • CTG forandringer ved ”stress-test” • Overvej sectio ved abnorm biofysisk profil eller andre skærpende faktorer 	C
--	---

SGA/IUGR profylakse

Der henvises DSOG Guideline Acetylsalicylsyre i graviditeten	
--	--

TABEL 1

Skærpende 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 37-41 afh. af EFW grad og skærpende 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	<u>Ved UA-flowklasse:</u> 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	<u>Ved UA-flowklasse:</u> 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
	<u>Ved UA-flowklasse:</u> 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	

English summary (indsættes efter godkendelse af guidelinen)

Forkortelser:

Forkortelser

AC	Abdominal cirkumferens	IVF	In vitro fertilisation
AGA	Appropriate for Gestational Age	IVH	Intraventricular haemorrhage, intraventriculær blødning
AO	Abdominal omfang	LMWH	Low molecular weight heparin, lavmolekylært heparin
ASA	Acetylsalisyl syre	LR	Likelihood Ratio
BFC	Blood Flow Class, flowklasse	MCA	Middle cerebral artery
BPS	Biophysical score	NICU	Neonatal Intensive Care Unit
BMI	Body mass index	NPV	Negativ prædiktiv værdi
CBW	Customized birthweight	OR	Odds ratio
CI	Confidence interval	PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein-A
CP	Cerebral parese	PE	Præeklampsi
CPR	Cerebro placental ratio,	PI	Pulsatility Indeks
CTG	Cardio toco grafi (vCTG: visual-CTG, cCTG: computerized-CTG)	PPV	Positiv prædiktiv værdi
DR	Detektionsraten	PSV	Peak Systolic Velocity
DV	Ductus venosus	RCT	Randomized controlled trial
DVP	Deepest vertical pool	RDS	Respiratory distress syndrome
EFW	Estimated Fetal Weight	RI	Resistance Indeks
FGR	Fetal Growth Retardation	RR	Relativ risiko
FL	Femur længde	SD	Standarddeviation
FPR	Falsk positiv rate	SF	Symfyse-Fundus
FV	Fødselsvægt	SGA	Small for Gestational Age
GA	Gestationsalder	SUA	Single umbilical artery
HC	Hoved cirkumferens	STV	Short term variation
HO	Hoved omfang	UL	Ultralyd
ICSI	Intracytoplasmatisk sperm injection, mikroinsemination	UA	Umbilical artery
IUGR	Intrauterine Growth Restriction,	UtA	Uterine artery
		UV	Umbilical vein,

Kodning:

For Kodning: Der henvises til [DFMS kodevejledning](#) samt [appendiks 2](#)

Indledning:

Baggrund

Definition – IUGR og SGA

SGA

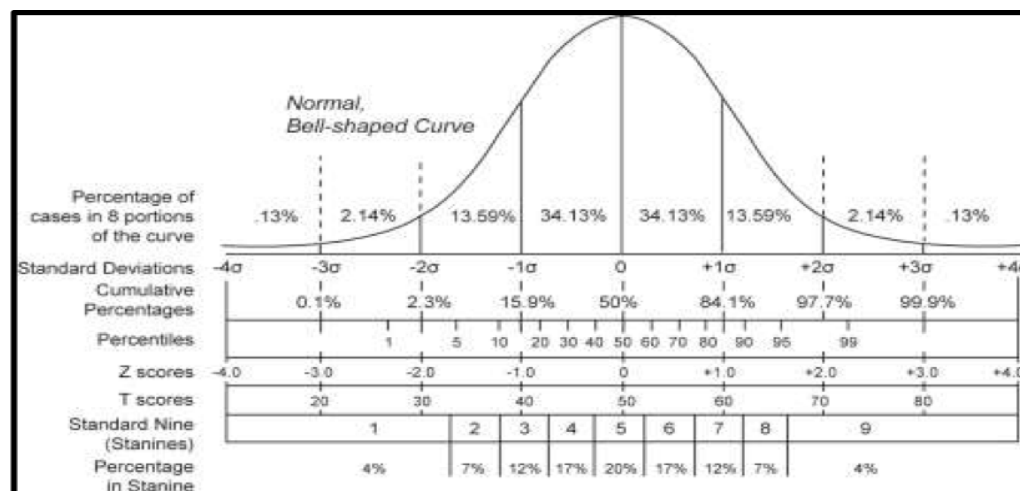
Ved SGA (Small for Gestational Age) forstås et foster, der ikke har opnået et specifikt biometrisk mål eller estimeret vægt ved en given gestationsalder – et lille foster. I denne gruppe findes det normale foster, der er genetisk programmeret til ikke at blive så stort. Her udtrykt i procentuel afvigelse, centiler eller standard deviation score (SDS/Z-score) i forhold til en given referencepopulation.

I Danmark defineres SGA ved fødslen som $FV < -22\%$ af det forventede for gestationsalderen med anvendelse af Maršáls referencekurve [2]. Internationalt anvendes ofte andre cut-offs, f.eks. $FV < -15\%$ for det forventede for gestationsalderen og andre referencekurver (populations-reference, standard eller customized kurver). Det er væsentligt at kende sammenhængen mellem procentuelle vægtafvielser, centiler og standard deviationer (Z-scores), se Tabel 2 og Figur 1:

Sammenhæng mellem vægtafvigelse i % af gennemsnit for gestationsalder, standardafvielser (SD) og percentiler

10 percentilen $\sim -1.28SD \sim -15\%$ afvigelse
2.3 percentilen $\sim -2SD \sim -22\%$ afvigelse
1 percentilen $\sim -2.3SD \sim -28\%$ afvigelse
0.1 percentile $\sim -3SD \sim -33\%$ afvigelse

Tabel 2



Figur 1

IUGR

Ved IUGR (Intrauterine Growth Restriction) - også beskrevet som Fetal Growth Retardation (FGR) - forstås et foster, der ikke har opnået dets genetiske vækstpotentiale – et væksthæmmet foster. I denne gruppe findes de fostre, der f.eks. pga. placentainsufficiens ikke får tilstrækkelig næring.

Klinisk er det imidlertid vanskelige at skelne mellem IUGR og SGA. Litteraturen indeholder mange forskellige forslag til definition af IUGR. Ofte vil et IUGR foster være SGA, men IUGR kan også optræde hos normalvægtige fostre og præsentere sig ved vægtstagnation eller ved isoleret flowpåvirkning [3]. IUGR kan optræde tidligt i graviditeten, typisk i svær form, eller senere i graviditeten, typisk i en mere mild form.

I 2016 besluttede et panel af internationale eksperter at opnå international konsensus om IUGR definitionen ved en Delphi procedure[4]. Deres kriterier for IUGR ses herunder i Tabel 3. Disse kriterier er nu internationalt de mest anvendte til definition af IUGR [5].

Consensus-based definitions for early and late fetal growth restriction (FGR) in absence of congenital anomalies	
<i>Early FGR:</i> <i>GA < 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>	<i>Late FGR:</i> <i>GA ≥ 32 weeks, in absence of congenital anomalies</i>
AC/EFW < 3 rd centile or UA-AEDF	AC/EFW < 3 rd centile
<i>Or</i>	<i>Or at least two out of three of the following</i>
1. AC/EFW < 10 th centile combined with	1. AC/EFW < 10 th centile
2. UtA-PI > 95 th centile and/or	2. AC/EFW crossing centiles >2 quartiles on growth centiles*
3. UA-PI > 95 th centile	3. CPR < 5 th centile or UA-PI > 95 th 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.	

Tabel 3

Ætiologi IUGR

Den hyppigste årsag til IUGR er placentainsufficiens. Der findes dog også andre årsager, som er skitseret herunder i Figur 2:

<i>Præ-placentære/ maternelle årsager</i>	<i>Placentare årsager</i>	<i>Fotale årsager</i>
Nedsat: -ilt-tension i blodet, f.eks. anæmi, rygning. -mængde næringsstoffer i blodet: f.eks. underernæring, tarmsygdomme - blodtilførsel til placenta: kronisk hjerteinsufficiens	Nedsat -utero-placentær gennemblødning: f.eks. præeklampsi, hypertension, infarkter, retroplacentært hæmatom Velamentær insertion af NS	Nedsat -vækstpotentiale: f.eks. ved kromosom-anomalier -evne til at omdanne næringsstoffer: f.eks. ved metaboliske sygdomme Øget -forbrug af næringsstoffer: f.eks. ved kardiokulære misdannelser

Figur 2

Mens de føtale årsager oftest giver anledning til retarderet fostervækst allerede i første og andet trimester, vil placentare og maternelle sygdomme samt eksterne påvirkninger oftest først indvirke på tilvæksten i andet og tredje trimester, hvor behovet for ilt, næringsstoffer og salte øges. Tidligt i graviditeten er fosterets krav til næring særligt stort, og placenta dysfunktion på dette tidspunkt er derfor karakteriseret ved nedsat vækst. Op mod terminen er næringskravet faldende, mens ilt-kravet er betydeligt stigende (figur 3). Ved sen indsættende placenta dysfunktion, kan fosterets størrelse således være normal, men fosteret kan være truet af hypoxi og dermed øget risiko for intrauterin fosterdød [6].

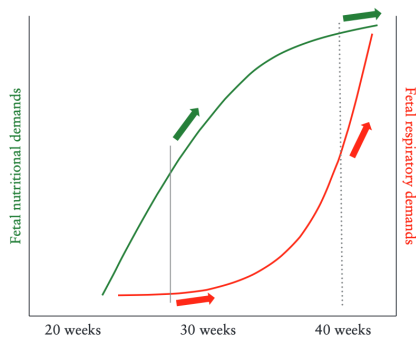


Figure 3 Increase in fetal nutritional (green line) and respiratory (red line) demands with advancing gestation (adapted from Dunsworth *et al.*²³). Early-onset placental dysfunction (vertical gray solid line) will impact at a time when fetal nutritional demands (green arrows) rise exponentially and therefore will have a disproportionate effect on fetal growth compared with development of fetal hypoxemia and demise. Placental dysfunction at term (vertical gray dotted line) will impact at a time when fetal respiratory needs (red arrows) rise exponentially and therefore likely to compromise fetal wellbeing before fetal growth is impaired.

Figur 3

Ætiologien bag placentainsufficiens beskrives klassisk med en defekt omdannelse af spiralarterierne tidligt i graviditeten [7]. Der kan ved placentainsufficiens påvises forskellige abnorme fund ved den histo-patologiske placenta undersøgelse. I 2016 blev der pånået en international konsensus omkring de diagnostiske kriterier for disse placenta patologiske fund associeret med IUGR[8]. Disse inddeles i maternel vaskulær malperfusion (MVM), føtal vaskulær malperfusion (FVM) samt inflammatoriske forandringer, herunder villit af ukendt ætologi (VUE). For nærmere beskrivelse af de enkelte fund henvises til [DSOG guideline Placenta patologi](#)

Abnorme histologiske fund kan påvises både ved tidlig og sen indsættende IUGR. Typisk ses MVM ved tidlig IUGR, hvorimod der i sen IUGR ofte ses en kombination af flere abnorme fund og oftere i mildere grad [9]. Dette kan forklare at Doppler flow forandringer ofte er mere udtalte i tidlig IUGR og at de typiske Doppler flow forandringer er forskellige i tidlig og sen IUGR. I tidlig IUGR er de histologiske fund særligt associeret med malperfusion (afspejles i øget UA PI), mens de histologiske fund ved sen IUGR oftere indikerer et diffusionsproblem (afspejles i lav MCA/CPR, men normal UA PI).

Sammenhæng mellem fødselsvægt, perinatal morbiditet og langtidsudkomme

Fostre, der i graviditeten er væksthæmmede, har øget risiko for intrauterin fosterdød [10,11], peripartum asfyksi og neonatale komplikationer [10,12,13]. Risikoen er generelt større ved svær IUGR[11,12], og falder med vægtafvigelsen frem til 50-85 percentilen [12,14]. Ved tidlig IUGR er risikoen især relateret til gestationsalder og flowpåvirkning, mens risiko ved IUGR til terminen især er relateret til vægtafvigelsen[10]. Desuden er IUGR associeret med en øget risiko for en række metaboliske og kardiovaskulære sygdomme i voksenlivet [15–19]. For nærmere gennemgang af litteratur om prognose henvises til [Prognose afsnittet](#).

Emneopdelt gennemgang

SGA/IUGR screening

Det er vist, at antenatal detektion af SGA og IUGR kan bedre det perinatale outcome[20,21]. Dette tilskrives at korrekt antenatal detektion fører til rationelle beslutninger vedrørende graviditetskontroller og forløsning. Falsk mistanke om SGA, kan imidlertid føre til unødvendige interventioner i graviditeten [22,23]. Det er således af afgørende betydning, at der foretages en korrekt identifikation af SGA og IUGR antenatalt. Hvad angår langtidsprognosen, er det imidlertid omdiskuteret hvorvidt antenatal detektion kan reducere risikoen langtidsfølger, idet fetal programming foregår gennem hele graviditeten [24,25]

I den danske svangreomsorg screenes alle gravide for SGA/IUGR ved klinisk undersøgelse (udvendig undersøgelse og symfyse-fundus (SF) mål) ved jordemor og egen læge, mens ultralydsestimeret fostervægt (EFW) kun foretages på indikation (selektiv screening).

Udvendig undersøgelse og symfyse-fundus mål

Det kliniske fosterskøn ved udvendig undersøgelse har i lavrisikopopulationer vist lav detektionsrate for SGA (<-15%, sensitivitet 21%, specificitet 98%) og ved svær SGA (< -22%, sensitivitet 28%, specificitet 92%)[26]. Et systematisk review fra 2015 baseret på 8 studie finder sensitivitet for SF på 27-76%, FPR 8-21% for SGA<-15%[27] Performance kan dog øges ved serielle SF-målinger[28]. Gentagne SF-mål antages derfor at have en vis værdi ved rutineundersøgelse af gravide, primært mhp. identifikation af de sværeste tilfælde af SGA. I Danmark anvendes SF-mål i kombination med det manuelle vægtskøn, til at vurdere barnets vækst. Serielle SF-mål noteres i vandrejournalen, og ved stagnerede kurve mistænkes nedsat vækst og den gravide henvises til EFW ved ultralyd.

Ultralydsestimeret fostervægt

Ultralyd EFW måles ud fra foster-biometrier (hovedomfang, maveomfang, femurlængde) ved hjælp Hadlocks formel[29]. Se i øvrigt [DFMS guideline om biometrier](#). Ved anvendelse af Hadlocks

formel er det vist, at EFW ligger indenfor 10% afvigelse af FV i 80% af målingerne. Af de tre nævnte biometrier er abdominalomfanget den stærkeste prædiktør for fødselsvægten [30].

Både den amerikanske, britiske og canadiske forening for gynækologer og obstetrikere (ACOG; RCOG, SOGC) anbefaler, at man foretager videre undersøgelser ved estimeret fostervægt (EFW) cut-off $<-15\%$ (sv. til 10 percentilen), da den perinatale morbiditet og mortalitet øges ved dette cut-off [31–33]. I Danmark er det således besluttet at anvende EFW $<-15\%$ som intrauterin cut-off mhp at øge detektionen af fødselsvægt $<-22\%$.

Der findes to nyere danske studier, der beskriver detektionsraten for SGA screening. Andreasen et al[34] inkluderede 78.544 gravide fra Sjælland i perioden 2012-2015. De anvendte et EFW cut-off på -22% samt SGA FV $<-22\%$. I denne population var 3.9% SGA til fødslen, heraf var 31% detekteret antenatalt. Hansen et al[22] inkluderede 2928 gravide fra Aalborg i 2015. Man anvendte EFW cut-off på -15% samt SGA ved fødslen $<-22\%$. I denne population var 3.3% SGA til fødslen, heraf var 62% detekteret antenatalt med en FPR på 5.6%. I studiet fik 63% af alle foretaget mindst 1 EFW efter uge 24. Forskellen i detektionsrate og FPR i disse 2 studier illustrerer betydning af valgt EFW cut-off.

Den danske screeningsmodel er baseret på EFW på indikation (selektiv screening), idet der ikke er god evidens for, at rutine UL screening af lavrisiko gravide mhp. størrelse/tilvækst har betydning for udkommet [35]. I det seneste Cochrane review fra 2015, bemærkes dog, at kun 3 studier inkluderer tilvækst scanning efter 34. uge. Sovio et al har undersøgt det diagnostiske gain ved universel screening[36]. Detektionsrate for SGA ($<-22\%$) ved universel screening var 77% (FPR 13%), mens den var 32% (FPR 3%) ved selektiv screening. Således forbedres sensitiviteten markant ved universel screening, dog på bekostning af en væsentlig stigning i FPR. Forskellen i performance af selektiv screening til de danske data, kan være et resultat af generelt færre gravide henvist til EFW i Sovios studie (42% vs. 63%). Selektiv vs. universel screening vil ikke blive diskuteret yderligere i denne guideline revision.

Serielle målinger af AC og EFW til bestemmelse af væksthastighed er i nogle studier vist at være bedre til at forudsige IUGR og dårligt perinatalt udkomme [37–40]. Andre studier har vist, at jo kortere tid mellem EFW og fødsel, jo bedre prædiktør af FV [41]. Pga. måleusikkerhed bør der være mindst 14 dage i mellem serielle EFW målinger[42].

Som anført i Delphi kriterierne (tabel 3), indgår AC/EFW vægtstagnation > 2 kvartiler (50%) som et af kriterierne for sen IUGR. I et prospektivt studie af fostre i risiko for sen IUGR (n 856, GA 32-36+6) fandt man at vægtstagnation (<100 g/uge) var stærkere associeret til adverse outcome end EFW på inklusionstidspunktet - uafhængig af evt. samtidig tegn til føtal redistribution [43].

Vægtstagnation er således en skærpende faktor ift. IUGR.

*Resume af evidens**Evidensgrad*

Estimeret fostervægt (EFW) er pga måleudsikkerheden en screeningsmetode, dvs. at detektionsraten af børn med lav <i>fødselsvægt</i> (FV) afhænger af cut-off på EFW. I det danske screeningsprogram er det vist at sættes cut-off på EFW på < -22% findes 31 % af børn med lav FV (-22%), mens EFW cut-off på < -15 %, findes 63% af børn med lav FV (-22%) med en FPR på 5.6%	2b
Vurdering af fosterstørrelse ved udvendig undersøgelse og symfyse-fundus mål har en lav sensitivitet, men relativ høj specificitet. Performance kan bedres ved serielle målinger.	2c-3a
Serielle UL målinger (væksthastighed) og kort interval mellem UL målinger og fødsel øger den prædiktive værdi for FV	2b
Vægtstagnation i 3. trimester er associeret til dårligt neonatal udkomme	2b
Der er ikke evidens for UL-screening af gravide med lav risiko mhp. størrelse/tilvækst har betydning for udkommet	2a

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

Denne guideline anbefaler kontrol og handling ved UL-estimeret <i>fostervægt</i> (EFW) < - 15% som cut-off for SGA	B
Vurdering af fosterstørrelse ved udvendig undersøgelse kan anvendes, men bør pga. af metodens usikkerhed ikke stå alene.	C-D
Vurdering af fosterstørrelse ved symfyse-fundus måling kan anvendes, men bør pga. metodens usikkerhed ikke stå alene. Målingerne foretages serielt og tallene indføres i SF-kurve i vandrejournalen.	C
Vægtstagnation i 3. trimester er en skærpende faktor for IUGR	B
Der kan ikke anbefales rutinemæssig UL-screening af lavrisikogravide	B

Screening af risikogrupper

Ved gennemgang af litteraturen findes en række veldefinerede risikofaktorer, som kan identificeres allerede ved visitation af den gravide, og desuden en række risikofaktorer, som først viser sig i løbet af graviditeten. For at gøre screeningen klinisk relevant er svagt associerede risikofaktorer (OR < 2) eller risikofaktorer, der ikke er veldokumenterede ikke medtaget. Se nedenstående skema (Tabel 4). For gennem af relevant litteratur henvises til [appendiks 3](#) (ikke revideret 2024)

Tabel 4. Risiko for IUGR (ikke revideret 2024)

Risikogruppe	Outcome	OR/RR (95%CI)
<i>Risikofaktorer ved visitation:</i>		
Tidl. barn med SGA	Fødselsvægt <10 pc	OR 3,62 (4,46–3,78)
Maternel SGA	Fødselsvægt <10 pc	OR 2.64 (2.28–3.05)

Tidl. Dødfødsel	Se tekst	Se tekst
Maternel alder <input type="checkbox"/> 40 år	Fødselsvægt <10 pc	OR 3.2 (1.9-5.4)
Rygning > 10 cigaretter dagligt	Fødselsvægt <2.3 pc Fødselsvægt 10 - 2.3 pc	OR 3.4 (2.9-3.9) OR 2.2 (2.03-2.4)
Andet misbrug <input type="checkbox"/> Alkohol (> 5 genstande dagligt) <input type="checkbox"/> Kokain	Ikke angivet Fødselsvægt < 10 pc	OR 2 (CI ej angivet) OR 3.23 (2.43-4.3)
Tromboemboliske lidelser: <input type="checkbox"/> Antifosfolipid syndrom	Fødselsvægt <10 pc	RR 6.22 (2.43-16.0)
Medicinske sygdomme: <input type="checkbox"/> Nyresygdom <input type="checkbox"/> Diabetes med vaskulær sygdom <input type="checkbox"/> Kronisk Hypertension <input type="checkbox"/> Gestationel hypertension med proteinuri <input type="checkbox"/> Betydende hjertesygdom <input type="checkbox"/> Bindevævsygdomme, SLE, Sjögren	Fødselsvægt <10 pc Fødselsvægt <10 pc Fødselsvægt <10 pc Fødselsvægt <10 pc Se tekst Se tekst	OR 5.3 (2.8-10.0) OR 6.0 (1.54 –23.33) RR 2.5 (2.2–3.0) RR 3.2 (2.8–3.6) Se tekst Se tekst
<i>Risikofaktorer efter 1.trimester scanning:</i>		
PAPP-A < 0.3	Fødselsvægt <10 pc	OR 2.7 (CI ej angivet)
UtA PI > 95-percentilen, 1.trim	Fødselsvægt <10 pc	RR 2.0 (1.1 – 3.3)
<i>Risikofaktorer efter 2.trimester scanning:</i>		
Præeklampsi	Fødselsvægt < 2SD	RR 4.2 (2.2 - 8.0)
SUA	Fødselsvægt <10 pc	OR 2.1 (1.44-2.93)
UtA PI > 95-percentilen, 2.trim	Fødselsvægt <10 pc	OR 2.7 (1.9 – 4.0)
Små biometrier: AC el HC < 2 SD	Se tekst	Se tekst
Echogenic bowel	Fødselsvægt <10 pc	OR 2,1 (CI ej angivet)
<i>Yderligere risikofaktorer i graviditeten:</i>		
Kraftig blødning i graviditeten	Fødselsvægt eller UL-estimeret vægt <10 pc	OR 2.6 (1.2-5.6)
Hård daglig fysisk træning	Fødselsvægt <10 pc	OR 3.3 (1.5-7.2)

Resume af evidens

Evidensgrad

Der findes veldefinerede risikofaktorer for IUGR, som kan identificeres allerede ved visitation af den gravide, og desuden en række risikofaktorer, som først viser sig i løbet af graviditeten (Tabel 4).	3a
--	----

Kliniske rekommandationer

Styrke

Gravide med øget risiko for IUGR bør tilbydes UL-tilvækst efter individuel vurdering.	C
---	---

Der findes et dansk skema, der har til formål at identificere gravide med risikofaktorer for IUGR. Skemaet kan frit anvendes, men før det er evalueret, kan det ikke indgå i guideline som en anbefaling (se Appendiks 6).	D
--	---

SGA/IUGR Undersøgelsesmetoder

Følgende undersøgelser anvendes til screening, udredning og kontrol ved mistanke om SGA/IUGR:

- **Anamnese**
 - Termin fastsat ved CRL
 - Risikofaktorer (Se Tabel 4)
- **Vurdering af fostervægt/tilvækst:** (beskrevet i afsnit SGA/IUGR screening)
 - Klinisk fosterskøn
 - Symfyse-fundus mål
 - Ultralyd (biometri)
- **Vurdering af blodgennemstrømningen i kar (flow)**
 - A. uterina (UtA)
 - A. umbilicalis (UA)
 - A. cerebri media (MCA)
 - CPR
 - Ductus venosus (DV)
- **CTG**
- **Supplerende undersøgelser**
 - Ultralyd af fostervandsmængde
 - Vurdering af fosterbevægelser
 - Biofysisk profil
- **Andre eventuelle undersøgelser**
 - Ultralyd (misdannelsesskanning)
 - Genetiske undersøgelser
 - Navlesnors insertion
 - Undersøgelse for infektion
- **Maternelle biokemiske markører**

Ved den initiale udredning tilsigtes at klassificere fostret som værende SGA eller IUGR, idet denne skelnen er afgørende for monitorering i graviditeten. Imidlertid kan dette være vanskeligt og oftest er udvikling over tid en nødvendig faktor for at afgøre, om der er tale om SGA eller IUGR.

Det normale SGA foster viser typisk:

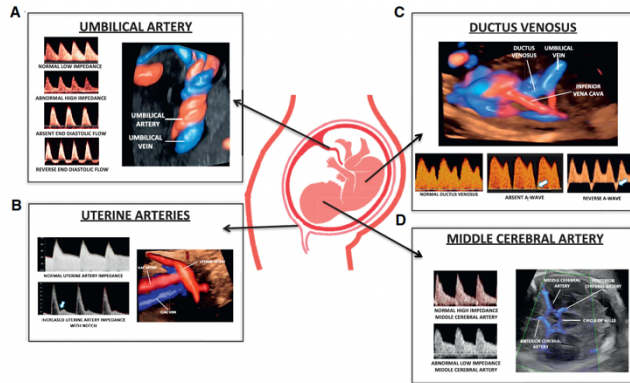
- Normal tilvækst
- Normale bevægelser
- Normal fostervandsmængde
- Normale doppler flow
- Normal biofysisk profil
- Normal CTG

Et foster med IUGR kan udvise:

- Vigende vækst
- Mindre liv
- Oligohydramnios
- Abnorme doppler flow
- Abnorm biofysisk profil
- Afvigende/patologisk CTG

Vurdering af blodgennemstrømning i kar (flow)

Doppler flow undersøgelse af føtal og maternelle kar anvendes til at skelne mellem SGA og IUGR og til at monitorere IUGR fostre i graviditeten mhp. bestemmelse af det optimale forlønningstidspunkt. De vigtigste flow målinger er illustreret nedenfor i Figur 4[44]:



Figur 4

Arteria uterina (UtA) flow

Modstanden i UtA afspejler modstanden i spiralarterierne og dermed den maternelle uteroplacentare gennemblødning. Høj modstand (høj PI) i UtA er associeret med øget forekomst af præeklampsi og IUGR. UtA-flow kan indgå som en del af en samlet screening/ risikovurdering mhp. at planlægge et kontrolforløb, og evt. initiere behandling med Magnyl profylakse i 1. trimester. I 2. og 3. trimester kan UtA måling anvendes ved udredning af IUGR, idet høj modstand taler for placentafaktor som årsag til IUGR. For nærmere beskrivelse og rekommandationer henvises til [DFMS guideline Arteria Uterina flowmåling](#)

Arteria umbilicalis (UA) flow

Modstanden i UA afspejler modstanden i den føtale del af det placentrære kredsløb [45,46]. Øget modstand i UA er i talrige studier vist associeret med øget risiko for IUGR [47,48], og asfyksi på grund af placenta insufficiens [49]. Måling af UA flow er derfor centralt i udredning og kontrol af SGA/IUGR, og uundværligt i skelnen mellem det konstitutionelt lille foster (SGA), og det lille foster på baggrund af placenta insufficiens (IUGR). UA flowmåling er dog kun en estimering af den vaskulære modstand i placenta, og den deraf følgende risiko for asfyksi hos fostret [50].

Modstanden i UA klassificeres efter nedenstående flowklasse scoringssystem (Tabel 5). Internationalt anvendes ofte betegnelserne AEDF (absent end-diastolic flow), REDF (reversed end-diastolic flow) samt AREDF (absent or reversed end-diastolic flow).

0	Normalt UA PI
1	UA PI > 2 SD
2	2a: UA PI > 3 SD 2b: Ophævet flow i slutdiastolen
3	3a: Ophævet flow i hele diastolen 3b: Negativt flow i diastolen

Tabel 5

Et Cochrane review har vist at anvendelse af UA doppler flow i højrisikograviditeter, herunder SGA/IUGR, reducerer den perinatale mortalitet og morbiditet [51]. Der findes dog ingen RCT studier, der belyser det optimale forlønningstidspunkt ud fra UA doppler. Ligeledes mangler der evidens for at anvendelse af Doppler reducerer mortalitet og morbiditet ved lavrisiko fostre[52]

Resume af evidens

Grad

UA Doppler flow målinger i højrisikograviditeter, herunder SGA/IUGR, reducerer den perinatale mortalitet og morbiditet, hvorimod der mangler evidens for at anvendelse af Doppler til screening af lavrisiko fostre forbedrer outcome	1a
---	----

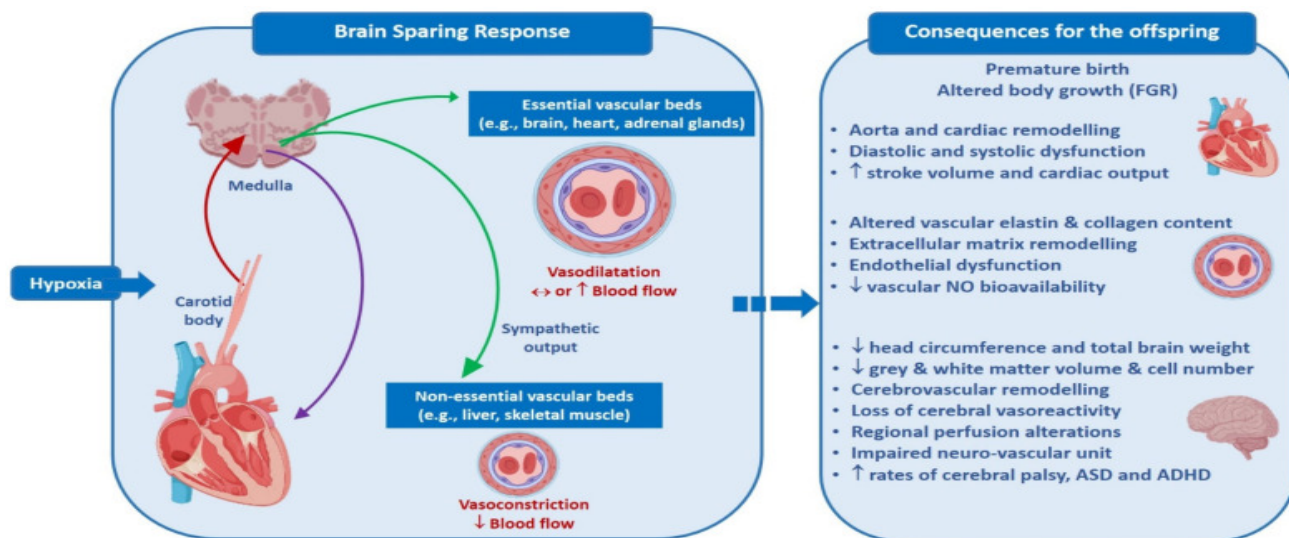
Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved mistanke om, eller kontrol af SGA/IUGR bør der foretages UA måling	A
--	---

Arteria cerebri media (MCA) flow og cerebroplacental ratio (Revision 2024)

Langvarig hypoksæmi hos fosteret pga. f.eks. placentainsufficiens udløser forskellige kompensatoriske mekanismer, primært via kemoreceptorer i a. carotis, endokrine ændringer i hypothalamus-hypofyse-binyre akse (bl.a. øget udskillelse af kortisol) samt adenosin og NO-medieret vasodilatation i de cerebrale kar (figur 5). Det føtale kardiovaskulære respons på både akut og kronisk hypoxi indebærer bl.a. en redistribuering af cardiac output til vigtige organer som hjjerne, hjerte og binyrer på bekostning af blodforsyningen til - i fosterlivet - mindre vigtige organer som lever, milt og skeletmuskulatur. Denne redistribution kaldes brainsparing og udløses bl.a. når kemoreceptorer i glomus caroticum registrerer hypoxæmi, hvilket via signal til hjernestammen aktiverer en sympatikus medieret perifer vasokonstriktion og samtidig adenosin- og NO-medieret vasodilatation i de cerebrale kar[53,54].



Figur 5 Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul; 22(14): 7555.

Graden af den føtale cerebrale vasodilatation kan ultrasonisk kvantificeres ved måling af MCA PI, som falder i takt med tiltagende vasodilatation. Når MCA PI $<-2SD$ er der definatorisk tale om ”brainsparing”. Den cerebro-placentare ratio (CPR) udtrykker forholdet mellem MCA PI og UA PI og kan være lav, selvom MCA PI og UA PI begge er indenfor normalen. Lav CPR benævnes ”føtal redistribution” og indikerer omfordeling af blodet til hjernen [55]. Ved tidlig IUGR ses isoleret lav CPR ofte forudfor progression af Doppler påvirkning i UA og MCA. Ved sen IUGR kan lav CPR ses som eneste abnorme Doppler fund forudfor adverse event. Det er desuden vigtigt at have in mente, at isoleret lav MCA PI kan ses ved normal CPR (grundet samtidig lav UA PI), og at dette i sig selv er associeret til adverse event, særligt i sen GA[56]. Isoleret lav MCA er i højere grad forbundet med dårligt udkomme end isoleret lav CPR, men sensitiviteten er formentlig højere for CPR[57]. Adskillige studier, herunder systematiske reviews med metaanalyser, har påvist sammenhæng mellem lav MCA/CPR og dårligt perinatalet udkomme, men den prædiktive værdi er beskrevet varierende[58,59]. Særligt ved sen IUGR, hvor UA PI ofte er normal, er måling af MCA og CPR vigtige til at identificere foster hypoksæmi[60]. Der findes dog endnu ingen RCT studier, der belyser forløsningsindikation ved lav MCA/lav CPR. Evidensen bag sammenhæng mellem lav MCA/CPR og dårligt udkomme og tilhørende rekommandationer gennemgås i afsnit om [forløsningsindikation](#) ved sen IUGR ≥ 32 .

Resume af evidens

Grad

Lav MCA PI og/eller lav CPR er associeret til føtal hypoxæmi	2a
Lav MCA PI og/eller lav lav CPR kan ses som eneste abnorme Doppler fund ved IUGR, særligt efter GA 32	2b

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

Ved mistanke om, eller kontrol af SGA/IUGR anbefales MCA Doppler flow måling og beregning af CPR uanset GA	B
--	---

Ductus venosus (DV) flow

Ductus venosus shunter blodet fra vena umbilicalis til fosterets hjerte (højre atrium) og lever (højre portal vene). Ved føtal hypoxi øges shuntning af det iltede blod til fosterets hjertet på bekostning af leveren. Ductus venosus shunting er således en central del af fosterets evne til at redistribuere blod til hjerte og hjerne ved hypoxi (brainsparing).

Den normale DV-flowkurve er karakteriseret ved en bifasisk flowkurve, med 2 ”toppe” samt en dyb ”dal” svarende til atrial kontraktion (A-tak) Se figur 3c. Brain sparing med normale DV flow er et udtryk for det velakkommoderede foster, som evner at kompensere for det nedsatte ilt og næringsudbud. Hjertets kontraktilitet kan endnu kompensere for den øgede perifere modstand og det øgede pre- og afterload. Ved fortsat forværring i den metaboliske tilstand indtræder begyndende pumpesvigt, da hjertet ikke længere kan kompensere for det øgede preload. Det fører til nedsat, ophævet eller reverse flow i de venøse kar under atriets aktive kontraktion, hvilket i DV ses som ændring i A-wave dybden (stigende PI, ophævet - eller negativ A-tak) [50]. Se figur 3c.

Påvirket ductus venosus flow er associeret med øget intrauterin, neonatal og perinatal mortalitet: Normal DV: mortalitet 2-6 %. Abnorm DV: mortalitet 20-39 % [50,61–66],

Måling af DV-flow er især vigtig før uge 32, herefter er betydningen mere usikker [65–67], se i øvrigt [Forløsningsindikation](#) < 32, herunder gennemgang af TRUFFLE studiet.

*Resume af evidens**Grad*

Påvirket ductus venose flow er associeret til føtal acidose og hjertepumpesvigt	2a
Påvirket ductus venosus flow er associeret med øget intrauterin, neonatal og perinatal mortalitet.	1b

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

DV flow måling bør indgå i monitoreringen af tidlig svær IUGR < uge 32	A
--	---

CTG (ikke revideret 2024, uddybning af cCTG tilføjet grundet anvendelsen i TRUFFLE)

CTG kan opfattes som en neurologisk undersøgelse af fostret og giver derfor supplerende oplysninger om fostrets tilstand. Der er imidlertid en slående mangel på studier (nye som gamle), der viser en positiv effekt ved anvendelse af antenatal CTG til monitorering af SGA/IUGR-fostre. På trods af den manglende dokumentation er der tradition for anvendelse af CTG, især ved konkurrerende faktorer ud over SGA/ IUGR, fx. præeklampsi, diabetes mm. Det anbefales **ikke** at anvende CTG ved svær præmaturitet (\leq GA 25), idet evt. forandringer er vanskelige at tolke og ikke skal føre til akut [forløsning](#). Der henvises i øvrigt til [DSOG guideline Præterm fosterovervågning](#)

Der findes kun sparsom litteratur vedr. CTG ved kombinationen af SGA/ IUGR og præmaturitet. Her synes flowmålinger alene at være en bedre monitorering af IUGR -fostret end v/cCTG alene [62,68,69]. Der er dog nogen sammenhæng mellem lavere variabilitet (cCTG) og dårligt outcome (cerebral hæmorrhagi, perinatal [62], acidose [70]). Kombination af CTG, flowmålinger og biofysiske tests synes derfor at være den bedste undersøgelsesmetode ved IUGR og præmaturitet [71,72].

vCTG vs cCTG (2024)

Computerized CTG (cCTG) giver en automatisk analyse af CTG. Modsat konventionel visuel CTG (vCTG) er cCTG objektiv og inkluderer også til en vis grad de små slag-til-slag variationer i fosterets hjertefrekvens. Konventionel CTG er desværre forbundet med høj intra- og inter-observatør variation [73] og de små slag-til-slag variationer er ikke synlige med det blotte øje. Ved cCTG analyseres fosterets middel hjertefrekvens (basislinjen), accelerationer og decelerationer. Herudover to parametre for hjertefrekvensvariabilitet: short-term-variation (STV) og long-term-variation (LTV). STV har vist sig at have potentiale som overvågningsmetode ved FGR, da lav STV (≤ 3 ms) hos fostre med lav fødselsvægt (under 3 percentilen) er associeret til en højere andel af metabolisk acidose (54.2% versus 10.5%) og tidlig neonatal død (8.3% versus 0.5%), sammenholdt med STV > 3 ms. Det samme retrospektive studie, viser også at lav STV kan prædiktere metabolisk acidose med AUC 0,75 [74] I TRUFFLE studiet anvendtes cCTG, og konklusionen fra studiet var, at kombinationen af doppler flow (sene DV-forandringer) og cCTG (lav STV) som forløsningsindikation $< GA 32$, bedre neurologisk outcome ved 2 års follow-up. STV som forløsningsindikation $> GA 32$ undersøges aktuelt i det randomiserede TRUFFLE 2 studie.

Det er imidlertid vigtigt at forholde sig til, at vi i Danmark ikke anvender cCTG. TRUFFLES anbefalinger vedrørende cCTG/STV forløsningsindikation kan således ikke direkte oversættes til vCTG. Ved vCTG må man anvende de vanlige kriterier til at definere en sikker patologisk CTG – herunder lav basislinje variabilitet og gentagne uprovokerede komplicerede decellerationer, som gruppen bag TRUFFLE anbefaler at man altid integrerer som safety-net criterie [75]. For nærmere beskrivelse af patologisk vCTG forandringer < 32 henvises til [DSOG guideline Præterm fosterovervågning](#)

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved mistanke om SGA eller IUGR kan antenatal CTG overvejes i vurderingen af fostrets tilstand, men undersøgelsen bør kombineres med UL-undersøgelser (ikke revideret 2024)	B-C
--	-----

Supplerende undersøgelser (ikke revideret 2024)

Ultralyd af fostervandsmængde

Oligohydramnios er i en metaanalyse vist at være associeret med lav apgar og øget risiko for perinatal mortalitet [76]. Værdien af semikvantitativ måling af fostervandsmængden til prædiktion

af IUGR er imidlertid begrænset, formentlig fordi oligohydramnios er et relativt sent optrædende fænomen i forbindelse med IUGR/placentainsufficiens [62]. Det anbefales at anvende DVP (deepest vertical pool – dybeste vertikale sø), cut-off for oligohydramnios < 2 cm. Se [DSOG guideline oligohydramnios](#)

Vurdering af fosterbevægelser

”Mindre liv” øger risikoen for intrauterin fosterdød og dårligt udkomme, især når det optræder i forbindelse med SGA/IUGR. Der er ingen sikker definition af ”mindre liv”. Bedste definition er formentlig, at kvinden selv henvender sig med subjektiv fornemmelse af mindre og/eller færre fosterbevægelser.

Fosterbevægelser kan kvantificeres ved hjælp af:

- Anamnestisk (den gravide tæller selv fosterbevægelser)
- Palpation (anden person tæller fosterbevægelser)
- Ultrasonisk (evt. som led i biofysisk profil), herunder CTG

Se [DSOG guideline mindre liv](#)

<i>Resume af evidens</i>	<i>Grad</i>
Oligohydramnios og ”mindre liv” er begge associeret til dårligt udkomme	

<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Ved mistanke om eller kontrol af SGA/IUGR bør vurdering af fostervandsmængden og fosterbevægelser indgå i undersøgelsen.	C

Biofysisk profil

Biofysisk profil er et scoringssystem (BPS) hvori indgår 1: Fostervandsmængden 2: føtale respirationsbevægelser, 3: føtale store bevægelser, 4: føtal tonus, 5: reaktivitet af fosterhjerterefrekvens. Et Cochrane review har ikke kunnet dokumentere positiv effekt på perinatal mortalitet ved anvendelsen af BPS sammenlignet med CTG og modificeret biofysisk profil (fostervandsmængde og bevægelser) i højrisikograviditeter [77]. Internationale guidelines anbefaler således ikke rutinemæssig brug af BPS[78]

Andre eventuelle undersøgelser (ikke revideret 2024)

Ved fund af SGA foster bør man undersøge for anden patologi end placentainsufficiens:

Ultralyd af føtal anatomi (misdannelsesskanning)

Ved biometrier eller EFW <-3SD bør ekspert gennemskanning inkl. føtal fosterekkocardiografi overvejes idet SGA kan være led i et syndrom [79,80].

Genetisk undersøgelse

Genetiske undersøgelser kan overvejes ved biometrier <-3SD, da SGA kan være led i en genetisk anomali [50,79–81]

Ultralyd af placenta og navlesnorsinsertion

Patologisk placenta som f.eks. chorioangiom eller retroplacentært hæmatom kan være primære årsag til IUGR [82–84]. Velamentøs navlesnorsinsersion er forbundet med øget risiko for SGA/IUGR. Der henvises i øvrigt til [DSOG guideline om velamentøs navlesnorsinsersion](#)

Undersøgelse for intrauterin infektion

Ved mistanke om intrauterin infektion, eller såfremt der ikke findes anden årsag til SGA, kan det overvejes at undersøge den gravide for antistoffer mod Rubella, CMV, Herpes og toxoplasmose (TORCH prøver). Der henvises til [DSOG guideline Infektioner i graviditeten](#)

Resume af evidens

Grad

Der findes andre årsager til SGA/IUGR end placenta insufficiens, som f.eks. abnorm navlesnorsinsersion, syndromer/genetiske anomalier og infektioner	
--	--

Kliniske rekommandationer

Styrke

Ved SGA/IUGR bør der foretages gennemskanning af fostret- inkl. placenta/ navlesnorsinsersion, hvis dette ikke er foretaget i 2. trimester. Ved EFW <-33% bør man overveje ekspertsøgning inkl. fosterhjertesøgning, samt udredning for genetisk sygdom og intrauterin infektion.	C
---	---

Maternelle biokemiske markører som diagnostisk supplement (2024)

Cirkulerende pro-angiogenetiske og anti-angiogenetiske faktorer i den materielle cirkulation er ændret i graviditeter kompliceret af placenta dysfunktion som præeklamsi og IUGR. Ved abnorm placentation som kan lede til placentar iskæmi frigives større mængder af anti-angiogenetiske faktorer bl.a. soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1), mens koncentrationen af pro-angiogenetiske faktorer bl.a. placenta growth factor (PlGF) falder, da de hæmmes af s-Flt-1.

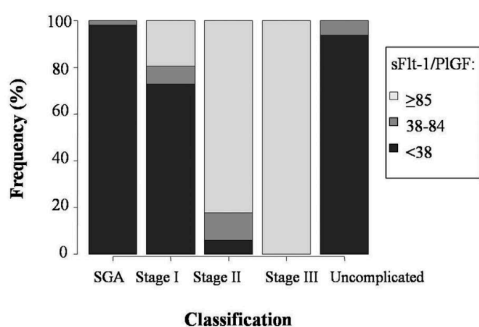
SFlt-1/PlGF ratio samt PlGF alene er undersøgt i mange studier i forbindelse med præeklamsi, men er også ændret ved IUGR. Graviditeter kompliceret af IUGR er karakteriseret ved lave niveauer af pLGF og højere sFlt-1/PlGF ratio [85,86]. S-Flt/PlGF ratio samt niveauet af pLGF alene kan derfor potentielt anvendes både ved screening i 1. og 2. trimester [87,88] samt ved skelnen mellem SGA og IUGR og prædiktion af udkomme og monitorering ved allerede konstateret IUGR. Ingen internationale guidelines anbefaler på nuværende tidspunkt rutinemæssig brug af SFlt/PlGF ratio til diagnostik, prædiktion eller monitorering af IUGR.

SFlt/PlGF ved diagnostik af IUGR

Flere studier har vist at SFlt/PlGF ratio kan anvendes til at skelne mellem SGA og IUGR. I et case-control studie med 207 gravide (126 IUGR, 49 SGA og 32 kontroller), inkluderet i GA 20-32, fandt man signifikant højere SFlt/PlGF ratio ved IUGR vs SGA og kontroller, mens der ikke var nogen forskel på SGA vs kontrol (4.79 vs 4.14, $p = 0,88$). Blandt IUGR cases fandt man desuden signifikant højere SFlt/PlGF ratio ved sværere IUGR (defineret på baggrund af flows), (IUGR stadie I, 9.76; stadie II, 284.30; stadie III, 625.02). De fandt desuden at højere SFlt/PlGF ratio var

signifikant associeret til lavere GA ved fødsel, kortere 'time-to-delivery', lavere fødselsvægt z-score og længere indlæggelse på NICU [85]

For præeklampsi har man etableret cut-offs (<38, 38-84, and ≥85) for SFlt/PIGF ratio til implementering i klinisk praksis, men tilsvarende cut-offs er endnu ikke etableret for IUGR. Anvendes samme cut-off som ved præeklampsi fandt Garcia-Manau at næsten alle (88%) med IUGR stadie 2 og 3 har SFlt-1/PIGF ratio ≥85, mens ingen cases med SGA eller kontrol har SFlt/PIGF ratio ≥85. Omvendt har 93% af SGA+kontroller SFlt/PIGF ratio < 38 [85]



Figur 6

Et andet studie har foretaget serielle målinger af SFlt/PIGF ratio fra diagnose af IUGR til forløsning i 73 cases med IUGR hvoraf 36 også havde præeklampsi. De fandt SFlt/PIGF ratio > cut-off på 35 i 73% af IUGR (uden PE) cases og > 85 i 75% af IUGR cases uden PE 4 uger før forløsning. De fandt at blandt IUGR cases uden PE steg SFlt/PIGF ratio kun ganske lidt frem mod forløsning, mens ved IUGR og PE steg SFlt/PIGF ratio mere og særligt de sidste 48 timer fandtes meget høj SFlt/PIGF ratio (> 655) i 65% af IUGR cases med PE, afspejlende udvikling af svær PE/HELLP [89]

SFlt/PIGF som prediktor for time-to-delivery:

Flere studier har fundet at S-FIt-1/PIGF ratioen er associeret til 'time-to-deliver' og dermed potentielt kan indgå i håndteringen og plan for monitorering. Quezada et al har undersøgt S-FIt-1/PIGF ratioen ved diagnose af IUGR < GA 32 (EFW < 3-percentilen eller EFW < 10-percentil kombineret med enten UA > 95 percentil, ACM < 5 percentil eller CPR < 5 percentil) på 120 gravide. Ved et cut off på 85 for S-FIt-1/PIGF ratio fandt de time-to-deliver < 1 uge for 36% vs 0% for hhv cut off < 85 og ≥ 85 og time-to-deliver ≥ 4 uger for 72,4% og 19,5% ved cut-off < 85 og ≥ 85. Samlet kan man sige at ved S-FIt-1/PIGF ratio < 85 er der meget lille risiko for behov for at forløse inden for 1 uge og 72,4 % chance for at forløsning først sker ≥ 4 uger[90].

Resume af evidens

Grad

SFlt-1/PIFG ratio er signifikant højere ved IUGR vs. SGA	3
SFlt-1/PIFG ratio ser ud til at stige hen mod forløringsstidspunkt	

Der er ikke etableret veldefineret cut off's for SFlt-1/PIFG til klinisk brug	
<i>Kliniske rekommandationer</i>	<i>Styrke</i>
Der er endnu ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale rutinemæssig anvendelse af SFlt-1/PIFG ratio til diagnostik eller monitorering af IUGR	D

Reproducerbarhed MCA/CPR (2024)

Inkluderede studier er prospektive kohortestudier på raske, singleton graviditeter. Scannings-set-up er sammenligneligt, og alle målinger er udført af erfarne sonografer og/eller føtalmedicinere.

I et studie af Segev findes intraobservatør variabilitet af MCA-PI målinger med Kappa correlation coefficient på 0,86 [0,808-0,904]. Fordelen ved dette studie er især, at der er inkluderet fostre i GA 37-42, hvor de øvrige studier inddrager til GA 40[91].

I et studie af Pasquini[92] findes en lavere grad af reproducerbarhed, både hvad angår intra- og interobservatør variabilitet med ICC (intraclass correlation) på 0,84 for begge – her graderet til “poor” jf. TRUST[93]. Dog bør nævnes, at man i yderområder af MCA-PI fandt bedre LoA (limits of agreement) frem for ved medianen, når data blev opgjort i percentiler. Ud fra disse data udledes en moderat overensstemmelse i skelnen mellem normale og abnorme værdier af MCA-PI. Kvindens BMI og gestationsalder havde ingen indvirkning på reproducerbarheden.

I et studie af Bhide et al. fandt man reproducerbarhed for UA-PI i et frit loop med ICC på 0,884 [0,814-0,915], og således sammenlignelig med MCA-PI reproducerbarhed[94]. I øvrigt observerede man højere grad af reproducerbarhed af CPR, når UA-PI blev målt paravesicalt frem for i et frit loop. [95]

Hvad angår fostre med sen IUGR fandt Mulrea-Foley et al.[96] at hvis et foster ved 1 måling havde normal UCR (umbilical-cerebral ratio) (<0,9), var sandsynligheden for en abnorm værdi ugen efter 6 % (95% CI 5-7). Modsat var sandsynligheden for gentagen abnorm UCR 67 % (95% CI 55-80).

Resume af evidens

Grad

MCA-reproducerbarhed er moderat til god og sammenlignelig med UA-PI	IIb
MCA-reproducerbarhed er bedre ved lav PI	IIb
CPR-reproducerbarhed er moderat, da den afspejler både UA-PI og MCA-PI	IIb
En initialt målt abnorm CPR/UCR hos fostre med risikofaktorer for IUGR > GA 32+0 vil være vedvarende abnorm efter 1 uge i 2/3 af tilfældene.	IIb

Kliniske rekommandationer

Styrke

MCA PI/CPR reproducerbarheden er moderat-god og MCA-PI/CPR bør derfor indgå som del af den kliniske vurdering af føtal redistribution, herunder kontrolforløb og forløsnings tidspunkt, særligt efter GA 32	B
---	---

Referencekurve for UA, MCA og CPR (2024)

Ved gennemgang af litteraturen findes et utal af referencekurver for PI i UA samt MCA. Studierne er meget heterogene med hensyn til studiepopulationens størrelse samt sammensætning og med forskellige metodologiske udfordringer/svagheder. Desuden skelner man mellem *normalområde* samt *referenceområde*. Nogle forfattere angiver at *normalområder*, som er udviklet ud fra en rask subpopulation, med lavere risikoprofil end baggrundsbefolkningen, er det mest rigtige at bruge [97]. Hvorimod flertallet argumenterer for brug af *referenceområder*, hvor den undersøgte population også inkluderer kvinder med komorbiditet, graviditetskomplikationer og IUGR fostre. Det er afgørende i klassificeringen samt håndteringen af SGA/IUGR at man vælger en kurve som ligner den undersøgte population, da man ellers risikerer at klassificere raske fostre som ”syge” eller omvendt syge fostre som ”raske”.

Alle regioner i DK bruger det føtalmedicinske databaseprogram Astraia. Den enkelte afdeling vælger dog selv hvilke referencekurver der bruges ved vurdering af målinger, såsom biometri og flow. Som det ser ud i dag, bruger alle afdelinger de samme referenceværdier af Parra-Cordeo et al. ved vurdering af UA-PI og MCA-PI [98]. Til gengæld er der ikke enighed om brug af referencekurve til vurdering af CPR, hvor hovedparten af afdelingerne bruger referenceværdier fra et studie fra Baschat et al.[99], og enkelte bruger Morales-Rosello et al. [100]. Der er imidlertid et problem med Astraia ift. Baschat referencen, idet beregnede Z-scores samt normalkurven ikke stemmer overens med den oprindelige publikation. I Austria bliver CPR Z-scores falsk for lave nær termin, hvilket giver mange falsk positive mål. Dette kan medvirke til at mange har fået en fornemmelse af at lav CPR er hyppigt til terminen. Der er således brug for optimering af Astraia og national konsensus om valg af reference.

Man ved fra store studier, at en ensartet håndtering af IUGR, optimerer outcomes betydeligt [101]. Det mest optimale er derfor en ensretning i hele landet i forhold til brug af referencekurver. Derudover er det vigtigt at referenckurven afspejler den danske population af gravide og det er hensigtsmæssigt at referencekurven går længere end GA 40 uger. Endvidere vurderes det fordelagtigt at bruge et studie hvor begge flow (UA, MCA) indgår samt CPR, da denne jo afhænger af de to variabler.

Studie	Patienter (n)	Antal scanninger (n)	Population	GA range	Studie design	Doppler variabler
Baschat (2003) [99]	306	306	Lav risiko population. (Sikker termin, %misdannelser, normal PI aa. uterinae, FV 10th-90th percentilen. Henvist mhp. tilvækst	20-40	Cross-sectional*	UA-PI, MCA-PI, CPR
Parra-Cordeo (2007) [98]	172	172	Raske singleton gravide med foster med normal tilvækst.Fik foretaget målingerne på baggrund af forskellige indikationer (eks. obstetrisk anamnese og abnormt uterinaflow). Eksklusion: kvinder med komorbiditet.	23-40	Cross-sectional	UA-PI, MCA-PI

Morales-Roselló (2015) [100]	2323	2323	Singleton gravide. Kvinderne fik foretaget scanning som led af kontrolprogram/forskning. Studiet inkluderede også fostre med IUGR og præterm fødsel.	19–41	Cross-sectional	MCA-PI, CPR
Ebbing (2007) [102]	161	566	Lav-risiko gravide. Norsk population (kun 3 ikke-kaukasier) Eksklusion: tidl. IUGR, maternel komorbiditet	21-39	Longitudinal**	MCA-PI, CPR
Ciobanu (2019) [1]	72 417	72 417	Rutine UL mellem GA 20+0 to 22+6, GA 31+0 to 33+6 GA 35+0 to 36+6 og GA 41+0 to 41+6 Gravide, som føder et levende barn uden misdannelser, uanset om hun har komorbiditet eller har graviditets komplikationer.	20–42	Cross-sectional	UA-PI, MCA-PI, CPR
Drukker (2020) [97]	431	1243	Spontant singleton gravide, sikker termin. Rutine UL hver 5. uge fra GA 22. Ingen komorbiditet eller graviditetskomplikationer.	22-40	Longitudinal	UA-PI

Tabel 6 *Cross-sectional design: hver kvinde bidrager med én måling ** Longitudinal design: hver kvinde bidrager med flere målinger

Referencekurvernes studiepopulation sammenlignet med den danske befolkning:

Baschat et al, 2003

Populationen er ikke yderligere beskrevet i publikationen

Parra-Cordeo et al, 2007

Populationen er ikke yderligere beskrevet i publikationen

Morales-Roselló et al, 2015

Populationen er beskrevet ved tre variabler, gennemsnitsalder (31.7 år (SD 5.2, range 11–60), gennemsnits GA ved fødsel (GA 39.9, (SD 1.4, range 28.5–42.7) samt gennemsnits fødselsvægt, 3258 g (SD 525, range 850–5120). Dette vurderes sammenligneligt med den danske population.

Ciobanu et al, 2019

Ét af de nyeste studier, udgående fra Fetal Medicine Foundation (FMF), er det største studie til dags dato, og indeholder referenceværdier for alle tre variabler (UA-PI, MCA-PI, CPR). I tabel 7 er populationens baggrundskarakteristika beskrevet. Populationen vurderes overordnet sammenlignelig med den danske population. Der er dog enkelte forskelle. I Ciobanu et al studiet var 75,6% af population af ”hvid” race og 17% ”sort”. Iflg. [Danmark Statistisk](#) er ca. 16,7% af danske fødende af anden etnicitet end dansk. Hvor mange med anden etnicitet som er af ”hvid” race vides ikke. Således er der formentlig en noget mindre andel af ”sorte” i den danske population, som i studiet er vist at have lavere UA-PI og, højere MCA-PI og CPR end gennemsnittet.

I Danmark opnår ca 10% af kvinderne graviditet efter fertilitetsbehandling, heraf 6,6% efter IVF ([esundhed.dk](#)). Tilsvarende var knap 5% af kvinderne i FMF-studiet gravide efter fertilitetsbehandling. Fordeling på paritet er ens i de to populationer, 45,8% af den danske population er førstegangsfødende vs. 48,6% i Cobianu et al. studiet. Kvindernes gennemsnitsalder (31,6 vs. 31,4 år) og BMI (26,3 kg/m² i 2. trimester vs. 25,3 kg/m² præ-gravid) er endvidere sammenlignelige. I FMF’s population var 7% af kvinderne rygere, dette er overensstemmende med danske tal iflg. et dansk studie fra 2016 (7% i 2016) [103].

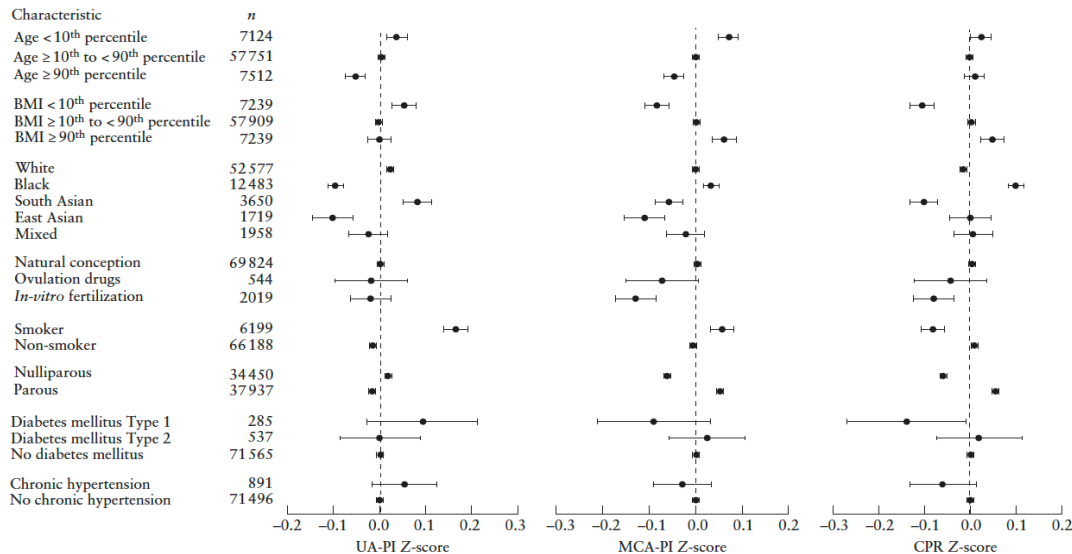
Table 1 Characteristics of study population of 72 387 pregnancies, according to gestational age

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.

Tabel 7

Nedenstående graf demonstrer de enkelte baggrundsvariables påvirkning af Z-score for hhv. UA-PI, MCA-PI samt CPR. Det ses især at etnicitet, høj alder, type I DM samt essentiel hypertension påvirker Z-score.



Figur 7

Drukker et al. (INTERGROWTH-21), 2020

BaggrundsvARIABLE indeholder bl.a. maternel højde, vægt, alder og socioøkonomisk status. Desuden er kvinderne raske og inkluderet fra UK (28.8%), Brasilien (20.4%) og Kenya (50,8%). Ift. etnicitet ligner populationen således ikke den danske.

Som det eneste studie, vi har kendskab til, følger de børnene efter fødslen og har undersøgt udvikling og sundhedstilstand ved 2-årsalderen og beskriver at børnene udvikler sig indenfor normalen.

Referencekurvernes heterogenicitet og klinisk konsekvens

Oros et al. publicerede et systematisk review i 2019 hvor man inkluderede 38 studier, som rapporterede referenceværdier for UA-PI, UA-MCA samt CPR[104]. Der var stor heterogenicitet blandt studierne, især vedrørende beskrivelse af målemetoder (manglende standardisering), oplysninger vedrørende klinikerens erfaring, antallet af målinger pr. variabel samt blinding af operatør. Af de 38 studier som opfyldte inklusionskriterierne, rapporterede 30 studier UA-PI, 19 studier MCA-PI, 11 studier begge variabler og kun 4 studier rapporterede CPR referenceværdier. 57,9% af studierne var baserede på lav-risiko gravide og ca. halvdelen af studierne var vurderet havende brugt en metodologi med lav risiko for bias. Hovedparten af studierne manglede en beskrivelse af demografiske data. 23 studier rapporterede median og SD og 25 studier havde en grafisk fremstilling af median og centiler. Man fandt at, selv om man brugte de studier med bedst metodologi, ville op til 40-50% af fostrene blive ”misklassificeret” ved at anvende forskellige referencekurver.

Ruiz-Martinez et al[105]. har også sammenlignet referencekurver på de mest citerede studier for UA-PI (13 studier) og MCA-PI (10 studier), samt CPR (4 studier) (figur 8). De finder følgende forskelle (mean difference) mellem højeste og laveste værdier: UA 95th percentilen: 28% (21-41%). MCA 5th percentilen: 37% (27-51%). CPR 5th percentilen: 24% (15-33%)

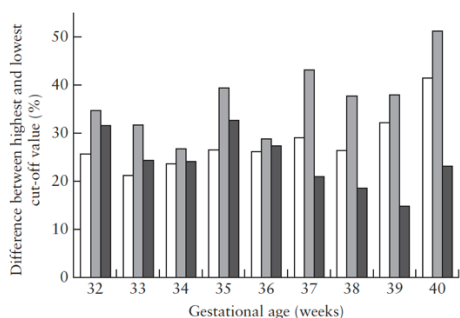


Figure 3 Percentage difference between highest and lowest 95th percentile values of umbilical artery pulsatility index (PI) (a), 5th percentile values of middle cerebral artery PI (b) and 5th percentile values of cerebroplacental ratio (c) of most cited fetal Doppler reference standards, according to gestational age.

Figur 8

MCA-PI var den variabel med størst variation, med forskelle op til 51% for 5th percentilen ved termin. Forskellen mellem højeste og laveste værdi for MCA-PI steg efter GA 35, hvor den kliniske konsekvens også er størst (indikation for forløsning). Tilsvarende lå den største forskel for UA-PI omkring termin (se figur 8). Disse forskellige cut-off værdier blev afprøvet i en simuleret analyse af en historisk kohorte af 617 SGA-fostre, og man fandt store forskelle på hvor mange der blev klassificeret som IUGR (defineret ved EFW < 10 percentilen og UA > 95th percentilen/MCA < 5th percentilen/CPR < 5th percentilen: Ved brug af UA 95th percentilen blev 24.5% og 2.1% klassificeret som IUGR ved brug af hhv. laveste og højeste cut-of værdi. For MCA 5th percentilen 0.9% (højeste værdi) og 23.1% (laveste værdi) og for CPR 5th percentilen 5.5% (højeste værdi) og 33.1% (laveste værdi). Dette har naturligvis store kliniske konsekvenser, bl.a. fører det til at igangsættelsesraten til termin kan variere fra 2.2% til 35.6%, afhængig af hvilken UA-PI referencekurve man anvender. I ISUOG's *Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction* [106] fra 2020, konkluderer man også, at der er stor heterogenitet i anvendte referencekurver og cut-off værdier. De kommer ikke med en anbefaling om hvilke reference kurver der bør anvendes.

Konsekvenser ved skift til Ciobanu et al (FMF) referencekurver

Da skift af referencekurver potentielt vil få en stor klinisk betydning, er det vigtigt at estimere hvad det vil have af konsekvens, og om vi vil klassificere flere fostre som ”syge” (IUGR) eller misklassificeres flere som raske (SGA).

Nedenstående grafer (figur 9 og 10) demonstrerer 50th percentilen og 90th percentilen for UA-PI samt 50th percentilen og 10th percentilen for MCA-PI samt CPR for de mest citerede studier.

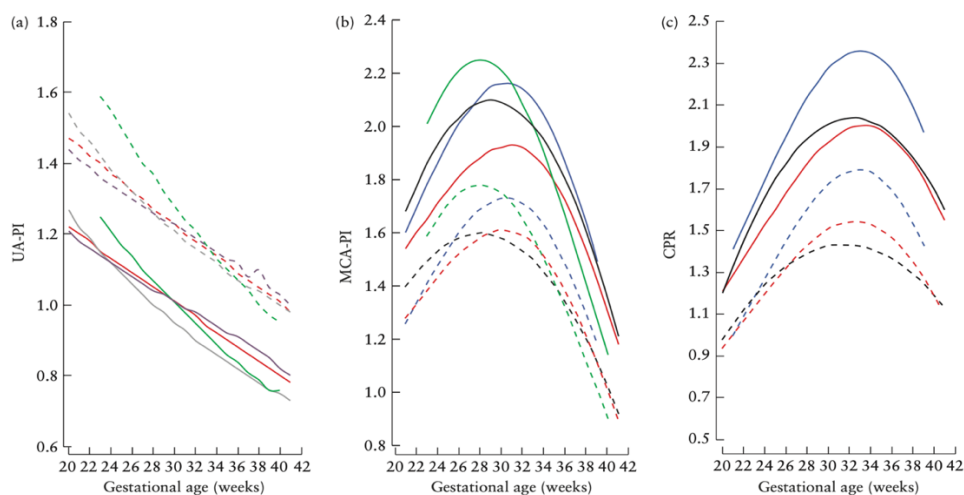


Figure 2 Comparison of 50th (solid lines) and 90th (dashed lines) percentiles of umbilical artery (UA) pulsatility index (PI) (a) and 50th (solid lines) and 10th (dashed lines) percentiles of middle cerebral artery (MCA) PI (b) and cerebroplacental ratio (CPR) (c), according to gestational age, between 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 (—).

Figur 9

UA-PI: *Parra-Cordero* vs. *Ciobanu et al (FMF)*: 90th percentilen ligger højere ved Parra-Cordero end FMF frem til GA 33, således vil flere klassificeres som abnorme med FMF's kurver sammenlignet med Parra-Cordero. Efter GA 33 er 90th percentilen lavere hvorved lidt færre vil klassificeres som abnorme med FMF.

MCA-PI: *Parra-Cordero* vs. *Ciobanu et al (FMF)*: 10th percentilen er lavere hos FMF end Parra-Cordero. Frem til GA 35 vil flere klassificere som normale og efter GA 35 vil lidt flere klassificeres som abnorme med FMF.

CPR: *Morales-Rosello* vs. *Ciobanu et al (FMF)*: 10th percentilen er lidt højere ved Morales-Rosello end FMF op til GA 26, herefter er Morales-Rosello lavere. Før GA 26 vil lidt færre klassificeres som abnorme, men fra GA 26 vil flere klassificeres som abnorme med FMF's kurver

CPR: *Baschat* vs. *Ciobanu et al (FMF)*: 10th percentilen er højere ved Baschat end FMF op til ca GA 34-35, hvorefter de ligger ens (figur 10)[107].

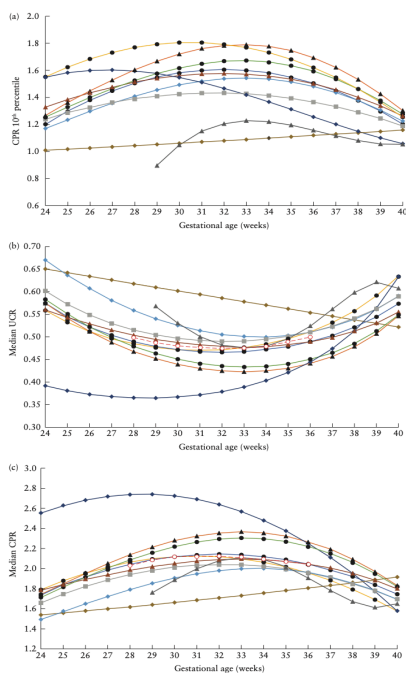


Figure 2 Cerebroplacental ratio (CPR) 10th percentile values (a) and median umbilicocerebral ratio (UCR) (b) and CPR (c) values for different reference charts, according to gestational age. The UCR charts of Ardumi and Rizzo¹⁸ were transformed to CPR (1/UCR) in (a) and (c); all other charts were for CPR and were transformed to UCR (1/CPR) in (b). Only first author of study is given: —, Ardumi (1999)¹⁸; —, Baschat (2003)²⁰; —, Ebbing (2007)²¹; —, Morales-Rosello (2015)²²; —, Srikanar (2017)²³; —, Flatley (2019)²⁴; —, Ciobanu (2019)²⁵; —, Dias (2019)²⁷; —, Zohav (2019)²⁸; —, Acharya (2020)²⁹; —, Median of all medians in (b) and (c).

Figur 10

Baseret på ovennævnte overvejelser anbefales det, at man skifter de nuværende anvendte referencekurver i DK for UA, MCA og CPR ud med FMF referencekurven. Denne reference kurver

ligner den danske population og går over terminen. Det anbefales ligeledes at anvende $\pm 2SD/Z$ -scores som cut-off i det disse er associeret til adverse outcome og kan aflæses direkte i Astraia.

Resume af evidens

grad

Der er evidens for at en ensartet behandling af IUGR bedrer perinatale outcome	1b
Der er stor heterogenitet blandt publicerede referencekurver og valg af referencekurve har stor klinisk betydning	2b
Flows er associeret til flere faktorer særligt race, maternel alder og rygning, hvorfor det er vigtigt at anvende en referencekurve der er baseret på en population der ligner vores.	2b

Kliniske rekommandationer

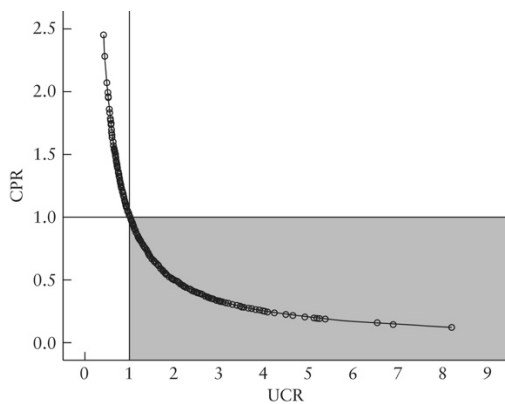
Styrke

Det anbefales at bruge UA, MCA og CPR referencekurver beskrevet af Ciobanu, 2019 [1] Dette på baggrund af følgende faktorer: populationens sammensætning, 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

Umbilico-cerebral ratio (UCR)

Føtal redistribution kan udtrykkes som UCR (umbilico-cerebral ratio) i stedet for CPR.

Der er ikke stærk evidens for at anvende den ene ratio frem for den anden. Selv om begge ratioer udtrykker samme fænomen, opfører de sig forskellig når de bliver abnorme, da UCR kan blive 'uendeligt' høj, mens der er en grænse for hvor lav CPR kan blive, da den går mod 0. Der argumenteres derfor for at UCR bedre kan diskriminere fostre med svær IUGR, da en forværring i den føtale tilstand kun viser sig med en lille ændring i CPR, men en større ændring i UCR. Et studie med sekundære analyser til TRUFFLE studiet har således vist at abnorm UCR bedre prædikerer abnormt outcome end CPR ved tidlig IUGR [108,109] Nedenstående graf (figur 11) viser sammenhængen mellem CPR og UCR. UCR bliver på nuværende tidspunkt ikke brugt i DK, men anvendes i andre nordiske lande.



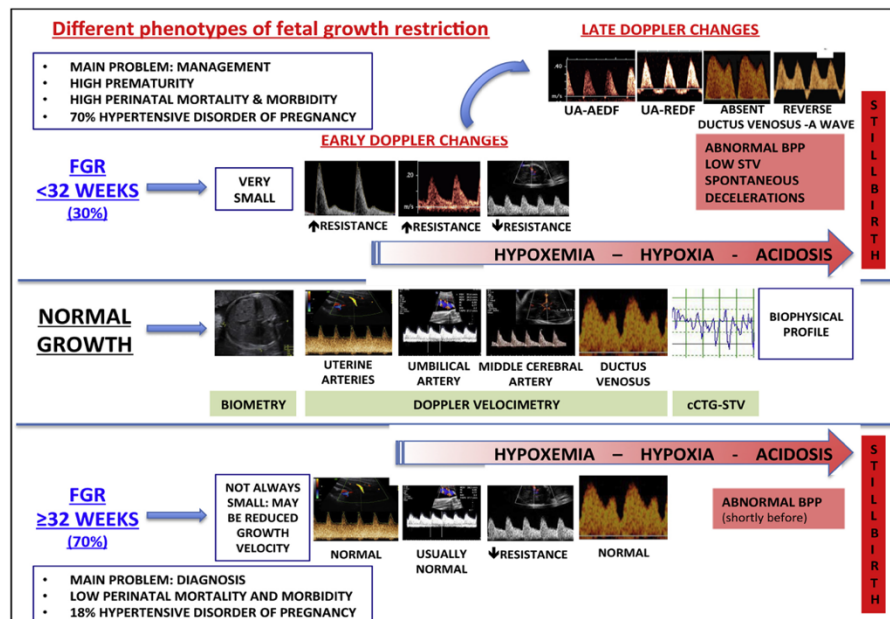
Figur 11

Fostermonitorering ved SGA/IUGR

Formålet med kontrol ved SGA er: Bekræfte at der er tale om normalt, men lille foster med normal tilvækst, og ikke IUGR.

Formålet med kontrol ved IUGR er: Overvåge fostrets tilstand og planlægge optimalt forløsningsstidspunkt [50]. Herunder sikre evt. rettidig lungemodning (< uge 34) og neuroprotektion (< uge 32) forud for forløsning. Se i øvrigt [DSOG guideline lungemodnende behandling](#) og [DSOG guideline Neuroprotektion](#)

Det er i litteraturen velbeskrevet at den forventede udvikling i Doppler flows og biofysisk profil er forskellig ved tidlig og sen indsættende IUGR. Generelt kan de 2 former for IUGR fænotyper beskrives ved følgende[44]:



Figur 12

Tidlig IUGR (<32 uger): Ofte udtalt påvirkning af føtale flow 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. Typisk ses let brainsparing med lav modstand i MCA eller lav CPR, hvorimod modstanden i UA oftest er normal[60]. Lav modstand i MCA og lav CPR er associeret med føtal hypoxi og dårlig perinatal outcome [44,110]

OBS vedrørende Doppler: Der kan være individuelle variationer i progressionen af flowpåvirkning. Eksempelvis kan tidlig IUGR debutere med påvirket MCA fremfor påvirket UA[111,112], ligesom flowpåvirkning kan findes hos fostre, hvor EFW endnu er normal[3]. Desuden skal man være opmærksom på, at steroid til lungemodning, kan give forbigående bedring i

flow [113–117]. Ophørt brainsparing kan i sjældne tilfælde ses ved foster deterioration [118] og forhøjet PSV kan også ses som led i brainsparing[119]

Udover Doppler skal følgende skærpende faktorer inddrages i den samlede vurdering:

- **Skærpende materielle faktorer**
 - Præeklampsi
 - Maternel medicinsk sygdom (eks. Diabetes, hypertension etc.)
 - Anamnese med tidligere IUGR
 - Abnormt flow i a. uterina
 - Lav PAPP-A i 1. trimester (<0,3 MoM)
 - Stort tobaksforbrug
- **Skærpende føtale faktorer**
 - Stagnerende vækst
 - Oligo-anhydramnion
 - Mindre liv
 - Abnorm CTG (OBS præmaturitet!)
 - EFW < -33%

Monitoreringshyppighed:

Der er internationalt ikke konsensus om, hvor ofte man bør kontrollere SGA/IUGR fostre indtil der findes endelig [forløsningsindikation](#). Dette skyldes primært, at der ikke findes stærk evidens for hvor hyppigt Doppler flow bør kontrolleres ved IUGR og der er således en del variation i de internationale guidelines og ekspertvurderinger på området[5,31,32,44,78,106,120–123].

Særligt for tidlig IUGR er den tidsmæssige progression af Doppler påvirkning beskrevet i flere studier [67,111,124,125]. Følgende figur 13 publiceret af Touran et al [125] beskriver prospektivt den tidsmæssige progression af Doppler påvirkning blandt 668 IUGR cases (AC<5th centile) inkluderet i GA 23-34.

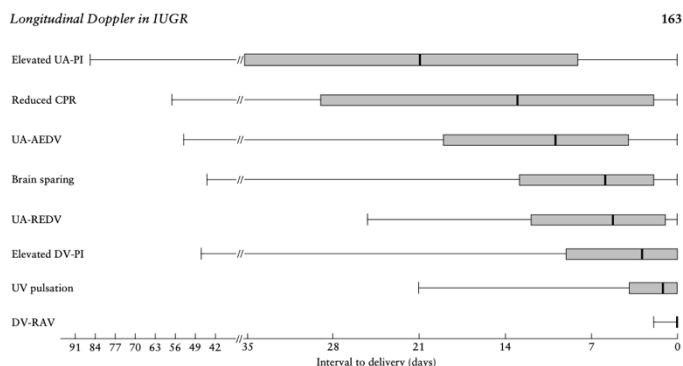


Figure 2 Sequence of Doppler abnormalities determined by the interval to delivery in the whole study population. The minimum and maximum values with interquartile range and median are displayed. The median intervals from the occurrence of an elevated umbilical artery (UA) pulsatility index (PI), reduced cerebroplacental ratio (CPR), UA absent end-diastolic velocity (AEDV), brain sparing, UA reversed end-diastolic velocity (REDV), elevated ductus venosus (DV)-PI, umbilical vein (UV) pulsation and DV reversed a-wave (RAV) were 21, 13, 10, 6, 5, 3, 1 and 0 days, respectively, with a statistically significant difference overall (ANOVA $P < 0.0001$).

Figur 13

Nedenstående figur 14 blev publiceret af Morales-Rosello[111] i 2018. Data er fra et retrospektivt studie over den tidsmæssige progression af Doppler påvirkning blandt 948 cases med tidlig IUGR (GA 24-34).

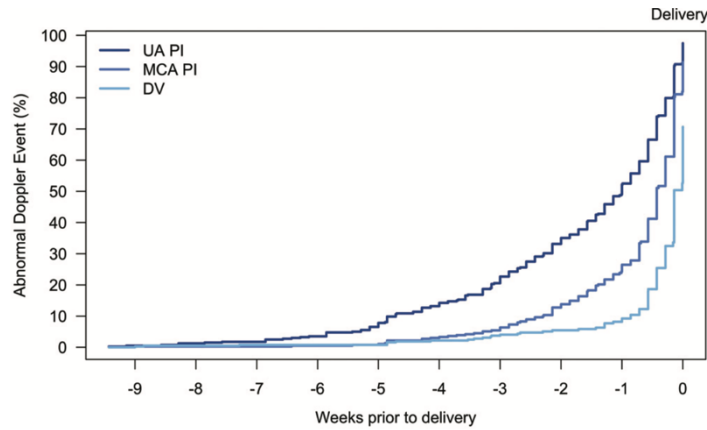


Figure 3. Cumulative sum of Doppler anomalies along the interval to delivery. The UA was the parameter in which the abnormal percentile was sooner and most frequently crossed, followed by the MCA and the DV. The increase of Doppler examinations crossing the limit percentile appeared in the UA PI as soon as 8 weeks prior to delivery, while in the MCA and DV this was respectively observed 3 and 1 weeks before the end of pregnancy.

Figur 14

Ovennævnte studier viser, at UA PI kan være forhøjet i op til 8 uger inden forløsning, mens lav MCA PI og høj DV PI oftest først observeres hhv. 3 og 1 uge(r) inden forløsning. Men også at progression kan variere i hastighed.

For sen IUGR er udviklingen af Doppler flows mere uforudsigelige. I et studie af Oros et al fra 2011 fandt man i graviditeter med late-onset SGA med normalt flow i UA og UtA på diagnosetidspunktet, at der sjældent tilkom ændringer i disse flow i løbet af graviditeten. Derimod tilkom der MCA vasodilatation hos 14%, og forværring af CPR hos op til 24% efter uge 37 (figur 15) [60]

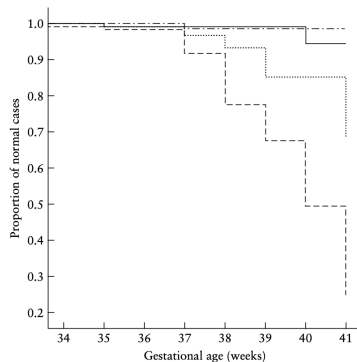


Figure 2 Kaplan-Meier plot showing proportion of fetuses with normal Doppler parameters: cerebroplacental ratio (---); middle cerebral artery pulsatility index (PI) (.....); umbilical artery PI (—); and uterine artery PI (-.-.-).

Figur 15

I et studie af Crimmins et al [56] udført blandt 987 IUGR fostre fandt man 8 IUFD (GA 36-41). Blandt disse havde 7 fostre lav MCA PI som eneste abnorme Doppler fund forud for IUFD. Fostrene var døde indenfor 5 dage efter målt lav MCA PI. Monitoreringen af sen IUGR kan således ikke baseres alene på UA PI, men bør inkludere MCA og CPR. Særligt isoleret lav MCA kan ses kort tid (dage) før adverse event. For sen IUGR er det desuden vist, at DV forandringer er sjældne og betydningen mere usikker [65–67].

Udover Doppler kan den biofysiske profil også indgå i monitoreringsplanen. I 2018 publicerede Baschat nedenstående 2 figurer (figur 16) baseret på flere studier[123]. De beskriver den tidsmæssige progression af Doppler samt biofysisk profil opdelt i tidlig og sen IUGR:

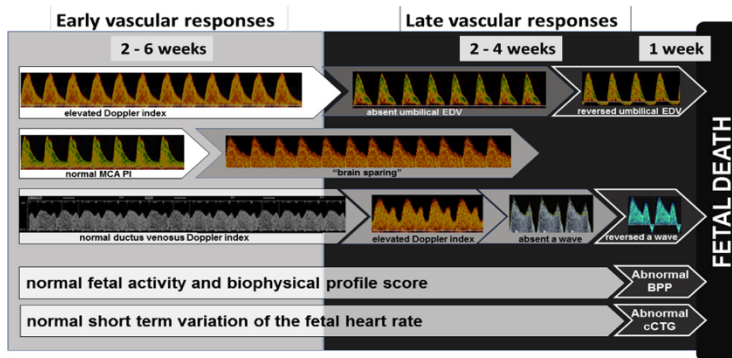


Fig. 1. Clinical evolution of early-onset fetal growth restriction. The figure illustrates the typical clinical progression of surveillance abnormalities in fetal growth restriction (FGR) diagnosed before 32 weeks of gestation. An increase in the umbilical artery Doppler index indicates a decrease in the villous vasculature and therefore a perfusion defect in the placenta. The loss of umbilical artery end-diastolic velocity and a subsequent increase in venous Doppler indices are the key indicators of progression of placental dysfunction and advancing fetal deterioration, respectively. Because the majority of early-onset FGR occurs before maturation of fetal heart rate reactivity, the computerized cardiogram (cCTG) or the biophysical profile (BPP) are the most biophysical parameters to assess fetal well-being. Reversal of the ductus venosus a-wave is strongly associated with a subsequently abnormal BPP or stillbirth if the fetus remains undelivered.

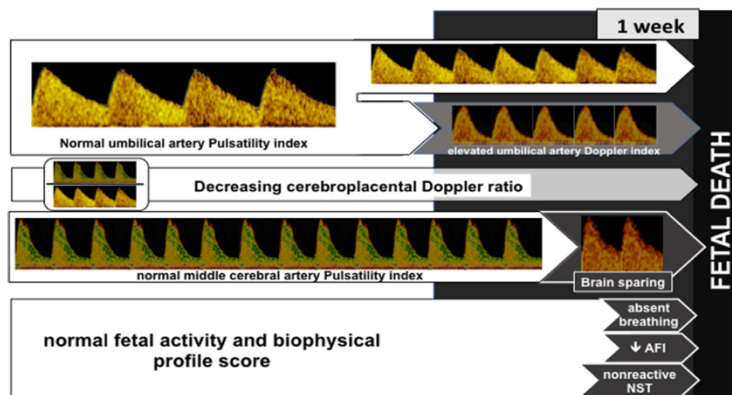


Fig. 2. Clinical evolution of late-onset fetal growth restriction. The figure illustrates the typical clinical progression of surveillance abnormalities in fetal growth restriction diagnosed after 32 weeks of gestation. Because of the lower prevalence of significant placental perfusion defects, umbilical artery Doppler index may be normal at diagnosis. As the cerebroplacental Doppler ratio numerically amplifies mild increase in the umbilical artery Doppler index with coexisting mild decrease in the middle cerebral artery (MCA) Doppler, it may be abnormal at diagnosis and might progressively decline. Isolated MCA brain sparing increases the risk for stillbirth within 4–7 days. Biophysical abnormalities that are consistent with deterioration include components of the biophysical profile score: fetal breathing, decreasing amniotic fluid index (AFI), and loss of previously obtained fetal heart rate reactivity on the nonstress test (NST).

Figur 16

Forslag til monitoreringshyppighed i denne guidelines [Tabel 1](#) er baseret på ovennævnte studier, internationale guidelines[32,106,121,122] og ekspertvurderinger[44,120,123,126]. Ved tidlig IUGR er monitoreringen primært baseret på DV og UA, hvor sidstnævnte ofte er abnorm i adskillige uger inden forløsning. Ved sen IUGR er UA og DV oftest normale. I disse graviditeter er det derfor helt afgørende at vurdere MCA og CPR, som ofte er eneste abnorme fund før forløsning[60,127]. Det er desuden væsentligt at bemærke at i sen IUGR er tidsforløbet fra abnorm MCA/CPR til forløsning kort, evt. få dage[56]. Derfor er tæt monitorering ved abnorm MCA/CPR i sen IUGR nødvendigt (Der henvises i øvrigt til gennemgang af evidensen for MCA/CPR evidens i afsnit om [forløsningsindikation](#)).

Udover grad af Doppler påvirkning, er det særdeles vigtigt at have de ovenfor anførte skærpende faktorer (også angivet i Tabel 1) in mente.

Resume af evidens

Evidensgrad

Klinisk kan IUGR inddeles i 2 fænotyper: <ul style="list-style-type: none"> • tidlig IUGR (<32): Ofte udtalt påvirkning af føtale flows, særligt UA påvirkning i adskillige uger. • Sen IUGR (>32): Ofte mere diskrete flowforandringer, som først optræder sent i forløbet. Typisk MCA eller CPR påvirkning, hvorimod UA kan være normal. 	2a
Progression af Doppler påvirkninger kan have individuelle variationer - både hvad angår hastighed og rækkefølge.	2a
Der findes ikke sikker evidens for hvor hyppigt Doppler flows skal kontrolleres i SGA/IUGR graviditeter.	

Kliniske rekommandationer

Styrke

SGA/IUGR skal følges med Doppler flow indtil der findes forløsningsindikation	B
Ved mistænkt SGA/IUGR bør der foretages både UA og MCA Doppler flow måling inkl. beregning af CPR.	B
Ved UA flowklasse >1 før GA 32 bør der foretages supplerende DV Doppler flow måling	B
Monitoreringshyppighed afhænger af gestationsalder, EFW, graden af Doppler-påvirkning og skærpende faktorer	B

Forløsningstidspunkt og forløsningsmåde

Forløsningstidspunkt

Tidlig IUGR < uge 32:

Det optimale forløsningstidspunkt af et væksthæmmet, præmaturot barn er et dilemma imellem præmaturitet og risiko for intrauterin fosterskade/død [128].

I 2004 blev GRIT studiet publiceret [129]. GRIT studiet er et prospektivt randomiseret studie, hvor 548 kvinder (med 588 børn) blev inkluderet. Inklusionskriterier var 1) SGA fostre defineret ved $AC < 5$ th centile i uge 26-36, 2) UA måling og 3) usikkerhed om hvorvidt man skulle forløse umiddelbart eller vente. Kvinderne blev randomiseret til enten straks forløsning (efter lungemodning) eller afvente til man ikke længere var i tvivl. Man fandt ingen forskel i mortalitet mellem grupperne, men en tendens til øget morbiditet ved straks forløsning. Konklusionen var således, at man formentlig kan afvente forløsning, hvis man er i tvivl.

I 2015 blev TRUFFLE studiet publiceret [66]. Det er et stort europæisk randomiseret studie, som inkluderer gravide mellem uge 26+0 og 31+6 (n=503) med IUGR, defineret som $AC < 10$ percentilen og PI i UA ≥ 95 -percentilen. De gravide blev randomiseret til enten 1) forløsning ved cCTG med nedsat STV, 2) forløsning ved ductus venosus $PI \geq 95$ percentilen eller 3) forløsning ved fraværende eller negativ A-tak i ductus venosus. Et sikkerhedsnet var indlagt i studiet som absolut forløsningsindikation: 1) svære CTG forandringer 2) REDF ved $GA > 32 (>30)$ 3) AEDF ved $GA > 34 (>32)$. Median forløsnings tidspunkt var 30,7 uger og gennemsnitsfødselsvægten var 1019 g (SD 322). Samlet mortalitetsrate var på 7,8%. Der var ingen signifikant forskel mellem grupperne, men dog en tendens til øget mortalitet i gruppe 3). Blandt de overlevende, var der flere uden neurologisk sequelae i gruppe 3).

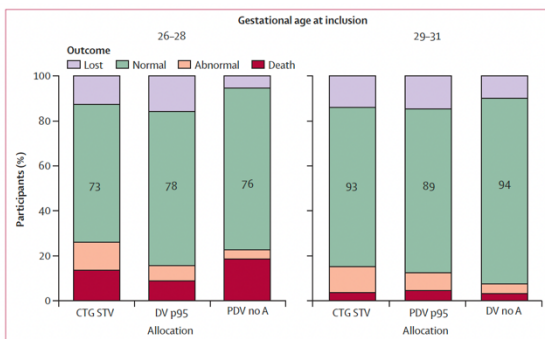


Figure 2: Outcome for all cases
The bars present the percentages for the three allocation groups, separately for those cases included before 29 weeks and for those at 29 weeks or later. The total number of cases for the subgroups is presented in the middle of each bar.

Figur 17

I 2017 blev der publiceret en post-hoc analyse af TRUFFLE studiet [130], hvor man ekskluderede de børn, der blev forløst efter uge 32. Dette ændrede ikke på TRUFFLE studiet konklusion: at før uge 32 kan forløsning afventes indtil der kommer abnorm DV (ophørt eller negativ A-tak) eller CTG med nedsat STV

I 2018 publicerede Caradeux et al [131] et systematisk review med meta-analyse over risiko ved intrauterin fosterdød blandt IUGR cases før uge 34 med UA AREDV og/eller DV AREDV. Man fandt OR for intrauterin fosterdød på 3.59 (2.3-5.6), 7.27(4.6-11.4) og 11.6(6.3-19.7) for IUGR med hhv. UA AEDV, UA REDV og DV AREDV. Risiko for intrauterin fosterdød på 20% for UA

REDV og 6% for UA AEDV er således større end den neonatale mortalitetsrate fra hhv. uge 30 og 32[120]

Lav MCA og/eller lav CPR < 32

Lav MCA og lav CPR i tidlig GA er i flere studier fundet associeret til dårligt udkomme, men den prædiktive værdi er sparsom[132–136]. I en sekundær analyse af TRUFFLE studiet, undersøgte Stampalija et al. [108] associationen mellem MCA/CPR og neonatal - samt 2-års udkomme. Man konkluderede at i en protokol baseret på DV PI og CTG, bidrager MCA/CPR ikke til optimering af forløsningstidspunkt. Ved tidlig IUGR må lav MCA/CPR dog anses som værende en skærpende faktor, og som tidligere beskrevet kan tidlig IUGR debutere med påvirket MCA eller CPR fremfor påvirket UA[111,112]. Der er ikke fundet studier, der kan belyse hyppigheden for evt. kontroller ved lav MCA/CPR før uge 32.

Gestationsalderen er den mest afgørende prædikator for outcome ved IUGR detekteret før uge 32 [137]. Forløsningstidspunktet bør være baseret på en samlet vurdering af vækst, biofysisk profil og (især) føtale arterielle og venøse flow, suppleret med CTG [61,66,71,72,130]. Da mortaliteten og morbiditeten stiger væsentligt ved abnormt venøst flow, sammenlignet med flowklasse 3 i UA [44,61], synes det rimeligt at forløse når de venøse flow bliver abnorme før uge 30, mens forløsning mellem 30 og 32 bør overvejes ved UA REDV.

Vedrørende ekstremt præmatur IUGR < uge 26 findes der ingen randomiserede studier, der belyser føtal forløringsindikation. Forløsning må da baseres på en samlet individuel vurdering, hvor graden af væksthæmning, herunder fosteret størrelse (sjældent indikation for forløsning ved EFW < 500 gram), DV og biofysisk profil samt den obstetriske anamnese og den gravide/parrets ønsker må inddrages.

Resume af evidens

Evidensgrad

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 forløsningstidspunkt.	1a
GA < 26 findes ikke sikker evidens for absolut forløringsindikation	3c
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)	1a
I GA 30 er den neonatale mortalitetsrate mindre end risikoen for IUFD ved flowklasse 3B i AU	1b
I GA 32 er den neonatale mortalitetsrate mindre end risikoen for IUFD ved flowklasse 3A i AU	1b

Lav MCA og lav CPR før GA < 32 er associeret med dårligt perinatalt udkomme, men den prædikte værdi er lav.	1b
I en protokol baseret på DV og CTG bidrager MCA/CPR ikke yderligere til forløsningstidspunkt	1b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Forud for beslutning om forløsning skal følgende have in mente: <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
GA < 26 <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
GA 26 til 31+6 <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 32: overvej forløsning ved UA flowklasse 3B	A-B
GA 32 til 34: overvej forløsning ved UA flowklasse 3A	A-B
GA < 32: lav MCA/CPR er skærpene faktorer, der kan indikere hyppigere kontroller	C-D

Forløsningstidspunkt sen IUGR ≥ uge 32

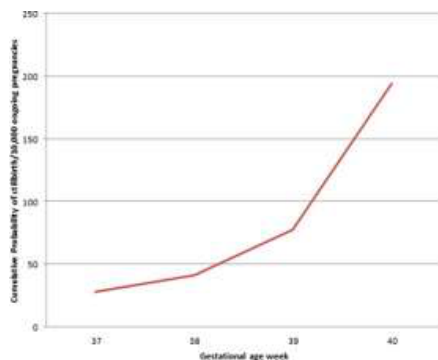
I forhold til tidlig IUGR er det i denne gruppe vanskeligere at skelne mellem IUGR, der kan have gavn af at blive forløst og SGA, der kan afvente forløsning.

Revision 2024 har fokuseret på opdatering af Tabel 1 mhp. håndtering af påvirket MCA/CPR > uge 32. Der findes imidlertid ingen randomiserede studier, der belyser om evt. forløsning bedrer outcome. Man afventer de randomiserede studier TRUFFLE-2 [138] samt DRIGITAT[139], der begge undersøger om forløsning ved påvirket MCA/CPR i GA 32-36+6 bedrer udkomme. Indtil da beror rekommandationer på evidensen omkring sammenhængen mellem MCA eller CPR og prædiktion af adverse perinatal outcome blandt SGA og AGA fostre. Der er desuden foretaget en opdatering af evidensen omkring håndtering af SGA med normale flows. Der er ikke foretaget systematisk opdatering af evidensen for forløsningsindikation ved påvirket UA PI efter uge 32 og der er således ikke ændret i de kliniske rekommandationer for dette ift. tidligere guideline.

SGA normale flows

I det hollandske randomiserede studie, DIGITAT [140] blev gravide mellem uge 36+0 og 41+0, med mistanke om IUGR, defineret som enten AC < 10 percentilen, EFW < 10 percentilen, eller stagnerende vækst ("bedømt ved kliniker") i 3.trimester – (obs: flow kunne være abnorme eller normale) inkluderet. Deltagerne blev randomiseret til enten afventende behandling med kontrol x 2 ugentligt eller igangsættelse af fødsel. Der var 10 dage mellem gennemsnitlig fødsels-GA i de 2 grupper. Der var ikke signifikant forskel i "adverse neonatal outcome" mellem de 2 grupper, men populationen var ikke stor nok til at detektere en eventuel forskel i perinatal død. Der var ikke forskel på risikoen for sectio eller instrumentel forløsning. Forfatterne konkluderer, at både igangsættelse og afventende behandling kan accepteres, men pga. risikoen for intrauterin død ved afventende behandling hælder de til igangsættelse. DIGITAT gruppen har også fulgt kohorten til børnene var 2 år og heller ikke her var der nogen forskel på børnenes udvikling [141]

I et studie af Trudell fra 2013 undersøges risikoen for dødfødsel i graviditeter kompliceret af SGA (FV < 10 percentilen). Man fandt signifikant øget risiko for intrauterin død efter uge 37 i graviditeter med SGA, hvorfor der anbefales forløsning omkring GA 37-38 [142]. En begrænsning i studiet var manglende oplysninger om Doppler flow i graviditeten samt manglende opdeling i sværhedsgraden af SGA (figur 18)

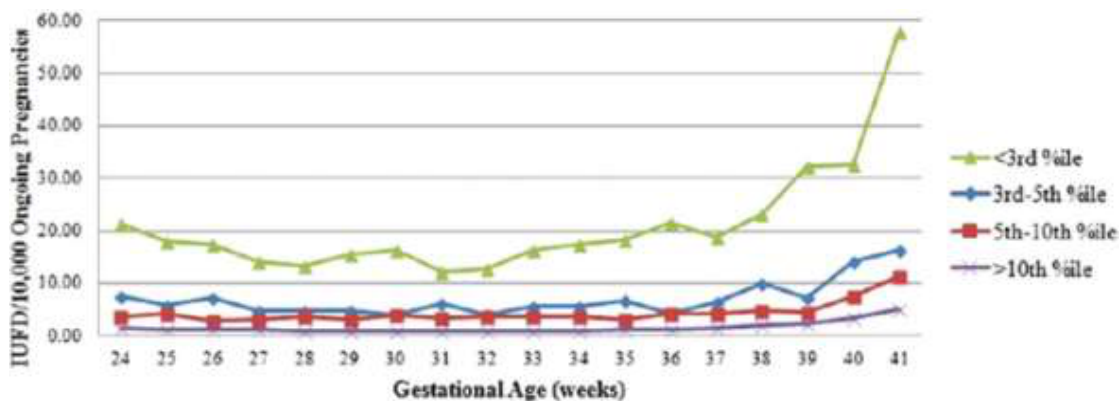


Figur 18: Cumulative probability of SGA stillbirths over time.

This graph displays the rise in the stillbirth risk for the SGA fetus as pregnancy progresses beyond 37 weeks. The risk of stillbirth is reported as SGA stillbirths/10,000 ongoing SGA pregnancies (y-axis). SGA, small-for-gestational-age [142]

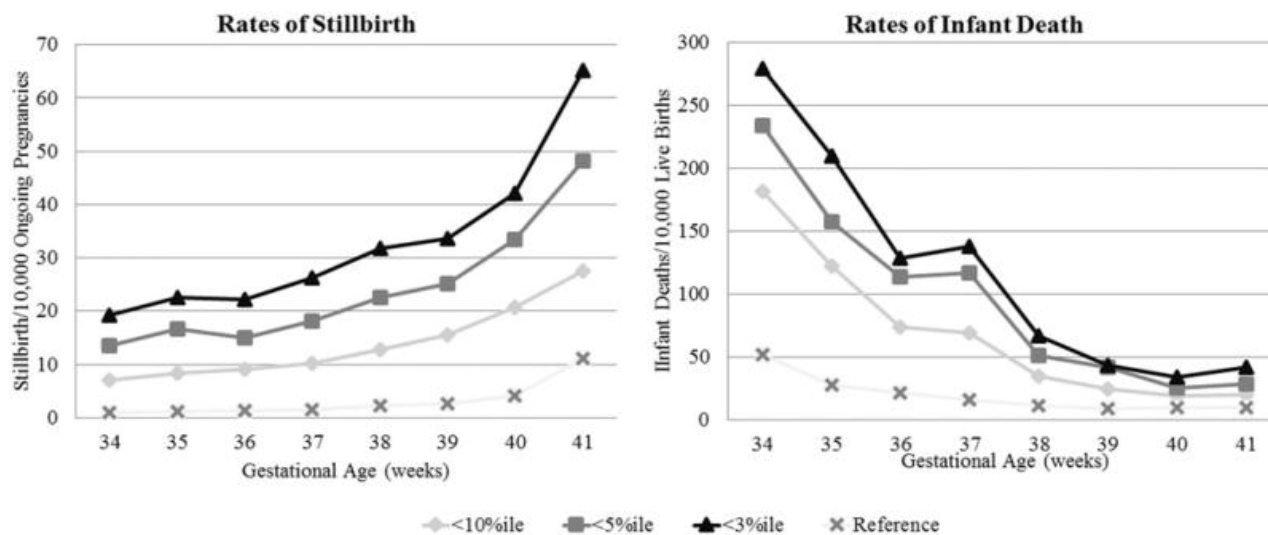
Et amerikansk studie af Pilliod et al fra 2012 baseret alene på fødselsvægt undersøges risikoen for dødfødsel i graviditeter med SGA børn (Doppler flows ukendte). Risikoen undersøges ved 3 cut-offs: < 3 percentil, < 5 percentil og < 10 percentil. I studiet konkluderes at der er øget risiko for intrauterin død i alle gestationsalder i graviditeter med SGA i forhold til graviditeter med normalvægtige børn. Risikoen øges med gestationsalderen og graden af SGA. Risikoen for

intrauterin død ved SGA <3 percentilen var 58.0 dødsfald per 10,000, 43.9 for <5 percentilen, og 26.3 for <10 percentilen sammenlignet med 5.1 for ikke-SGA graviditeter (figur 19) [143]



Figur 19 Risk of IUFD by gestational age IUFD, intrauterine fetal death. [143]

I et nyere studie fra Pilliod fra 2019 [144] sammenlignes risiko for IUFD med risiko for neonatal død for hver uge, inddelt efter grad af SGA (figur 20). Studiet er retrospektivt baseret på fødselsvægte og Doppler flow er ikke oplyste. Man konkluderer at mellem 38+0-38+6 balancerer risici og forløsning anbefales derfor. I GA 40 var NNT for at forhindre et dødsfald 462 ved FV < -15%, NNT 221 ved FV < -22% og NNT 2456 ved AGA (10th til 90th centile).



Figur 20 Rates of stillbirth and infant death by growth percentile [144]

Andre kohorte studier baseret på fødselsvægte har samme konklusion; at for ukompliceret SGA er det optimale forløsningsstidspunkt formentlig omkring GA 38-39[145,146]. I de internationale guidelines (FIGO, ISUOG, SMFM, RCOG) er der også generelt konsensus vedrørende

forløsningstidspunkt af SGA mellem -15 og -22% med normale Doppler flow omkring GA 38-39, men under kontrol med 1-2 ugers interval op mod forløsning.

En generel ulempe ved de ovennævnte store kohorte studier, som baseres på fødselsvægte, er den manglende stratificering ift. Doppler flow. De seneste år er der imidlertid publiceret flere studier, hvor Doppler indgår til at definere ”SGA med normale flow”. Disse studier, som gennemgås nedfor, viser generelt, at ved let SGA (-15% til -22%) med *målte* normale flow, kan forløsning formentlig afvente til GA 40-41:

I et studiet af Vegilia et al [147] fra 2018 med SGA defineret som EFW < -15%, undersøgte man outcome i en protokolgruppe (inddelt i low risk SGA og High risk SGA (EFW < -22% og/eller flowpåvirkning)) sammenlignet med en pre-protokol gruppe, hvor man generelt forløste omkring uge 37 uden denne inddeling. I protokolgruppen ved low risk SGA mellem -15% til -18% udførtes kontrol hver 2. uge, og pamed anbefalet 41+0, mens low risk SGA med EFW -18 til -22% blev kontrolleret hver uge og pamed anbefalet 40+0. Generelt var der bedre outcome i protokolgruppen, hvilket var betinget af en tæt kontrol og senere forløsning af let SGA: GA ved forløsning (38.2 vs 37.4, p=0.04), adverse outcome (9% vs 22%, p<0.01), indlæggelse på neo (13% vs 39%, p<0.001), vaginale fødsler (83% vs 60%, p<0.01).

I et retrospektivt studie fra 2023 har Meler et al [148] beskrevet deres erfaringer med risikostratificering af sen IUGR baseret på EFW og Dopplers over en 10-års periode. ”High risk IUGR” (EFW < -22% og/eller abnorm CPR eller UtA PI) bliver forløst elektivt i uge 37, mens ”low risk SGA” (EFW -15% til -22%, normal CPR og UtA PI) blev fulgt hver 14. dag og forløst elektivt i uge 40. Også her fandt man at med denne stratificering, kunne forløsning af low-risk SGA sikkert afvente til uge 40.

I et studie fra 2023 af Peasley et al [149] inddelte man prospektivt late-onset IUGR i high-risk (EFW < -22%, vægtstagnation eller abnorme Dopplers) og i low-risk (EFW -15% til -22% og normale flows). High-risk gruppen blev forløst umiddelbar efter 37+0, mens low-risk kunne vente til 41+0. Adverse outcome var færre i low-risk gruppen – også sammenlignet med en historisk retrospektiv ”low-risk” gruppe håndteret på individuel basis (45% vs 58%, p 0.026).

Ovennævnte konklusioner er desuden i tråd med PORTO studiet (The Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in IUGR) fra 2013, som undersøgte ultralydsfund associeret med morbiditet og mortalitet blandt 1.116 fostre med EFW < -15 % (<10percentile). I PORTO studiet fandt man at fostre med EFW mellem -15 til -22% havde øget risiko for dårligt outcome, primært når det var kombineret med oligohydramnios eller flowpåvirkning [150].

Opsummerende for SGA med normale flows bør forløsning overvejes fra GA 37 afhængig af EFW grad. For let SGA mellem -15% og -22% med *målte* normale flows kan forløsning formentlig afvente til GA 41, men under UL flow kontrol med 1-2 ugers interval.

*Resume af evidens**Evidensgrad*

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

*Kliniske rekommandationer**Styrke*

Forløsning overvejes fra GA 37, afhængig af grad af EFW og skærpende faktorer. Således kan forløsning udsættes til GA 41 ved let SGA (> -22%) med normale flow uden andre skærpende faktorer. Flowkontrol anbefales med 1-2 ugers interval.	B
---	---

Lav MCA og/eller lav CPR ≥ 32

Adskillige studier, herunder systematiske reviews med metaanalyser, har påvist sammenhæng mellem lav MCA/CPR og dårligt perinatalt udkomme [58,59]. I de fleste studier er det dog uklart hvor mange der isoleret har lav CPR eller isoleret lav MCA - eller om der ligeledes er abnorm UA. Desuden kan der være stor heterogenicitet mellem studierne grundet brug af forskellige referencekurver som beskrevet i [afsnit om referencekurver](#). Der findes endnu ingen RCT studier, der belyser forløsningsindikation ved lav MCA/CPR. Der afventes resultater af de randomiserede studier TRUFFLE2 og DRIGITAT for GA 32-27.

PICO: Kan MCA PI eller CPR forudsige outcome ved SGA/IUGR i GA 32-37 uger

Wolf et al. og gruppen bag TRUFFLE har undersøgt om brugen af forskellige referencekurver for CPR og UCR har betydning for prædiktionen af adverse neonatalt outcome [107]. Studiet finder, at både CPR og UCR er sammenlignelige mht. prædiktion af adverse perinatalt outcome hos IUGR-fostre. De finder desuden at et absolut cut-off for CPR og UCR har en lige så god prædiktiv værdi for adverse outcome i GA 32+0-36+6 uger, som værdier justeret for GA. For CPR er den absolutte cut-off værdi rapporteret til 1,1 [107]. I lighed, finder Coenen et al. også at UCR og CPR er sammenlignelige prædiktorer ved GA 24-40 ift prætem fødsel (OR: 5.85, CI 2.23–15.34), APGAR score < 7 (OR: 3.52; CI 1.58–7.85) og fødselsvægt under 10th centile (OR: 2.04; CI 0.97–4.28). ROC kurver for CPR og UCR er sammenlignelige med moderat prædiktion af adverse perinatal outcome [151,152].

Overordnet set finder en lang række studier en konsistent association mellem lav CPR og risiko for adverse perinatalt outcome blandt IUGR fostre i GA 32-37 [56,59,153–155].

I en metaanalyse af Conde-Agudelo hvor der indgik 18 studier blev CPR undersøgt som prædiktor af dårligt udkomme (perinatal død, sammensat dårligt udkomme, sectio, 5-min Apgar score < 7, indlæggelse på neonatalafdeling, neonatal acidose, neonatal sygdom) [59]. CPR havde en højere sensitivitet for adverse perinatal outcome ved tidlig IUGR (<32 uger eller <34 uger ved forløsning).

sammenlignet med sen IUGR (efter GA 34). Der var desuden en højere likelihood ratio for dårligt udkomme, hvis man ikke anvendte CPR som del af 'pregnancy management'. Samlet set var der en prævalens blandt fostre obs for IUGR på 25% for sammensat dårligt udkomme, 2% for perinatal død, og 90% for SGA ved fødslen (fødselsvægt < 10th percentilen for GA). ved justering for positive og negative LRs ved en abnorm CPR blev prævalensen øget til hhv. 45%, 7,4% og 98,5%, og en normal CPR reducerede prævalensen til 17%, 0,2% og 84%[59].

Flood et al fandt i PORTO studiet, et prospektivt kohortestudie med 1100 graviditeter og 881 SGA fostre (< 10 percentilen), at ved en CPR < 1 var der en 11 gange øget risiko for neonatale komplikationer (OR=11,7, p<0.0001). Neonatale komplikationer blev defineret som intraventrikulær blødning, periventrikulær leukomalaci, hypoxisk iskæmisk encefalopati, nekrotiserende enterocolitis, bronchopulmonær dysplasi, sepsis og død. Patienterne inkluderedes ved en mean GA 30,1 (SD=+/-3,9) og forløstes ved en mean GA 37,7 (SD=+/-3,0). Studiet sammenlignede også værdien af UA og CPR i forhold til risikoen og fandt at en UA PI > 95 percentilen, havde en OR på 3,4 for neonatale komplikationer. Ved at tilføje CPR til regressionsmodellen øgedes OR til 7,6 for neonatale komplikationer. Ved alle klasser af påvirket UA flow (klasse 1-4) er OR 7,6, hvor en tilføjelse af CPR < 1 til regressionsmodellen øger OR til 13 for neonatale komplikationer [135]. Et delstudie af PORTO studiet, undersøgte om der kan identificeres et mønster i udviklingen af abnorme flows blandt IUGR fostre, fx det klassiske mønster fra abnorm UA til abnorm MCA til abnorm DV, dette kunne ikke påvises i studiet [156]. Et registerstudie viste højere risiko for lav fødselsvægt, Apgar score < 7, neonatal indlæggelse, respiratorisk støtte og RDS blandt SGA fostre (GA 24-42 uger) med normal UA (<95th perc) med lav MCA (<5th perc) sammenlignet med normal UA og MCA. De fleste fostre i denne gruppe var >34 uger (70%)[157]. Gruppen bag PORTO har ligeledes lavet follow-up af SGA/IUGR børn ved 3 års alderen og evalueret deres neurologiske udvikling. De fandt at børn med tidligere påvirket CPR var kortere af statur og havde lavere vægt. Der findes dårligere neurologisk udvikling hos IUGR børn med brainsparing ved 3 års alderen målt som både motorik, sprogudvikling og kognitiv funktion[158]

I et kohortestudie blandt fostre i GA 36-37 uger findes at risikoen for perinatal morbiditet og abnorm syre-base status var højere blandt fostre med lav MCA, samt at risikoen persisterer efter fødslen idet ca 75% af fostre med dårligt udkomme havde redistribution af flow i MCA efter fødslen. Der var en signifikant association mellem perinatal morbiditet og lav MCA blandt SGA fostre, og denne association forsvandt blandt AGA fostre [155]

Crimmins et al, 2014, har undersøgt forekomsten af flowforandringer blandt 987 fostre med IUGR som enten døde intrauterint eller perinatalt, sammenlignet med levendefødte med IUGR. Man fandt 47 (4,8%) med intrauterin fosterdød (IUFD) og 39 (3,9%) med perinatal død. Blandt dem med IUFD forekom 79% før uge 34, hvoraf 22,8% havde en normal biofysisk profil (BPS) indenfor en uge før IUFD. Blandt fostre med IUGR og IUFD før uge 34 var UA PI signifikant højere, og der var højere frekvens af abnormt ductus venosus flow op til IUFD, MCA var derimod normal. Efter uge

34 var der signifikant højere forekomst af påvirket MCA blandt IUFD IUGR fostre sammenlignet med levendefødte. Antallet af dage fra målt lav MCA til IUFD var 5 dage [56].

I et prospektivt studie af Stampelija et al [159] undersøgte man associationen mellem UA PI og MCA PI og perinatale udkomme blandt 856 fostre med sen-IUGR i GA 32 til 36+6. Primær outcome var et sammensat outcome, som fandtes i 93 (11%), heraf 2 IUFD. De 2 IUFD var i hhv. GA33+3 og 34+6. Hos begge fostre fandtes alene MCA PI < 5th percentilen forud for IUFD, UA og CPR var normale. Således er lav MCA af overordentlig stor betydning for prognosen ved sen IUGR.

Der er således evidens for at lav MCA og lav CPR blandt SGA/IUGR fostre i GA 32-37 er associeret til dårligt perinatalt udkomme. Der findes imidlertid ingen studier, der belyser om forløsning bedrer udkomme eller forslag til monitoreringshyppighed. Ved SGA > 32 uger kan perioden mellem debut af lav MCA og adverse event være meget kort (<1 uge), hvilket tilskriver relativt korte monitoreringsintervaller ved lav MCA. Der afventes resultater fra de 2 randomiserede forsøg, TRUFFLE2 [138] og DRIGITAT[139]. Internationale guidelines anbefaler at forløsning ved lav MCA PI overvejes fra uge 34 ([122,160], alternativt monitorering 1-2 gange/uge [92,129].

PICO: Kan MCA PI eller CPR forudsige outcome ved SGA/IUGR ved GA > 37 uger

Overordnet set, har en række studier fundet signifikant association mellem CPR og adverse perinatal outcome for IUGR fostre efter uge 37.

I et studie af Kahramanoglu et al. hvor man undersøger late-onset IUGR, findes højere forekomst af oligohydramnios ved abnorm CPR sammenlignet med IUGR graviditeter med normal CPR. Der er ens sectio frekvens blandt normal og abnorm CPR, men der var højere forekomst af indikationen fetal distress i abnorm CPR gruppen (1,6% vs 16%). Fostre med abnorm CPR havde højere risiko for indlæggelse på neonatalafdeling (20% vs 54%), men længden af ophold på NICU var ens. Fostre med abnorm CPR havde højere risiko for truende asfyksi under fødsel (8,5 vs. 0,9%, p<.0001), 5 min Apgar score < 7 (7,4 vs. 1,9%, p <0,01) og lav navlesnors pH < 7,1 (6,3 vs. 0,9%, p<0,01) [162]

To studier har undersøgt om abnorm CPR kan forudsige intrapartum komplikationer såsom instrumentel forløsning eller akut kejsersnit pga. indikationen truende asfyksi. Begge studier fandt at faldende CPR var associeret med øget risiko for instrumentel forløsning, men med AUC på 0,56-0,58 og derfor af relativt lav diagnostisk brugbarhed [163,164]. I et andet studie er forekomsten af neonatale komplikationer (metabolisk acidose, død, intubation eller indlæggelse på neonatal afdelingen) undersøgt. De neonatale komplikationer var hyppigere forekommende blandt IUGR fostre sammenlignet med SGA fostre (henholdvis 6,5% og 2,8%) [148]. Risikoen for komplikationer var størst hos IUGR fostre med OR 6,6 (1,8-21,1), hvis EFW var under 3 percentilen. Derudover havde IUGR fostre med a. uterina PI ≥ 95 percentilen og ved IUGR med CPR < 5 percentilen en OR på 3,2 (1,5-6,8) vs. 4,2 (1,9-8,9) for neonatale komplikationer [148]. I førnævnte studie af Crimmins et al.[56] blandt 987 IUGR fostre havde 7 ud af 8 IUFD (GA 36-41)

lav MCA PI som eneste abnorme Doppler fund forud for IUFD. Fostrene var døde indenfor 5 dage efter målt lav MCA PI.

Bortset fra studiet af Crimmins et al. [56] er der ikke fundet yderligere studier, der giver evidens for monitoreringshyppighed eller forløsningsindikation ved SGA med flow påvirkning efter 37 uger. Men baseret på den korte tid fra flow påvirkning (lav MCA) til adverse events og risiko ved lav EFW i sig selv, bør forløsning anbefales ved lav MCA/CPR blandt SGA/IUGR > GA 37. Dette er ligeledes i tråd med internationale guidelines [31,106]

PICO: Kan MCA PI eller CPR forudsige outcome ved appropriate for gestational age (AGA) ved GA 32-37 uger

Hos AGA fostre er der ved abnorm CPR fundet signifikant øget risiko for komplikationer (føtal asfyksi, lav Ns-pH, Apgar score, indlæggelse på neonatal afd. samt død) med RR på 3,65 (95% CI 1,61-8,26), operativ forløsning pga asfyksi med RR på 3,26 (95% CI 2,36-4,51), for lav Apgar score med RR på 7,10 (95% CI 1,46-34,73) og for indlæggelse på neonatal afdelingen en RR på 1,66 (95% CI 1,12-2,44) [165].

Vollgraf et al. fandt at sensitiviteten af doppler undersøgelser (UA, MCA of CPR) i prædiktion af adverse perinatal outcome generelt er lavere hos AGA fostre, men at specificiteten den samme som ved SGA (<10 perc) [134].

I et retrospektivt case-control studie, af singleton graviditeter med normalvægtige fostre blev der målt umbilical flow i uge 28-34 på i alt 7950 graviditeter med normalt flow i UA og 202 cases med en UA PI > 95 percentilen. Det blev undersøgt om øget PI i UA var associeret med komplikationer i 3.trimester. Ved forhøjet PI i UA fandt man øget risiko for senere SGA ved fødsel med en OR på 6,76 (CI 4,23-10,80), påvirket CPR ved senere skanning med en OR på 5.07 (CI 3,37-7,63) og øget risiko for fødsel før uge 37 (OR 1.71, CI 1.13-2.58) [3]

Der findes ingen studier, der beskriver monitoreringshyppighed for lav MCA/CPR blandt AGA fostre i 32-37. Ovennævnte studier beskriver en øget risiko for dårligt udkomme blandt AGA fostre og baseret på denne øgede risiko foreslås kontrol af lav MCA/CPR blandt AGA 1 gang pr uge mellem GA 32 og 37.

PICO: Kan MCA PI eller CPR forudsige komplikationer ved AGA ved GA ≥37 uger

Flere studier peger på at AGA fostre (vægt 10th-90th centile) ved terminen (>37 uger) har øget risiko for neonatal acidose, lav apgar, indlæggelse på neonatal afdelingen og instrumentel forløsning ved abnorm CPR sammenlignet med normal CPR (>5th centile) [165-167]

I et prospektivt studie med 751 normale fødsler undersøgte hvorvidt CPR kan forudse fødselskomplikationer i form af påvirket CTG, skalp-pH<7,20 og dermed kejsersnit, navlesnors pH<7,10, 5 min Apgar score <7 eller indlæggelse på neonatal afdeling. Ultralydsundersøgelsen var udført fra GA 34-40 og forløsningen skete indenfor 2 uger efter UL undersøgelsen. Studiet

konkluderer at lav CPR er den bedste prædikator for komplikationer med en AUC =0.66. AUC forbedres ikke ved at tilføje vækstestimer [168]

Et andet studie har undersøgt flowmålinger hos AGA fostre i GA 37-41+6 uger indenfor 2 uger før fødsel. CPR < 5 percentilen blev anset som en markør for fostre der ikke havde nået deres vækstpotentiale. Studiet fandt at lavere fødselsvægt (indenfor AGA) var associeret med højere UA-PI MoM, lavere MCA-PI MoM og lavere CPR MoM. Studiet konkluderer at AGA fostre i den lave ende af normalområdet for fødselsvægt har signifikant lavere CPR. Dette kan indikere højere forekomst af føtal hypoxemia med lavere fødselsvægt indenfor normalområdet [169]

Prior et al har undersøgt flow hos 775 kvinder med AGA fostre til terminen. Her undersøges kvinder tidligt i fødsel (under 4 cm) eller under igangsættelse med måling af CPR, for at se om fostre med CPR < 0,6765 MoM er i øget risiko for komplikationer under fødsel. De finder signifikant sammenhæng mellem CPR < 0,6765 MoM og øget risiko for truende asfyksi under fødsel i form af CTG forandringer og lav skalp pH samt øget sectio-frekvens blandt disse [170]

Ovennævnte studier beskriver en øget risiko for dårligt udkomme blandt AGA fostre med lav MCA og/eller CPR og GA > 37, men den prædiktive værdi er lav. For SGA fostre er det vist at tiden fra lav MCA til adverse event kan være kort (<1 uge). Dette sammenholdt med den relativt lille risiko ved forløsning > 37 uger kan forløsning overvejes ved lav MCA/CPR blandt AGA > GA 37.

Hvis man vælger monitorering som alternativ til forløsning, bør monitorering foregå med flow og CTG hver 2.-3. dag.

Resume af evidens

Evidensgrad

Hos SGA/IUGR-fostre i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR er der øget risiko 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 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

Styrke

Ved IUGR ($< -15\%$) i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR anbefales kontrol 1-2 gange pr. uge.	C
Ved IUGR ($< -15\%$) i GA ≥ 37 uger med lav MCA/CPR anbefales forløsning	C
Ved AGA i GA 32-37 uger med lav MCA/CPR anbefales flow kontrol 1 gang pr. uge	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-PI/CPR forløsning senest GA 40+0.	C
Ved UA flowklasse 1 anbefales forløsning senest GA 37. Ved UA flowklasse 2 overvejes forløsning fra GA 34 (ikke revideret 2024)	

Forløsningsmåde (ikke revideret 2024)

IUGR medfører øget risiko for asfyksi i fødslen. Der foreligger ikke randomiserede studier vedrørende forløsningsmåde blandt disse højrisiko graviditeter.

Et svensk prospektivt studie har undersøgt fødselsmåde ved IUGR > 36 uger, med og uden abnormt UA flow (flowklasse 1 og 2A) [171]. 19% havde positiv stress-test og disse blev forløst ved sectio. Der var ikke signifikant forskel på andelen, der fødte vaginalt i gruppen med normalt flow (76%) og gruppen med abnormt flow (68%) og der var heller ikke forskel på neonatale outcomes.

Et andet svensk prospektivt studie med 126 gravide med IUGR > 36 uger, undersøgte om brain-sparring (CPR ratio < 1.08) var en prediktor for akut sectio, hvis der inden forsøg på vaginal fødsel

var en normal stress-test [172]. De fandt at risikoen for akut sectio var signifikant forøget i gruppen med nedsat CPR-ratio, men det neonatale outcome var det samme i de to grupper.

Beslutning omkring forløsningsmåde bør være en samlet vurdering inddragende de vaginale forhold og især tidligere obstetrisk anamnese. Baseret på ovennævnte studier, kan man forsøge vaginal fødsel ved IUGR >36 uger med let flowpåvirkning. Dog skal man være opmærksom på at ovennævnte studier er baseret på en selektion ud fra negativ stress-test.

Resume af evidens

IUGR er associeret med øget risiko for asfyksi i fødslen	1a
UA PI < 2A med negativ stress-test synes ikke at have øget risiko for sectio eller dårligt neonatalt udkomme efter GA 36	2b
Lav CPR er associeret med øget risiko for sectio, men ikke dårligere neonatalt udkomme efter GA 36	2b

Kliniske rekommandationer

<p>Vaginal forløsning anbefales ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UA flowklasse 0, 1 og 2A • Overveje ”stress-test” inden vaginal fødsel • Der bør køres kontinuerlig fosterovervågning under aktiv fødsel • Igangsættelse bør foregå under indlæggelse <p>Sectio anbefales ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UA flowklasse 2B og 3 • Abnormt flow i DV • Afvigende/patologisk CTG • CTG forandringer ved ”stress-test” • Overvej sectio ved abnorm biofysisk profil eller andre skærpende faktorer 	C
--	---

IUGR Behandling og profylakse

Terapeutisk behandling ved IUGR i aktuelle graviditet

Der findes desværre ingen evidens for mulig terapeutisk behandling ved IUGR i graviditeten. Såfremt den gravide ryger, tilrådes dog rygestop [173]

IUGR profylakse til højrisiko gravide

Der findes evidens for profylaktisk Magnyl behandling til højrisiko gravide. Der henvises [DSOG Guideline Acetylsalicylsyre i graviditeten](#)

Trombofiliudredning og LMWH behandling

Der henvises til [DSOG guideline Tromboemboliske lidelser](#) samt [Dansk selskab for Trombose & Hæmofili](#).

Prognose ved SGA/IUGR

Korttidsprognose (opdateret 2024)

På baggrund af data fra TRUFFLE studiet[174], et studie af Torrance et al [175] samt Baschat et al[137] har Baschat i 2021[120] publiceret følgende oversigtsfigur (figur 21), der illustrerer neonatal mortalitet, morbiditet samt prospektive risiko for intrauterinfosterdød som funktion af gestationsalderen ved IUGR fostre. I studierne er inkluderet IUGR fostre med EFW/AC < 10th centile og påvirket UA PI.

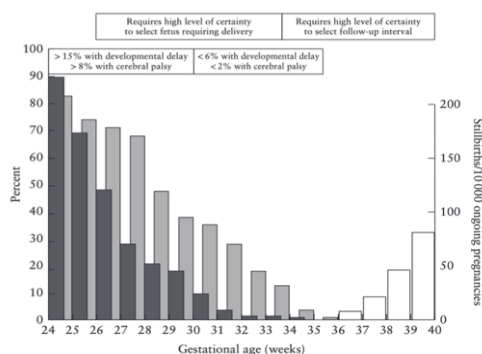


Figure 1 Risk profile of fetal growth restriction according to gestational age: published gestational-age specific risks^{5,10} for neonatal death (■) and major neonatal morbidity (Grade-III/IV intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia) (■), as well as prospective stillbirth rate in pregnancies remaining undelivered at term (□) and developmental outcome rates.

Figur 21

I et stort amerikansk prospektivt studie af Garite fra 2004 [176] beskrives en database med alle nyfødte i uge 23-36, som blev indlagt på neonatal afd. Database indeholder 37.000 singletons uden malformationer. Studiet viser at mortaliteten stiger med graden af præmaturitet og graden af væksthæmning. Ved FV 0 +/- 0,5 SD er mortaliteten ca. 2,5 %; ved -2 - -2,5 SD er den ca 10 % og stiger til 15 % ved vægt under -2,5 SD.

I et andet studie af Garite baseret på samme database inkluderes 29.916 nyfødte i gestationsalder 23-34 uden malformationer. Man sammenligner 3 grupper (1: antenatal IUGR, 2: SGA ved fødslen (< 10th centile), 3: enten 1 eller 2) med gestationsalder-matchede normalvægtige ved fødslen uden mistanke om IUGR. Af disse var 1.400 (4,8%) med IUGR, 2.900 (9,8%) SGA og i alt 3708 (12,3%) med enten IUGR, SGA eller begge [128]. For alle grupper var mortaliteten signifikant højere ved vækstretardering (p<0,01).

Øvrig relevant litteratur:

- Børn, der fødes med en lav fødselsvægt (<-22%) har en øget risiko for dårligt udkomme (lav pH, Lav Apgar score, indlæggelse på neonatal afdeling, peripartum asfyxi, udviklingsmæssige forstyrrelser samt metaboliske sygdomme senere i livet[15,16,18,25]
- Et stort amerikansk epidemiologisk studie (n=277.325) undersøgte sammenhængen mellem fødselsvægt og perinatal mortalitetsrate i fødselskohorten fra 1991-1993[19]. Man fandt at

risikoen for perinatal død steg med vægtafvigelsen: ved en *fødselsvægt* mellem 15 og 10 percentilen (OR 1,9), ved *fødselsvægt* mellem 10 og 5 percentilen (OR 2,8) og *fødselsvægt* under 5 percentilen (OR 5,6). Tilsvarende finder et canadisk studie baseret på en kohorte fra 1985-1996 (n=37.377) en 5-6 gange øget hyppighed af perinatal mortalitet i gruppen af børn med en EFW<-20% (< 3percentilen) sammenlignet med normalvægtige[177]

- I et studie af Savchev et al baseret på en kohorte på 132 SGA fostre (EFW <-15 %) med normal Doppler matched med 132 AGA kontroller fandt man øget risiko for sectio pga FMI (15.9 vs 5%) og længere indlæggelsestid på neonatal (1.39 vs 0.87 dage). Blandt fostre med EFW mellem -15% og - 22% fandt man samme perinatale risici som ved kontrollerne[178].
- The Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in IUGR (PORTO) undersøgte 1.116 fostre med EFW < -15 % (<10percentile)[150] Man ønskede blandt disse IUGR-fostre at identificere, hvilken ultrasonisk parameter der var associeret med øget perinatal morbiditet og mortalitet. Man fandt at EFW <-20 % (< 3 percentilen) var associeret med dårligt udkomme (intraventriculær hæmorrhagi, periventricular leukomalaci, hypoxic iskæmi encephalopati, necrotiserende enterocolit, bronchopulmonær dysplasi, sepsis, død (p=0,013)). I samme studie fandt man at fostre med EFW mellem -15 til -22% også havde øget risiko for dårligt outcome, hvis det var kombineret med oligohydramnios eller flowpåvirkning.
- Et amerikansk epidemiologisk studie[10] (n=122.754) GA 24-43, født i 1988-1996, belyser sammenhæng mellem *fødselsvægt*, neonatal mortalitet og morbiditet. For børn født til terminen med en FV <-22%, var risiko for acidose, lav apgar, kramper, RDS og neonatal død signifikant øget ift. normalvægtige. Blandt præterme (24-36 uger) var risikoen primært relateret til gestationsalderen, men risikoen for neonatal død var øget ved lav *fødselsvægt*.
- Et andet amerikansk epidemiologisk studie[179] (n=18.085.052 singletons, født mellem 1996-2000 i GA 25-42) belyser sammenhængen mellem *fødselsvægt* og risikoen for neonatal død. Hovedkonklusionen er, at der er øget risiko for neonatal død hos børn med *fødselsvægt* < 10 percentilen, samt at denne risiko er gestationsalder-afhængig.

Nedenstående tabel 8 er udarbejdet af Neonataludvalget, Dansk Pædiatrisk Selskab med repræsentanter fra DSOG (se vejledning fra [DPS 2018](#)). Tabellen er vejledende og må således ikke tillægges høj grad af præcision.

Tommelfingerregel for prognose hos børn uden misdannelser									
Gestationsalder	22	23	24	25	26	27	28	29	32
Overlevelse	?	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	>98%
Heraf uden svært handi- cap	?	30%?	40%	50%	60%	70%	80%	90%	>98%
Celeston & surfactant			prognose 1-2 uger bedre end gestationsalder						
Fødselsvægt									
15% under medianvægt for gestationsalder			prognose 1 uge dårligere end gestationsalder						
25% under medianvægt for gestationsalder			prognose 2 uger dårligere end gestationsalder						

Tabel 8 (Svært handicap: cerebral parese (svær grad), blindhed, døvhed, svær epilepsi eller IQ < 70).

Langtidsprognose (ikke revideret 2024)

Det intrauterine miljø har en stor betydning for udvikling af sygdomme i voksenlivet. Der er fundet association mellem lav fødselsvægt og det metaboliske syndrom (insulinresistens, Type 2 diabetes, hypertension, dyslipidæmi, appoplexia cerebri), kardiovaskulær sygdom og kognitiv udvikling [180–183]

“The thrifty phenotype theory”

Bygger på epidemiologiske studier af dødsattester samt registrering af fødselsvægt i gamle kirkebøger, forklarer den øgede mortalitet af hjertekarsygdomme, som blev observeret blandt personer med lav fødselsvægt, som resultatet af fosterets tilpasning til et intrauterint miljø med for lille tilbud af næring [184]. I samfund, hvor barnet/individet efter fødslen har adgang til rigelig føde er denne permanente adaptation/”føtale programmering” til at udnytte og lagre energi uhensigtsmæssig. Teorien understøttes af epidemiologiske studier [15,16] og studier af insulinresistens hos børn der blev født væksthæmmede [17,185]

Catch-up growth

De seneste års forskning har bragt fokus på betydningen af begrebet ”catch-up growth”, dvs. barnets postnatale vækst. Aktuelt tyder studierne på, at det specielt er øget vækstspurt i den tidlige barnealder, der er betydningsfuld – dvs. at den højeste risiko for det metaboliske syndrom findes blandt individer med lav fødselsvægt, som tager relativt meget på i 1-5 års alderen [186–189]

Resume af evidens

IUGR-fostre har øget risiko for intrauterin fosterdød, peripartum asfyksi og neonatale komplikationer. Samt muligvis øget risiko for en række medicinske sygdomme senere i voksenlivet	1
Epidemiologiske studier tyder på, at en fødselsvægt mellem -15 og -22% er forbundet med en let til moderat (1,1-3,1 gange) og gestationsalderafhængig, signifikant øget risiko for dårligt udkomme. Samt at fødselsvægt mindre end -22% er forbundet med væsentlig og signifikant (2,7-4,4 gange) øget risiko for dårligt udkomme.	2a

Referenceliste:

Referenceliste

- 1 Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:465–472.
- 2 Maršál K, Persson P, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85:843–848.
- 3 Mathewlynn S, Beriwal S, Ioannou C, Cavallaro A, Impey L. Abnormal umbilical artery pulsatility index in appropriately grown fetuses in the early third trimester: an observational cohort study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2023; 36:2152670.
- 4 Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, *et al.* Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48:333–339.
- 5 Fantasia I, Zamagni G, Lees C, Mylrea-Foley B, Monasta L, Mullins E, *et al.* Current practice in the diagnosis and management of fetal growth restriction: An international survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022; 101:1431–1439.
- 6 Thilaganathan B. Ultrasound fetal weight estimation at term may do more harm than good. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:5–8.
- 7 Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009; 30:473–482.
- 8 Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NC, Boyd TK, Brundler MA, *et al.* Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140:698–713.
- 9 Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:117–128.
- 10 McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340:1234–1238.
- 11 Moraitis AA, Wood AM, Fleming M, Smith GCS. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death. *Obstet Gynecol* 2014; 124:274–283.
- 12 Vasak B, Koenen S V, Koster MPH, Hukkelhoven CWPM, Franx A, Hanson MA, *et al.* Human fetal growth is constrained below optimal for perinatal survival. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:162–167.
- 13 Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ* 2013; 346:f108.
- 14 Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Sattar N, Lawlor DA, *et al.* Customised and Noncustomised Birth Weight Centiles and Prediction of Stillbirth and Infant Mortality and Morbidity: A Cohort Study of 979,912 Term Singleton Pregnancies in Scotland. *PLoS Med* 2017; 14:e1002228.
- 15 Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet (London, England)* 1986; 1:1077–1081.
- 16 Kumaran K, Osmond C, Fall CHD. Early Origins of Cardiometabolic Disease. In: Prabhakaran D, Anand S, Gaziano TA, Mbanya J-C, Wu Y, Nugent R (editors). . Washington (DC): ; 2017. doi:10.1596/978-1-4648-0518-9_ch3
- 17 Cutfield WS, Regan FA, Jackson WE, Jefferies CA, Robinson EM, Harris M, *et al.* The endocrine consequences for very low birth weight premature infants. *Growth Horm IGF Res Off J Growth*

- Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2004; 14 Suppl A:S130-5.
- 18 Gascoïn G, Flamant C. [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013; 42:911–920.
- 19 Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:658–669.
- 20 Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25:258–264.
- 21 Policiano C, Fonseca A, Mendes JM, Clode N, Graça LM. Small-for-gestational-age babies of low-risk term pregnancies: does antenatal detection matter? *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2018; 31:1426–1430.
- 22 Hansen DN, Odgaard HS, Uldbjerg N, Sinding M, Sørensen A. Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99:503–509.
- 23 Gabbay-Benziv R, Aviram A, Hadar E, Chen R, Bardin R, Wiznitzer A, *et al.* Pregnancy outcome after false diagnosis of fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; :1–4.
- 24 Visentin S, Grumolato F, Nardelli GB, Di Camillo B, Grisan E, Cosmi E. Early origins of adult disease: low birth weight and vascular remodeling. *Atherosclerosis* 2014; 237:391–399.
- 25 Barker DJP, Gelow J, Thornburg K, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. The early origins of chronic heart failure: impaired placental growth and initiation of insulin resistance in childhood. *Eur J Heart Fail* 2010; 12:819–825.
- 26 Bais MJM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Effectiveness of detection of intrauterine growth retardation by abdominal palpation as screening test in a low risk population: an observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116:164–169.
- 27 Pay ASD, Wiik J, Backe B, Jacobsson B, Strandell A, Klovning A. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:22.
- 28 Pearce JM, Campbell S. A comparison of symphysis-fundal height and ultrasound as screening tests for light-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:100–104.
- 29 Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991; 181:129–133.
- 30 Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaidis KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:35–43.
- 31 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-Top Guideline 31: The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. *RCOG Green-top Guidel No 31* 2014; :1–34.
- 32 Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol* 2021; 137:e16–e28.
- 33 Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC* 2012; 34:17–28.
- 34 Andreasen LA, Tabor A, Nørgaard LN, Taksøe-Vester CA, Krebs L, Jørgensen FS, *et al.* Why we succeed and fail in detecting fetal growth restriction: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100:893–899.
- 35 Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane database Syst Rev* 2015; 2015:CD001451.
- 36 Sovio U, White IR, Dacey A, Pasupathy D, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)* 2015; 386:2089–2097.
- 37 Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Identification of fetal growth retardation: comparison of Doppler waveform indices and serial ultrasound measurements of abdominal circumference and fetal weight. *Obstet Gynecol* 1993; 82:230–236.

- 38 de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:86–89.
- 39 Chang TC, Robson SC, Spencer JA, Gallivan S. Prediction of perinatal morbidity at term in small fetuses: comparison of fetal growth and Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:422–427.
- 40 Owen P, Khan KS. Fetal growth velocity in the prediction of intrauterine growth retardation in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:536–540.
- 41 Larsen T, Greisen G, Petersen S. Prediction of birth weight by ultrasound-estimated fetal weight: a comparison between single and repeated estimates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60:37–40.
- 42 Mongelli M, Ek S, Tambyrajia R. Screening for fetal growth restriction: a mathematical model of the effect of time interval and ultrasound error. *Obstet Gynecol* 1998; 92:908–912.
- 43 Stampalija T, Wolf H, Mylrea-Foley B, Marlow N, Stephens KJ, Shaw CJ, *et al*. Reduced fetal growth velocity and weight loss are associated with adverse perinatal outcome in fetuses at risk of growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2023; 228:71.e1-71.e10.
- 44 Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall’Asta A, DeVore GA, Prefumo F, *et al*. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226:366–378.
- 45 Thompson RS, Trudinger BJ. Doppler waveform pulsatility index and resistance, pressure and flow in the umbilical placental circulation: an investigation using a mathematical model. *Ultrasound Med Biol* 1990; 16:449–458.
- 46 Lang U, Baker RS, Khoury J, Clark KE. Fetal umbilical vascular response to chronic reductions in uteroplacental blood flow in late-term sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:178–186.
- 47 Gudmundsson S, Marsal K. Umbilical and uteroplacental blood flow velocity waveforms in pregnancies with fetal growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 27:187–196.
- 48 Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsál K, Kreiner S. A critical appraisal of the use of umbilical artery Doppler ultrasound in high-risk pregnancies: use of meta-analyses in evidence-based obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17:466–476.
- 49 Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:271–286.
- 50 Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004; 28:67–80.
- 51 Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane database Syst Rev* 2017; 6:CD007529.
- 52 Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2015; 2015:CD001450.
- 53 Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol* 2016; 594:1215–1230.
- 54 Rock CR, White TA, Piscopo BR, Sutherland AE, Miller SL, Camm EJ, *et al*. Cardiovascular and Cerebrovascular Implications of Growth Restriction: Mechanisms and Potential Treatments. *Int J Mol Sci* 2021; 22. doi:10.3390/ijms22147555
- 55 Baschat AA. Arterial and venous Doppler in the diagnosis and management of early onset fetal growth restriction. *Early Hum Dev* 2005; 81:877–887.
- 56 Crimmins S, Desai A, Block-Abraham D, Berg C, Gembruch U, Baschat AA. A comparison of Doppler and biophysical findings between liveborn and stillborn growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:669.e1–10.
- 57 Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:86–98.

- 58 Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, *et al.* Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51. doi:10.1002/uog.18809
- 59 Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorgiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:430–441.
- 60 Oros D, Figueras F, Cruz-Martinez R, Meler E, Munmany M, Gratacos E. Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:191–195.
- 61 Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:111–118.
- 62 Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GHA, *et al.* Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:119–125.
- 63 Figueras F, Martínez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:250–255.
- 64 Müller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: longitudinal analysis. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18:163–169.
- 65 Ritter S, Jörn H, Weiss C, Rath W. Importance of ductus venosus Doppler assessment for fetal outcome in cases of intrauterine growth restriction. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19:348–355.
- 66 Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, *et al.* 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2015; 385:2162–2172.
- 67 Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, *et al.* Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:564–570.
- 68 Almström H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, *et al.* Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet (London, England)* 1992; 340:936–940.
- 69 Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:152–161.
- 70 Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87:969–974.
- 71 Frusca T, Todros T, Lees C, Bilardo CM. Outcome in early-onset fetal growth restriction is best combining computerized fetal heart rate analysis with ductus venosus Doppler: insights from the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:S783–S789.
- 72 Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:1–8.
- 73 Rhöse S, Heinis AMF, Vandenbussche F, van Drongelen J, van Dillen J. Inter- and intra-observer agreement of non-reassuring cardiotocography analysis and subsequent clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93:596–602.

- 74 Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CWG. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008; 115:1101–1107.
- 75 Bilardo CM, Hecher K, Visser GHA, Papageorgiou AT, Marlow N, Thilaganathan B, *et al.* Severe fetal growth restriction at 26-32 weeks: key messages from the TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50:285–290.
- 76 Chauhan SP, Sanderson M, Hendrix NW, Magann EF, Devoe LD. Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:1473–1478.
- 77 Lalor JG, Fawole B, Alfirevic Z, Devane D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane database Syst Rev* 2008; 2008:CD000038.
- 78 McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:S855–S868.
- 79 Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:547–555.
- 80 Dall’Asta A, Stampalija T, Mecacci F, Ramirez Zegarra R, Sorrentino S, Minopoli M, *et al.* Incidence, clinical features and perinatal outcome in anomalous fetuses with late-onset growth restriction: cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 60:632–639.
- 81 Wu X, He S, Li Y, Guo D, Chen X, Liang B, *et al.* Fetal genetic findings by chromosomal microarray analysis and karyotyping for fetal growth restriction without structural malformations at a territory referral center: 10-year experience. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023; 23:73.
- 82 Horn L-C, Langner A, Stiehl P, Wittekind C, Faber R. Identification of the causes of intrauterine death during 310 consecutive autopsies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:134–138.
- 83 King CR, Lovrien EW. Chorioangioma of the placenta and intrauterine growth failure. *J Pediatr* 1978; 93:1027–1028.
- 84 Bjørø KJ. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. *Ann Chir Gynaecol* 1981; 70:316–322.
- 85 Garcia-Manau P, Mendoza M, Bonacina E, Garrido-Gimenez C, Fernandez-Oliva A, Zanini J, *et al.* Soluble fms-like tyrosine kinase to placental growth factor ratio in different stages of early-onset fetal growth restriction and small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021; 100:119–128.
- 86 Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, *et al.* Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 61:168–180.
- 87 Papastefanou I, Wright D, Syngelaki A, Souretis K, Chrysanthopoulou E, Nicolaides KH. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:52–61.
- 88 Nowacka U, Papastefanou I, Bouariu A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Second-trimester contingent screening for small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59:177–184.
- 89 Herraiz I, Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Gómez-Montes E, Villalaín C, Galindo A. Longitudinal change of sFlt-1/PIGF ratio in singleton pregnancy with early-onset fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:631–638.
- 90 Quezada MS, Rodríguez-Calvo J, Villalaín C, Gómez-Arriaga PI, Galindo A, Herraiz I. sFlt-1/PIGF ratio and timing of delivery in early-onset fetal growth restriction with antegrade umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:549–556.
- 91 Segev M, Weissmann-Brenner A, Weissbach T, Kassif E, Weisz B. Intra-observer variability of Doppler measurements in umbilical artery (UA) and middle cerebral artery (MCA) in uncomplicated

- term pregnancies. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022; 35:5653–5658.
- 92 Pasquini L, Marchi L, Gaini C, Franchi C, Mecacci F, Bilardo CM. Intra- and Interobserver Reproducibility of Third Trimester Middle Cerebral Artery Pulsatility Index Measurement: A Prospective Cross-Sectional Study. *Fetal Diagn Ther* 2020; 47:214–219.
- 93 Coelho Neto MA, Roncato P, Nastri CO, Martins WP. True Reproducibility of UltraSound Techniques (TRUST): systematic review of reliability studies in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:14–20.
- 94 Bhide A, Badade A, Khatal K. The effect of sampling site on the variability of Umbilical artery PI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 235:102–105.
- 95 Bhide A, Badade A, Khatal K. Assessment of reproducibility and repeatability of cerebro-placental ratio. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 235:106–109.
- 96 Mylrea-Foley B, Wolf H, Stampalija T, Lees C, Arabin B, Berger A, et al. Longitudinal Doppler Assessments in Late Preterm Fetal Growth Restriction. *Ultraschall Med* 2023; 44:56–67.
- 97 Drukker L, Staines-Urias E, Villar J, Barros FC, Carvalho M, Munim S, et al. International gestational age-specific centiles for umbilical artery Doppler indices: a longitudinal prospective cohort study of the INTERGROWTH-21(st) Project. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222:602.e1–602.e15.
- 98 Parra-Cordero M, Lees C, Missfelder-Lobos H, Seed P, Harris C. Fetal arterial and venous Doppler pulsatility index and time averaged velocity ranges. *Prenat Diagn* 2007; 27:1251–1257.
- 99 Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:124–127.
- 100 Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Hervás-Marín D, Perales-Marín A. Doppler reference values of the fetal vertebral and middle cerebral arteries, at 19–41 weeks gestation. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2015; 28:338–343.
- 101 Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49:53–65.
- 102 Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30:287–296.
- 103 Bendixen K, Brund RBK, Jørgensen TB, Kristiansen NK, Kesmodel US, Fonager K, et al. Inequality in smoking and related risk factors for smoking in expectant mothers - a nationwide Danish register-based study. *Scand J Public Health* 2023; :14034948221149758.
- 104 Oros D, Ruiz-Martinez S, Staines-Urias E, Conde-Agudelo A, Villar J, Fabre E, et al. Reference ranges for Doppler indices of umbilical and fetal middle cerebral arteries and cerebroplacental ratio: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53:454–464.
- 105 Ruiz-Martinez S, Papageorghiou AT, Staines-Urias E, Villar J, Gonzalez De Agüero R, Oros D. Clinical impact of Doppler reference charts on management of small-for-gestational-age fetuses: need for standardization. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:166–172.
- 106 Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:298–312.
- 107 Wolf H, Stampalija T, Lees CC. Fetal cerebral blood-flow redistribution: analysis of Doppler reference charts and association of different thresholds with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 58:705–715.
- 108 Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C. Is middle cerebral artery Doppler related to

- neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:521.e1-521.e13.
- 109 Wolf H, Stampalija T, Monasta L, Lees CC. Ratio of umbilical and cerebral artery pulsatility indices in assessment of fetal risk: numerator and denominator matter. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:163–165.
- 110 DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:5–15.
- 111 Morales-Roselló J, Khalil A, Fornés-Ferrer V, Alberola-Rubio J, Hervas-Marín D, Peralta Llorens N, *et al.* Progression of Doppler changes in early-onset small for gestational age fetuses. How frequent are the different progression sequences? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31:1000–1008.
- 112 Kanagawa T, Ishii K, Yamamoto R, Sasahara J, Mitsuda N. Fetal Outcomes Associated with the Sequence of Doppler Deterioration in Severely Growth-Restricted Fetuses. *J Ultrasound Med* 2021; 40:2307–2315.
- 113 Piazze JJ, Anceschi MM, La Torre R, Amici F, Maranghi L, Cosmi E V. Effect of antenatal betamethasone therapy on maternal-fetal Doppler velocimetry. *Early Hum Dev* 2001; 60:225–232.
- 114 Ekin A, Gezer C, Solmaz U, Taner CE, Ozeren M, Dogan A, *et al.* Effect of antenatal betamethasone administration on Doppler velocimetry of fetal and uteroplacental vessels: a prospective study. *J Perinat Med* 2016; 44:243–248.
- 115 Thuring A, Malcus P, Maršál K. Effect of maternal betamethasone on fetal and uteroplacental blood flow velocity waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:668–672.
- 116 Tica OS, Tica AA, Cojocaru D, Tica I, Petcu CL, Cojocaru V, *et al.* Maternal Steroids on Fetal Doppler Indices, in Growth-Restricted Fetuses with Abnormal Umbilical Flow from Pregnancies Complicated with Early-Onset Severe Preeclampsia. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 2023; 13. doi:10.3390/diagnostics13030428
- 117 Fratelli N, Prefumo F, Wolf H, Hecher K, Visser GHA, Giussani D, *et al.* Effects of Antenatal Betamethasone on Fetal Doppler Indices and Short Term Fetal Heart Rate Variation in Early Growth Restricted Fetuses. *Ultraschall Med* 2021; 42:56–64.
- 118 Yeniel AÖ, Ergenoglu AM, Sanhal CY, Akdemir A, Akercan F, Kazandi M, *et al.* The disappearing brain-sparing effect in early-onset fetal growth restriction fetuses revisited. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36:166–172.
- 119 Arslan HC, Corbacioglu Esmer A, Akca A, Arslan K. The effect of middle cerebral artery peak systolic velocity on prognosis in early and late-onset fetal growth restriction. *J Perinat Med* 2023; 51:559–563.
- 120 Baschat AA. Considering evidence in the management of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:25–28.
- 121 Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:B2–B17.
- 122 Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, *et al.* FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet* 2021; 152 Suppl:3–57.
- 123 Baschat AA. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 49:53–65.
- 124 Ferrazzi E, Bozzo M, Rigano S, Bellotti M, Morabito A, Pardi G, *et al.* Temporal sequence of abnormal Doppler changes in the peripheral and central circulatory systems of the severely growth-restricted fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19:140–146.

- 125 Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, *et al.* Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:160–167.
- 126 Figueras F, Caradeux J, Crispi F, Eixarch E, Peguero A, Gratacos E. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:S790-S802.e1.
- 127 Ali S, Kawooya MG, Byamugisha J, Kakibogo IM, Biira EA, Kagimu AN, *et al.* Middle cerebral arterial flow redistribution is an indicator for intrauterine fetal compromise in late pregnancy in low-resource settings: A prospective cohort study. *BJOG* 2022; 129:1712–1720.
- 128 Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:481–487.
- 129 Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2004; 364:513–520.
- 130 Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, *et al.* How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:769–777.
- 131 Caradeux J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:S774-S782.e21.
- 132 Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC, Nicolaidis KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks’ gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:409–420.
- 133 Winchester M-L, McCarther N, Cancino D, Fitzgerald S, Parrish M. Second trimester cerebroplacental ratio versus umbilicocerebral ratio for the prediction of adverse perinatal outcomes. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022; 35:7929–7935.
- 134 Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW, Ganzevoort W, Schoonmade LJ, Bax CJ, *et al.* Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG* 2021; 128:226–235.
- 135 Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, *et al.* The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:288.e1–5.
- 136 Morales-Roselló J, Bhate R, Eltaweel N, Khalil A. Comparison of ductus venosus Doppler and cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome in high-risk pregnancies before and after 34 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023; 102:891–904.
- 137 Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, *et al.* Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109:253–261.
- 138 Mylrea-Foley B, Thornton JG, Mullins E, Marlow N, Hecher K, Ammari C, *et al.* Perinatal and 2-year neurodevelopmental outcome in late preterm fetal compromise: the TRUFFLE 2 randomised trial protocol. *BMJ Open* 2022; 12:e055543.
- 139 Smies M, Damhuis SE, Duijnhoven RG, Leemhuis AG, Gordijn SJ, Ganzevoort W. Study protocol for a randomized trial on timely delivery versus expectant management in late preterm small for gestational age pregnancies with an abnormal umbilicocerebral ratio (UCR): the DRIGITAT study. *Trials* 2022; 23:619.
- 140 Boers KE, Vijgen SMC, Bijlenga D, van der Post JAM, Bekedam DJ, Kwee A, *et al.* Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; 341:c7087.
- 141 van Wyk L, Boers KE, van der Post JAM, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, *et al.*

- Effects on (neuro)developmental and behavioral outcome at 2 years of age of induced labor compared with expectant management in intrauterine growth-restricted infants: long-term outcomes of the DIGITAT trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:406.e1–7.
- 142 Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Macones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:376.e1–7.
- 143 Pilliod RA, Cheng YW, Snowden JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of intrauterine fetal death in the small-for-gestational-age fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:318.e1–6.
- 144 Pilliod RA, Page JM, Sparks TN, Caughey AB. The growth-restricted fetus: risk of mortality by each additional week of expectant management. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2019; 32:442–447.
- 145 Kazemier BM, Voskamp BJ, Ravelli ACJ, Pajkrt E, Groot CJM de, Mol BWJ. Optimal timing of delivery in small for gestational age fetuses near term: a national cohort study. *Am J Perinatol* 2015; 30:177–186.
- 146 Ko HS, Choi SK, Wie JH, Park IY, Park YG, Shin JC. Optimal Timing of Delivery Based on the Risk of Stillbirth and Infant Death Associated with Each Additional Week of Expectant Management in Multiple Pregnancies: a National Cohort Study of Koreans. *J Korean Med Sci* 2018; 33:e80.
- 147 Veglia M, Cavallaro A, Papageorgiou A, Black R, Impey L. Small-for-gestational-age babies after 37 weeks: impact study of risk-stratification protocol. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:66–71.
- 148 Meler E, Mazarico E, Eixarch E, Gonzalez A, Peguero A, Martinez J, *et al.* Ten-year experience of protocol-based management of small-for-gestational-age fetuses: perinatal outcome in late-pregnancy cases diagnosed after 32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:62–69.
- 149 Peasley R, Rangel LAA, Casagrandi D, Donadono V, Willinger M, Conti G, *et al.* Management of late-onset fetal growth restriction: pragmatic approach. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2023; 62:106–114.
- 150 Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, *et al.* Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:290.e1–290.e6.
- 151 Coenen H, Braun J, Köster H, Möllers M, Schmitz R, Steinhard J, *et al.* Role of umbilicocerebral and cerebroplacental ratios in prediction of perinatal outcome in FGR pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2022; 305:1383–1392.
- 152 Pinsuti EM, Bruns RF, Kulak Júnior J, Carvalho NS, Nascimento DJ, Zamarian ACP, *et al.* Analysis of the Correlation/Agreement of Maternal-fetal Doppler Parameters in Normal and Growth-Restricted Fetuses. *Rev Bras Ginecol e Obstet Rev da Fed Bras das Soc Ginecol e Obstet* 2022; 44:118–124.
- 153 Murata S, Nakata M, Sumie M, Sugino N. The Doppler cerebroplacental ratio predicts non-reassuring fetal status in intrauterine growth restricted fetuses at term. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37:1433–1437.
- 154 Leavitt K, Odibo L, Nwabuobi C, Tuuli MG, Odibo A. The value of introducing cerebroplacental ratio (CPR) versus umbilical artery (UA) Doppler alone for the prediction of neonatal small for gestational age (SGA) and short-term adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34:1565–1569.
- 155 Buca D, Liberati M, Rizzo G, Gazzolo D, Chiarelli F, Giannini C, *et al.* Pre- and postnatal brain hemodynamics in pregnancies at term: correlation with Doppler ultrasound, birthweight, and adverse perinatal outcome. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022; 35:713–719.
- 156 Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O’Donoghue K, *et al.* Predictable progressive Doppler deterioration in IUGR: does it really exist? *Am J Obstet Gynecol* 2013;

- 209:539.e1–7.
- 157 Nanthakomon T, Uerpaiojkit B. Outcome of small-for-gestational-age fetuses according to umbilical artery Doppler: is there any yield from additional middle cerebral artery Doppler? *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2010; 23:900–905.
 - 158 Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R, Levine TA, Alderdice FA, Unterscheider J, *et al.* An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221:273.e1-273.e9.
 - 159 Stampalija T, Thornton J, Marlow N, Napolitano R, Bhide A, Pickles T, *et al.* Fetal cerebral Doppler changes and outcome in late preterm fetal growth restriction: prospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56:173–181.
 - 160 Lausman A, Kingdom J. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC* 2013; 35:741–748.
 - 161 Lees C, Stampalija T, Hecher K. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the ISUOG guideline and comparison with the SMFM guideline. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57:884–887.
 - 162 Kahramanoglu O, Demirci O, Eric Ozdemir M, Rapisarda AMC, Akalin M, Sahap Odacilar A, *et al.* Cerebroplacental doppler ratio and perinatal outcome in late-onset foetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol* 2022; 42:894–899.
 - 163 Villalain C, Galindo A, Di Mascio D, Buca D, Morales-Rosello J, Loscalzo G, *et al.* Diagnostic performance of cerebroplacental and umbilicocerebral ratio in appropriate for gestational age and late growth restricted fetuses attempting vaginal delivery: a multicenter, retrospective study. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022; 35:6853–6859.
 - 164 Di Mascio D, Herraiz I, Villalain C, Buca D, Morales-Rosello J, Loscalzo G, *et al.* Comparison between Cerebroplacental Ratio and Umbilicocerebral Ratio in Predicting Adverse Perinatal Outcome in Pregnancies Complicated by Late Fetal Growth Restriction: A Multicenter, Retrospective Study. *Fetal Diagn Ther* 2021; 48:448–456.
 - 165 Moreta D, Vo S, Eslick GD, Benzie R. Re-evaluating the role of cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 242:17–28.
 - 166 Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Obstet Gynaecol* Published Online First: 23 September 2016. doi:S1521-6934(16)30080-3 [pii]
 - 167 Morales-Roselló J, Khalil A, Fornés-Ferrer V, Perales-Marín A. Accuracy of the fetal cerebroplacental ratio for the detection of intrapartum compromise in non-small fetuses(). *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2019; 32:2842–2852.
 - 168 Morales-Roselló J, Cañada Martínez AJ, Scarinci E, Perales Marín A. Comparison of Cerebroplacental Ratio, Intergrowth-21st Standards, Customized Growth, and Local Population References for the Prediction of Fetal Compromise: Which Is the Best Approach? *Fetal Diagn Ther* 2019; 46:341–352.
 - 169 Morales-Roselló J, Khalil A, Morlando M, Papageorgiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43:303–310.
 - 170 Prior T, Paramasivam G, Bennett P, Kumar S. Are fetuses that fail to achieve their growth potential at increased risk of intrapartum compromise? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46:460–464.
 - 171 Li H, Gudmundsson S, Olofsson P. Prospect for vaginal delivery of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery blood flow. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:828–833.

- 172 Fu J, Olofsson P. Relations between fetal brain-sparing circulation, oxytocin challenge test, mode of delivery and fetal outcome in growth-restricted term fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:227–230.
- 173 Chamberlain C, O’Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J, *et al.* Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev* 2017; 2:CD001055.
- 174 Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, *et al.* Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42:400–408.
- 175 Torrance HL, Bloemen MCT, Mulder EJH, Nikkels PGJ, Derks JB, de Vries LS, *et al.* Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:171–177.
- 176 Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:700–707.
- 177 Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:946–953.
- 178 Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39:299–303.
- 179 Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:1571–1577.
- 180 Bar J, Weiner E, Levy M, Gilboa Y. The thrifty phenotype hypothesis: The association between ultrasound and Doppler studies in fetal growth restriction and the development of adult disease. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021; 3:100473.
- 181 Many A, Fattal A, Leitner Y, Kupferminc MJ, Harel S, Jaffa A. Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertens pregnancy* 2003; 22:25–29.
- 182 Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Bassan H, Posner E, Kutai M, *et al.* Six-year follow-up of children with intrauterine growth retardation: long-term, prospective study. *J Child Neurol* 2000; 15:781–786.
- 183 Amin H, Singhal N, Sauve RS. Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1997; 86:306–314.
- 184 Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595–601.
- 185 Hofman PL, Regan F, Harris M, Robinson E, Jackson W, Cutfield WS. The metabolic consequences of prematurity. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc* 2004; 14 Suppl A:S136-9.
- 186 Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, *et al.* Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105:1088–1092.
- 187 Eriksson JG, Forsén T. Unravelling the fetal origins hypothesis. *Lancet (London, England)*. 2002; 360:2072; author reply 2074-5.
- 188 Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 322:949–953.
- 189 Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; 547:5–10.
- 190 Fink JC, Schwartz SM, Benedetti TJ, Stehman-Breen CO. Increased risk of adverse maternal and

- infant outcomes among women with renal disease. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998; 12:277–287.
- 191 Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004; 4:17.
- 192 Chauhan SP, Magann EF, Velthius S, Nunn SL, Reynolds D, Scardo JA, *et al.* Detection of fetal growth restriction in patients with chronic hypertension: is it feasible? *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2003; 14:324–328.
- 193 Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* 2007; 24:1229–1234.
- 194 Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555–559.
- 195 Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994; 84:946–949.
- 196 Nørgård B, Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3165–3170.
- 197 Ogborn AD. Pregnancy in patients with coeliac disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82:293–296.
- 198 Aggarwal N, Sawhney H, Vasishta K, Chopra S, Bambery P. Pregnancy in patients with systemic lupus erythematosus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39:28–30.
- 199 Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palosuo T, *et al.* Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; 2:125–131.
- 200 Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, Montanari L, Mammoliti D, Ramoni V, *et al.* The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:632.e1–6.
- 201 Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V. Sex-specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy. *Eur J Pediatr* 2006; 165:757–761.
- 202 Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 1999; 103:599–602.
- 203 Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW V, Malini S, Rehm J. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2011; 118:1411–1421.
- 204 Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:340.e1–12.
- 205 Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, *et al.* The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 2006; 118:1149–1156.
- 206 Shah PS, Shah V. Influence of the maternal birth status on offspring: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88:1307–1318.
- 207 Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:801–807.
- 208 Monari F, Facchinetti F. Management of subsequent pregnancy after antepartum stillbirth. A review. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2010; 23:1073–1084.
- 209 Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:28.e1–8.
- 210 McCowan LME, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EHY, Kenny LC, *et al.* Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010; 117:1599–1607.

- 211 Clapp JF 3rd, Kim H, Burciu B, Schmidt S, Petry K, Lopez B. Continuing regular exercise during pregnancy: effect of exercise volume on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:142–147.
- 212 Ananth C V, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol* 2007; 110:128–133.
- 213 Ananth C V, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2001; 98:299–306.
- 214 Wolf EJ, Mallozzi A, Rodis JF, Egan JF, Vintzileos AM, Campbell WA. Placenta previa is not an independent risk factor for a small for gestational age infant. *Obstet Gynecol* 1991; 77:707–709.
- 215 Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Cromi A, Dürig P. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:215–219.
- 216 Sepulveda W, Leible S, Ulloa A, Ivankovic M, Schnapp C. Clinical significance of first trimester umbilical cord cysts. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 1999; 18:95–99.
- 217 Liu CC, Pretorius DH, Scioscia AL, Hull AD. Sonographic prenatal diagnosis of marginal placental cord insertion: clinical importance. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med* 2002; 21:627–632.
- 218 Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Perinatal diagnostic evaluation of velamentous umbilical cord insertion: clinical, Doppler, and ultrasonic findings. *Obstet Gynecol* 1996; 87:112–117.
- 219 Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, *et al.* Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19:87–104.
- 220 Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen A-K, Rasmussen S, Andersen AN, *et al.* Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013; 99:1637–1643.
- 221 Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, *et al.* Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:745–750.
- 222 Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:15–19.
- 223 Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; 96:950–955.
- 224 Khalil MI, Sagr ER, Elrifaei RM, Abdelbasit OB, Halouly TAL. Outcomes of an isolated single umbilical artery in singleton pregnancy: a large study from the Middle East and Gulf region. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 171:277–280.
- 225 Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Echogenic bowel on second-trimester ultrasonography: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1341–1348.

Appendikser:

Appendiks 1: Tidligere medlemmer, COI for forfattere og reviewere

Arbejdsgruppens medlemmer 2004-2005

Carsten Henriques, Carsten Nickelsen, Gitte Esberg, Karen Wøjdemann, Kirsten Søgaard, Lene Unmack Larsen, Milica Zdravkovic, Olav Bjørn Petersen (tovholder), Tine D Clausen, Torben Larsen.

Arbejdsgruppens medlemmer 2006-2007

Anni Engberg, Anja Pinborg, Anni Holmskov, Carsten Henriques, Carsten Nickelsen, Eva Hoseth, Gitte Esberg, Hanne Brix Westergaard, Hanne Mohapeloa, Helle Zingenberg, Jannie DalbySalvig, Karen Wøjdemann, Kirsten Søgaard, Lene Sperling, Lillian Skibsted, Marianne Christiansen, Olav Bjørn Petersen (tovholder), Tine D Clausen, Torben Larsen.

Arbejdsgruppens medlemmer 2014

Anne Cathrine Gjerris, Anja Pinborg, Anne-Cathrine Shalmi, Anne Rahbek Zizzo, Charlotte Ekelund, Christentze Schmiegelow, Eva Hoseth, Hanne Brix Westergaard (tovholder), Ida Kirkegaard, Julie Hartnack Tharin, Karen Wøjdemann, Nina Groos Petersen, Puk Sandager, Helle Zingenberg (tovholder).

COI

- Christentze Schmiegelow: Ph.d. Referencekurve over fostervægt i Tanzania og konsekvensen af malaria på fostervæksten.
- Ida Kirkegaard: Ph.d. PAPP-A og tidlig føtal vækst som prædiktorer for væksthæmning.
- Karen Wøjdeman: Været på 2 dages studiebesøg hos Professor Gardosi / Birmingham, som arbejder med customised birth weight
- Hanne Brix Westergaard: Ph.D. Doppler ultralyd af højrisikogravide, en Medicinsk Teknologivurdering. Medlem af Sandbjerg Styregruppe.
- Nina Gros Pedersen: Ph.d. Tidlig intrauterin væksthæmning og brug af a.umbilicalis og aa uterinae flow. Været på 2 dages studiebesøg hos Professor Gardosi / Birmingham, som arbejder med customised birth weight
- Marianne Sinding: Hansen DN, Odgaard HS, Uldbjerger N, Sinding M, Sørensen A. Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99:503–509
- Anne Sørensen: Hansen DN, Odgaard HS, Uldbjerger N, Sinding M, Sørensen A. Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99:503–509

Appendiks 2: Kodevejledning

- O 36.5. Svangerskab med retarderet foster-vækst (bruges ved SGA)
- O 36.5A Svangerskab med placentainsufficiens (bruges ved IUGR) = påvirkede flow
- O 36.5B Abnormt flow i art umb (BFC 1)
- O 36.5C Abnormt flow i art umb (BFC 2)
- O 36.5D Abnormt flow i art umb (BFC 3)
- O 41.0. Oligohydramnion

Relevante ydelseskoder

UXUD86DC	Vægtskanning, fostervand
UXUD86BE	Ekspertskanning
UXUD88A	Flow i a. umbilicalis
UXUC88C	Flow i a. cerebri media
UXUD88F	Flow i a. uterinae
UXUD88B	Flow i v. umbilicalis
UXUD88D	Flow i ductus venosus

Koder til tilvækstskanninger:

Normal undersøgelse

Aktionsdiagnose

- (A) **DZ368U** Prænatal ultralydsundersøgelse med normalt undersøgelsesresultat

Procedurekode

- (P) **UXUD86DC** Vægtskanning

- (P) **UXUD88A** Flowmåling i a. umbilicalis

Og (hvis udført)

- (P) **UXUD88C** Flowmåling i a. cerebri media

Indikation i Astraia (kan bl.a.være)

- (I/B) **DZ358A** Svangrekontrol ved graviditet efter tidligere intrauterin væksthæmning (IUGR)

- (I/B) **DZ037** Observation pga. mistanke om medfødt og perinatal sygdom

Påvist SGA med normalt flow

Aktionsdiagnose

- (A) **DO365** Svangerskab med retarderet fostervækst

Procedurekode

- (P) **UXUD86DC** Vægtskanning

- (P) **UXUD88A** Flowmåling i a. Umbilicalis

Og (hvis udført)

- (P) **UXUD88C** Flowmåling i a. cerebri media

Indikation i Astraia (kan bl.a.være)

- (I/B) **DZ358A** Svangrekontrol ved graviditet efter tidligere intrauterin væksthæmning (IUGR)

- (I/B) **DZ037** Observation pga. mistanke om medfødt og perinatal sygdom

Påvist IUGR (fetal growth retardation): SGA med abnormt flow i a. umbilicalis og/eller andre kar

Aktionsdiagnose

- (A) **DO365A** Svangerskab med placentainsufficiens

- (A) **DO365B** Svangerskab med abnormt flow (>2SD), grad I i a. umbilicalis

- (A) **DO365C** Svangerskab med abnormt flow (>3SD), grad II i a. umbilicalis

- (A) **DO365D** Svangerskab med abnormt flow, grad III i a. umbilicalis

Appendiks 3: Baggrundslitteratur risikofaktorer for IUGR

(Ikke revideret 2024)

Maternelle sygdomme

Kronisk nyresygdom:

Kronisk nyresygdom er stærkt associeret til SGA. Et retrospektivt studie inkluderede 169 gravide med nyresygdom, hvoraf størstedelen havde diabetisk nefropati, nefrotisk syndrom, kronisk nyreinsufficiens af ukendt årsag og kronisk glomerulonefritis. Man fandt en 5 gange øget risiko for SGA ved maternel nyresygdom (OR = 5.3, 95% CI 2.8-10.0) [190]

Hypertension:

Et Canadisk studie fra 2004 undersøgte risikoen for SGA ved hypertension i perioden 1988-2000 (135.466)gravide, hvoraf 7,7 % havde mild graviditetsinduceret hypertension, 1,3 % svær graviditetsinduceret hypertension, 0,6% kronisk hypertension og 0,4% havde kronisk hypertension med forværring under graviditet) De fandt en øget risiko for SGA ved graviditetsinduceret hypertension (uden proteinuri (RR 1.5, 95% CI 1.4–1.6) med proteinuri (RR 3.2, 95% CI 2.8–3.6)), samt kronisk hypertension (RR 2.5, 95% CI 2.2–3.0) [191] . I et studie af Chauhan et al fandt man SGA hos 13-27% af gravide med kronisk hypertension (i alt 260 undersøgt på 3 centre) [192].

Diabetes og anden vaskulær sygdom:

Howarth C et al fandt at gravide med type 1 diabetes kompliceret med vaskulær sygdom (retinopati, nefropati, hypertension) har en øget risiko for SGA (fødselsvægt <10 percentilen) (OR 6.0; CI 1.54 –23.33). Desuden fandt de en nedsat risiko for makrosomi (OR 0.46; CI 0.224–0.928). OR er med med brede confidence intervaller på baggrund af få inkluderede (138 gravide) [193]

Antifosfolipid syndrom:

Maternel Anticardiolipin antistof er associeret med SGA (fødselsvægt < 10 percentilen) (RR 6.22, 95% CI 2.43-16.0) [194].

Hjertesygdom:

Kompleks hjertesygdom og især cyanotisk hjertesygdom synes at være associeret til en højere risiko for IUGR. Et review fra 2007 angiver en risiko for IUGR (<10 percentilen) ved cyanotisk hjertesygdom på 67%. Andre undergrupper som transposition af de store kar (TGA), Ebstein, Eisenmanger og pulmonalatresi med ventrikel-septum defekt (PAVSD) havde en øget risiko for IUGR på 10-20%. Desværre er der ikke opgivet OR for risikoen 55 .

Thyredealidelse:

Der henvises til [DSOG guideline Thyroideaguideline](#). Her er beskrevet: Hypothyroidisme: Øget risiko for præterm fødsel og dermed lav fødselsvægt, men formentlig ikke øget risiko for SGA. Hyperthyroidisme: Øget risiko for SGA ved ubehandlet/dårligt reguleret sygdom [195]

Kronisk tarmsygdom:

Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme influerer normalt ikke på fostertilvæksten [196], men ved akut opblussen, eller såfremt der er foretaget tarmresektion kan dette resultere i mangelsygdomme, og deraf følgende vækstretdering. Gravide med cøliaki er undersøgt af Ogborn et al, som fandt en hyppighed af IUGR på 16-19%[197]

Rheumatiske sygdomme:

Der er fundet øget risiko for IUGR ved flere bindevævssygdomme, herunder systemisk lupus erythematosus (SLE), hvor flere forfattere angiver hyppighed af IUGR hos gravide med aktiv lidelse til fra 23% til 65% [198,199] Et studie har desuden vist en øget risiko for IUGR hos gravide med nydiagnosticeret bindevævssygdom, hvor 30% fik et barn med fødselsvægt under 10 percentilen [200]

Maternal misbrug

Rygning:

Flere studier har vist en øget risiko for SGA ved rygning. Et Tysk studie fandt 1.7 gange øget risiko for SGA ved 1-5 cigaretter dagligt, men risikoen ved mere end 21 cigaretter dagligt var 3.1 til 3.5 gange så stor (højest for pigefostre), sammenlignet med ikke rygere [201] Kramer MS et al undersøgte risikoen for IUGR (fødselsvægt <10 percentilen) hos rygere (>10 cigaretter dagligt) (OR 2.21 (2.03-2.4) [202]

Alkohol:

Ud over en teratogen effekt har flere studier vist at alkohol medfører en øget risiko for SGA. En meta-analyse fra 2011 konkluderede, at risikoen for SGA steg lineært med stigende indtag af alkohol, når forbruget var over 1 genstand pr dag i gennemsnit [203] Ved mindre forbrug er der ikke vist øget risiko for SGA. Først ved indtag over 5 genstande pr dag når OR for SGA op over 2.

Kokain/Amfetamin:

Flere studier har vist en stærkt forøget risiko for SGA ved brug af kokain under graviditeten. De fleste studier finder en OR omkring 3, også når der er korrigeret for confoundere, som f. eks cigaretrygning. En nyere metaanalyse af Gouin K et al fandt: OR 3.23 (2.43-4.3) [204] Et prospectivt studie (IDEAL Study) fandt både øget risiko for SGA og lille hovedomfang ved brug af amfetamin (OR 3.5 for SGA) [205]

Maternel - andet

Maternel SGA:

Et nyere Review af Shah et al viser en sammenhæng mellem maternel SGA og fødsel af SGA barn (fødselsvægt <10 percentilen) (OR 2.64, 95% CI 2.28–3.05) [206]. Resultatet bygger på en metaanalyse af 3 studier med 41.586 inkluderede gravide. SGA hos mor er imidlertid svær at screene for, da mor ofte ikke ved om hun var SGA. Shah et al undersøger ligeledes sammenhængen mellem lav maternel fødselsvægt (LBW < 2500g) og fødsel af SGA barn (OR 1.83, 95% CI 1.43; 324.357 inkluderede). Maternel LBW er nemmere at screene for end maternel SGA, men er også en svagere prædikator for SGA.

Tidligere dødfødsel:

I RCOG guideline 2013 skriver de, at tidligere dødfødsel er forbundet med en OR 6.4 (0.78-52.56) for IUGR i næste graviditet [31]. Desværre findes der ingen reference på dette, idet den reference som er angivet kun omhandler levendefødte. I en Nordisk undersøgelse påvises det, at i 43% af uforklarede tilfælde af dødfødte er IUGR årsagen [207]. Og tidligere SGA er stærkt associeret til SGA i aktuelle graviditet. I et review af Monari beskrives det, at antenatal detektion af IUGR er afgørende for at undgå dødfødsel og at de derfor anbefaler, at patienter med tidligere dødfødsel overvåges [208]

Højt maternelt BMI:

Der er divergerende resultater hvad angår association mellem højt BMI og risikoen for SGA. Et stort kohorte-studie med > 60.000 gravide fandt en beskyttende effekt ved BMI > 29 med en OR på 0.7 [202]. Ved søgning til dette review er den

højeste OR 1.5 (1.3 – 1.7), og det er ved at anvende customized charts [209] Vi konkluderer på denne baggrund, at gravide med højt BMI ikke har behov for yderligere undersøgelser i forhold til IUGR.

Lavt maternelt BMI:

Også her er fundet meget svag association (BMI < 19.8: OR 1.7 (1.6 - 1.9) [202] og vi finder det heller ikke nødvendigt at de undersøges yderligere.

Daglig hård fysisk træning:

McCovan et al fandt i et prospektivt studie øget risiko for SGA ved daglig hård fysisk træning (FV<10 pc) (OR 3.3 1.5-7.2) [210] Et andet randomiseret studie viste at nyfødte, hvis mødre havde dyrket daglig fysisk træning af moderat intensitet i 2. og 3. trimester vejede signifikant mindre og var signifikant tyndere end nyfødte, hvis mødre reducerede træningen efter 20. gestationsuge [211]

Tidligere barn med SGA < 10 pc:

Et stort retrospektivt kohorte-studie med kvinder der havde mindst 2 singleton levendefødte børn (n = 154.810), viser en forøget risiko for SGA i anden graviditet, hvis første graviditet var endt med fødsel af et SGA-barn med en OR på 3.62 (3.46 – 3.78). Til gengæld var risikoen for SGA i anden graviditet kun meget lidt forøget, hvis der havde været præeklamsi (uden SGA) i første graviditet (OR: 1.16 (1.06 – 1.27), således at tidl. præeklamsi (uden SGA) må anses for at være en meget lille risikofaktor for SGA [212]

Placenta og navlesnor:

Placenta prævia vil ofte medføre præterm fødsel og dermed lille fostervægt, men større undersøgelser tyder på, at der kun er en lille eller ingen øget risiko for SGA børn [213,214] Navlesnorscyster som diagnosticeres tidligt i graviditeten kan specielt ved multiple cyster medføre abort, men der kan ikke påvises øget incidens af SGA [215,216] Velamentøs tilhæftning af navlesnoren er undersøgt i flere materialer. Mens Liu ikke finder øget hyppighed af SGA ved marginal cord insertion [217] finder Heinonen en let øget hyppighed af SGA (OR 1,59) ved velamentøs tilhæftning [218]

IVF/ICSI og Oocyt donation:

Risikoen for IUGR ved IVF/ICSI er kun marginalt forhøjet i forhold til naturlige graviditeter (3 metaanalyser viser OR mellem 1.4 -1.6) [219] Ved oocyt donation er der fundet en let forhøjet risiko for IUGR (OR 1.4 (0.8-2.3), men en høj risiko for præeklamsi, som disponerer til IUGR (OR 3.1 (1.9 – 4.9)) [220]

Kraftig blødning ved abortus imminens:

Et studie tyder på en øget risiko for SGA ved svær vaginal blødning/truende abort i 1. trimester (menstruationsstyrke) (OR, 2.6;95% CI, 1.2-5.6) [221]

PAPP-A<0.3 MoM:

Det er veldokumenteret gennem mange store kohorte-studier, at der er en sammenhæng mellem lav Papp-A og SGA. Det største studie har inkluderet 46.000 gravide, og finder en OR på 2,7 for SGA defineret ved 10-percentilen [222]

Præeklamsi:

Præeklamsi er stærkt associeret til SGA og IUGR. En artikel af Ødegard et al viser, at risikoen for SGA er øget både ved tidlig og sent opstået præeklamsi 85 . I den tidlige gruppe fandt man 53% SGA (<2SD for GA) mod 7.3% i den sene gruppe. Den samlede risiko for SGA i hele gruppen var 4 gange højere end kontrol gruppen. Ved let præeklamsi kunne man ikke finde en øget risiko for SGA [223]

SUA (Single Umbilical Artery)

Der er efterhånden flere større studier, der har undersøgt sammenhængen mellem SUA og adverse outcome, heriblandt IUGR. Et af de nyeste studier – et stort kohorte-studie med 35.000 gravide herunder 223 cases med SUA – finder en association med en OR på 2.1 [224]. Der henvises til [DFMS guideline om SUA](#)

A.uterina flow:

Der henvises til afsnittet om a.uterina flow i denne guideline og i [DFMS a.uterina guideline](#)

Små biometrier:

Der henvises til [DFMS guideline om små biometrier](#)

Flere studier har vist en signifikant sammenhæng mellem lille AC og/ eller HO ved 2. trimester-scanningen, og SGA, men det har ikke været muligt at finde et estimat (OR) for denne ved det cut-off på 3-percentilen, som er valgt i Guideline om små biometrier.

Echogenic bowel:

I et stort retrospektivt kohortestudie (64.048), undersøgte man risikoen for adverse pregnancy outcome, hvis der var fundet echogenic bowel (0,4%) i forbindelse med 2.trimester-scanningen. Risikoen for SGA var fordoblet (OR 2,1), også når man undersøgte echogenic bowel som eneste UL-markør. Herudover fandtes en stor risiko for intrauterin fosterdød (OR 9,6), og formentlig vil også en del af disse være SGA[225]

Appendiks 4: Søgeprofiler

Evidensgradering: Oxford.

MCA/CPR reproducerbarhed

Søgedato 20-03-2022, 313 hits. 5 udvalgt og inkluderet.

Search: (("ultrasonography, doppler, transcranial"[MeSH Terms] OR "pulsatility index*" [Text Word] OR "ultrasonography, prenatal"[MeSH Terms:noexp] OR sonograph*[tw] OR "middle cerebral artery/diagnostic imaging"[MeSH Terms] OR "umbilical arteries/diagnostic imaging"[MeSH Terms] OR "flow"[Text Word] OR "flows"[Text Word] OR "ultrason*" [Text Word]) AND ("Fetus"[MeSH Terms] OR "fetus*" [Text Word] OR "fetal"[Text Word] OR "prenatal*" [Text Word] OR "intrauterin*" [Text Word]) AND ("Middle Cerebral Artery"[MeSH Terms] OR "middle cerebral arter*" [Text Word] OR "MCA" [Text Word] OR "cerebro placental ratio*" [Text Word] OR "umbilical arter*" [Text Word] OR "Umbilical Arteries"[MeSH Terms] OR "CPR" [Text Word] OR "cerebroplacental ratio*" [Text Word]) AND ("Reproducibility of Results"[MeSH Terms] OR "reproduc*" [Text Word] OR "reliab*" [Text Word] OR "valid*" [Text Word] OR "accura*" [Text Word] OR "repeat*" [Text Word] OR ("Observer Variation"[MeSH Terms] OR ("Observer"[All Fields] AND "variation"[All Fields]) OR "Observer Variation"[All Fields] OR ("Interobserver"[All Fields] AND "variabilities"[All Fields]) OR "interobserver variabilities"[All Fields]) OR "Observer Variation"[MeSH Terms] OR "observer variat*" [Text Word] OR "interobserver variation*" [Text Word] OR "interobserver variab*" [Text Word] OR "intraobserver variab*" [Text Word] OR "intra observer variat*" [Text Word])) AND (2014:2023[pdat]) Sort by: Publication Date

PICO: ER MCA/CPR før uge 32 associeret til dårligt udkomme?

PubMed – 1957 citations

1. "Pregnant Women"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Fetus"[Mesh] OR pregnan*[tiab] OR fetus*[tiab] OR fetal[tiab] OR foetal[tiab] OR foetus*[tiab] OR perinatal[tiab]
2. ("Middle Cerebral Artery"[Mesh] OR MCA[tiab] OR (cerebral[tiab] AND (artery[tiab] OR arteries[tiab] OR blood flow[tiab]))) AND ("Ultrasonography, Doppler"[MeSH] OR "Ultrasonography, Prenatal"[MeSH] OR "Prenatal Diagnosis"[MeSH] OR "blood flow velocity"[MeSH] OR doppler[tiab] OR ultrasonograph*[tiab] OR ultrasound[tiab] OR sonograph*[tiab] OR imaging[tiab] OR echograph*[tiab])
3. Cerebroplacental[tiab] OR cerebro placental[tiab] OR cerebroumbilical[tiab] OR cerebro umbilical[tiab]
4. brain sparing[tiab] OR brainsparing[tiab] OR (cerebral[tiab] AND redistribution[tiab]) OR "blood flow redistribution"[tiab]
5. "Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh]
6. (#1 AND (#2 OR #3 OR #4)) NOT #5

Søgning: 7/8-2023: Vi fandt i alt 1969 artikler. AS/MS screenede abstracts og herunder blev følgende artikler ekskluderet primært: før år 2010, UL efter uge 32, vedr. tvillinger, misdannelser og dyreforsøg. Tilbage n=98 samt 17 ved kædesøgning. Ved relevans eller tvivl om relevans blev artiklen læst igennem i fuld tekst. I alt 17 artikler var relevante for udarbejdelsen af denne guideline og blev evidensvurderet med Oxford.

Appendiks 5: Evidenstabeller

Forløsningsindikation før uge 32:

Forløsningsindikation før uge 32								
Forfatter/kilde	År	Undersøgelses-type/design	Undersøgel-sens kvalitet jf. Oxford	Gestationsalder	Intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer/konklusion
GRIT[1]	2004	Randomiseret studie	1b	26-36	Forløse straks (efter lungemodning) eller vente til man ikke længere var i tvivl.	588 (548 gravide) med AC <5 th centile, UA måling og usikkerhed om forløsnings-tidspunkt	Mortalitet:OR 1.1, 95% CI 0.61-1.8	Bedre at vente til man ikke længere er usikker.
TRUFFLE [2]	2015	Randomiseret studie	1b	26-32	forløsning ved 1) CTG med nedsat variabilitet, 2) forløsning ved ductus venosus PI ≥ 95th centile eller 3) ved fraværende eller negativ A-tak i ductus venosus	503 gravide. AC<10 th centile og UA PI>95 th centile		Det synes rimeligt at afvente forløsning til der forekommer abnorme venøse flows eller CTG med sikker nedsat variabilitet.
Ganzevoort [3]	2017	Post-hoc analyse af TRUFFLE	?	26-32	Som TRUFFLE	317 med forløsning før uge 32	Non-signifikant flere overlevende uden alvorlige neurologisk skade i DV grupper vs CTG gruppe (83% vs 77%, p=0.21)	Samme konklusion som TRUFFLE
Stampalija[4]	2017	Sekundær analyse af TRUFFLE	?	26-32 (TRUFFLE)	MCA/CPR ved inklusion og 1 uge før forløsning	374	Signifikant ændring i MCA og CPR, men dette ikke ass. til dårligt outcome. MCA ved inklusion er ass. til dårligt udkomme neonatalt og CPR/MCA ved inklusion er ass. til dårligt udkomme i 2 årsalderen. FV og GA vigtigste prediktorer.	Konklusion: I en monitoreringsprotokol baseret på DV og CTG ved tidlig IUGR, bidrager MCA/CPR kun lidt til prædiktation af dårligt udkomme. FV og GA er vigtigst. Selvom studiet ikke er designet til at undersøge MCA som forløsningsindikator, synes resultaterne at tale imod MCA som forløsningsindikator.
Ganzevoort[5]	2020	Kohorte analyse af Truffle og Gritt	?	26-32	Se GRIT[1] og TRUFFLE[2]	26-32: GRIT (238), TRUFFLE (503). Begge grupper randomiseret jf [1] og [2]	Gestational age at delivery and birth weight were similar in both studies. <i>Fetal death rate</i> was similar between the GRIT and TRUFFLE groups, but <i>neonatal and late death</i> were more frequent in GRIT (18% vs 6%; $P < 0.01$). The rate of <i>survival without impairment</i> at 2 years was highest in pregnancies monitored using cCTG and DV Doppler (84% (95% CI, 80–89%)) ($P < 0.01$ for trend).	This analysis supports the hypothesis that the optimal method for fetal monitoring in pregnancies complicated by early-onset FGR is a combination of cCTG and DV Doppler assessment.
Caradue[6]	2018	Syst. Review med metaanalyse	1b	<34	IUGR med UA AREDV og/eller DV AREDV	31 studier, 5909 Doppler målinger, 336 fosterdød	OR for intrauterin fosterdød på 3.59 (2.3-5.6), 7.27(4.6-11.4) og 11.6(6.3-19.7) for IUGR med hhv. UA AEDV, UA REDV og DV AREDV	Høj risiko for intrauterin fosterdød ved UA AREDV, som overskrider neonatale mortalitet fra uge 30 (REDV) og 32 (AEDV)

- 1 A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110:27–32.
- 2 Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2015; 385:2162–2172.
- 3 Ganzevoort W, Mensing Van Charante N, Thilaganathan B, Prefumo F, Arabin B, Bilardo CM, et al. How to monitor pregnancies complicated by fetal growth restriction and delivery before 32 weeks: post-hoc analysis of TRUFFLE study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:769–777.
- 4 Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:521.e1-521.e13.
- 5 Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, Thilaganathan B, Arabin B, Prefumo F, et al. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55:68–74.
- 6 Caradue J, Martinez-Portilla RJ, Basuki TR, Kiserud T, Figueras F. Risk of fetal death in growth-restricted fetuses with umbilical and/or ductus venosus absent or reversed end-diastolic velocities before 34 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:S774-S782.e21.

MCA/CPR før GA 32

MCA/CPR prædiktation af dårligt udkomme før uge 32 (tabellen er ikke udtømmende for evidensen for MCA/cpr, men indeholder udvalgte vigtige artikler)								
Forfatter/kilde	År	Undersøgelses-type/design	kvalitet jf. Oxford	Gestationsalder	Cutoff MCA/ CPR (rask/syg)	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Bakalis[1]	2015	Prospektivt studie, screening universiel	1b	30-34	CPR under 1	30780 Outcome: stillbirth, FMI sectio, pH ≤ 7.0/ pH ≤ 7.1, 5-min Apgar score < 7, indlæggelse neo og intensive	DR 5-11% FPR5%	Dårlig performance CPR 30-34
winchester[2]	2022	Retrospektivt studie	2b	20-28	Cpr <5th centile	2326 Outcome: composite af preterm fødsel, SGA, neonatal intensive care Secondary outcomes:FMI kop eller sectio og hypertensive disorders of pregnancy	AUC for CPR and UCR for prediction of the primary outcome was 0.6 for both (95% CI 0.57-0.61 and 0.57-0.62, respectively, both p < .05).	Lav cpr ass til øget risiko både ved SGA og AGA fostre, men ringe AUC 0.6
Stampalia[3]	2017	Sekundær analyse af randomiserede data (TRUFFLE)	1b?	26-32 (TRUFFLE)	MCA/CPR ved inklusion og 1 uge før forløsning	374 Outcome: Primær: Intakt overlevelse 2år. Neonatal outcome was defined as survival until first discharge home without severe neonatal morbidity	Signifikant ændring i MCA og CPR, men dette ikke ass. til dårligt outcome. MCA ved inklusion er ass. til dårligt udkomme neonatalt og CPR/MCA ved inklusion er ass. til dårligt udkomme i 2 årsalderen. FV og GA vigtigste prediktorer.	In a monitoring protocol based on ductus venosus and cardiocography in early fetal growth restriction, the impact of middle cerebral artery Doppler and its ratios on outcome is modest and less marked than birthweight and delivery gestation.
Morales[4]	2023	Retrospektivt studie	2b	Over eller under uge 34	CPR og DV PI	72 <34 94 >34 Outcome: composite patologisk CTG intrapartum pH requiring cesarean delivery, 5' Apgar score <7, neonatal pH <7.10 and admission to neonatal intensive	The predictive accuracy of CPR prior to 34 weeks persisted when the gestational age at delivery was included in the model (AUC 0.91, 95% CI: 0.81-1.00, AIC 46.3, p < 0.0001, versus AUC 0.86, 95% CI: 0.72-1, AIC 56.1, p < 0.0001), and therefore was not determined by prematurity.	Conclusions: CPR predicts adverse perinatal outcome better than DV PI, regardless of gestational age.
Hernandez og romeo[5]	2018	Prospektivt studie	1b	20-24	CPR < 5th	2986 Outcome: Tidlig SGA (<34) Sen SGA (>34) SGA ved fødsel (FV<10th)	LR+ på 8.2 (95% [CI] 5.7-12.0) for tidlig SGA, LR+ på 1.6 (95% CI 1.1-1.2) for sen SGA, LR+ på 1.9 (95% CI 1.4-2.6) for SGA til fødslen	Lav CPR uge 20-24 øger risiko for senere lav vægt
leavitt[6]	2021	Prospektivt studie	1b	26-34	UA PI > 95 th CPR<1.08	199 med EFW < 20 th centile Outcome:FV < 10 th centile, sekundær outcome: lav pH, Apgar Neo, RDS, lav BBS.	UA AUC for SGA 0.54, 95% CI 0.50-0.58; og 0.51, 95% CI 0.48-0.53 for lav CPR. UA AUC for sekundær outcome: 0.60, 95% CI 0.51-0.68 og 0.54, 95% CI 0.47-0.84 for lav CPR.	The CPR did not improve our ability to predict neonatal SGA or other short-term adverse outcomes.
volgraff[7]	2021	Metaanalyse baseret på prospektivt indsamlede individuelle patientdata (PROSPEO database)	??	3 GA grupper: Fødsel: >37 34-37 <34	Prædiktiv værdi af UA og CPR alene og sammen	18731, heraf 836<34 uge Outcome: Komposit af perinatal død, akut sectio FMI, neonatal indlæggelse	UA AUC 0.775 (95% CI 0.709-0.828) CPR AUC of 0.778 (95% CI 0.715-0.831). Addition af CPR til UA PI model øgede ikke AUC signifikant (0.003 points ,0.778, 95% CI 0.714-0.831). Samme resultat i alder 3 GA grupper	CPR added no predictive value for adverse perinatal outcome beyond UA PI, when assessing singleton pregnancies, irrespective of gestational age or fetal size
Flood PORTO[8]	2014	Prospektivt kohorte studie	1b	33 (IQR 28-35)	CPR < 1	881 IUGR (EFW<10 th) Outcome: Komposit af IVH, perivent.leukomalac, hypoxisk encephalopato nec, sepsis , død,	CPR <1 før 34: sens. 84%, spec. 89%, OR 11.8 (5.6-23.4)	CONCLUSION: Irrespective of the CPR calculation used, brain sparing is significantly associated with an adverse perinatal outcome in IUGR. This adds further weight to integrating CPR evaluation into the clinical assessment of IUGR pregnancies. T
Sirico[9]	2018	Retrospektivt cross sectional studie	2b	fra GA 30	CPR 3515: 3016 low risk (rutine scanning) 499 high risk (scanning pga risikofaktor inkl. IUGR)	3 grupper: SGA< 10 th AGA 10-90 th LFA>90 th centile Outcome: patologisk CTG, lav Apgar,Lav NS pH, Grønt fostervand.	DR for CPR-og efw-justeret aCPR var lav (fra 6.7% - 28.6% for SGA, 12.1% - 22.2% for AGA og 0% to 33.3% for LGA, (FPR 10%)	CPR har lav prædiktiv værdi ift. dårligt perinatalt udkomme
Towney[10]	2016	Retrospektivt. Cross sectional studie	2b	30-34 (CPR måling)	CPR < 1	1224, Intenderet vaginal fødsel Outcome: FMI sectio	CPR < 1: 33.3% vs 9% med CPR < 1 fik sectio grundet FMI (OR 6.92 (95% CI 2.04-25.75), p<0.001). DR 18.9%.	This study suggests that a CPR ≤1 is associated with a greater risk of emergency cesarean delivery for fetal compromise and a number of other adverse perinatal outcomes. The association was strongest in

								low birth weight babies. DR dog lav.
Volgraf 2018[11]	2018	Syst.review og metaanalyse				47748 Outcome:	CPR outperformed UA Doppler in the prediction of composite adverse outcome (as defined in the included studies) (P < 0.001) and emergency delivery for fetal distress (P = 0.003), but was comparable to UA Doppler for the other outcomes. MCA Doppler performed significantly worse than did UA Doppler in the prediction of low Apgar score (P = 0.017) and emergency delivery for fetal distress (P = 0.034). CPR outperformed MCA Doppler in the prediction of composite adverse outcome (P < 0.001) and emergency delivery for fetal distress (P = 0.013).	OBS høj risk of bias I 120/128 studier. Calculating the CPR with MCA Doppler can add value to UA Doppler assessment in the prediction of adverse perinatal outcome in women with a singleton pregnancy. However, it is unclear to which subgroup of pregnant women this applies OBS: senere publication ift mulig bias af disse resultater. Senere I 2021 kommer ny metaanalyse med modsat konklusion (ref 7)
Conde-Agudelo[12]	2018	metaanalyse af Kohorte eller cross-sec studier på CPR	2a	Early (<32 or 34) or late	CPR <1.08, <5 th	4301 FGR(efw<10 th eller <10th + abnorme UA) Outcome: perinatal død, komposit: FMI sectio, 5min-ppgar<7, neo intensive, brain lesion, SGA<10 th , 5 th , 3 rd , -2SD), dårlig neuroudvikling	Early: DR 64, spec 85, LR+4.2, LR- 0.4 Late: DR 56, spec 76, LR+ 2.3, LR-0.6	Konklusion: CPR mulig prædikator, men randomiserede studier må afgøre om brugen af cpr kan reducere perinatal død og øvrige dårlige udkomme.

- 1 Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC, Nicolaidis KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:409-420.
- 2 Winchester M-L, McCarther N, Cancino D, Fitzgerald S, Parrish M. Second trimester cerebroplacental ratio versus umbilicocerebral ratio for the prediction of adverse perinatal outcomes. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2022; 35:7929-7935.
- 3 Stampalija T, Arabin B, Wolf H, Bilardo CM, Lees C. Is middle cerebral artery Doppler related to neonatal and 2-year infant outcome in early fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:521.e1-521.e13.
- 4 Morales-Roselló J, Bhat R, Eltaweel N, Khalil A. Comparison of ductus venosus Doppler and cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome in high-risk pregnancies before and after 34 weeks. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023; 102:891-904.
- 5 Hernandez-Andrade E, Maymon E, Erez O, Saker H, Luewan S, Garcia M, et al. A Low Cerebroplacental Ratio at 20-24 Weeks of Gestation Can Predict Reduced Fetal Size Later in Pregnancy or at Birth. *Fetal Diagn Ther* 2018; 44:112-123.
- 6 Leavitt K, Odibo L, Nwabuobi C, Tuuli MG, Odibo A. The value of introducing cerebroplacental ratio (CPR) versus umbilical artery (UA) Doppler alone for the prediction of neonatal small for gestational age (SGA) and short-term adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34:1565-1569.
- 7 Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, van Osch IR, Heymans MW, Ganzevoort W, Schoonmade LJ, Bax CJ, et al. Cerebroplacental ratio in predicting adverse perinatal outcome: a meta-analysis of individual participant data. *BJOG* 2021; 128:226-235.
- 8 Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211:288.e1-5.
- 9 Sirico A, Diemert A, Glosemeyer P, Hecher K. Prediction of adverse perinatal outcome by cerebroplacental ratio adjusted for estimated fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:381-386.
- 10 Twomey S, Flatley C, Kumar S. The association between a low cerebro-umbilical ratio at 30-34 weeks gestation, increased intrapartum operative intervention and adverse perinatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 203:89-93.
- 11 Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51. doi:10.1002/uog.18809
- 12 Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52:430-441.

Appendiks 6: Risikovurdering for IUGR

Risikovurdering for IUGR/FGR Label: _____

SGA/IUGR Risikovurdering	Lægetid ifbm NF-skanning	19 aU-PI	26	29	32	35	Vurdering evt PP med
Risikoscore 0							41 ⁺⁰
Risikoscore 1		X					40 ⁺⁰
Risikoscore 2		X			X		38 ⁺⁰
Risikoscore 3	X	X		X		X	38 ⁺⁰
Risikoscore ≥4	X	X	X	X	X	X	37 ⁺⁰

Risikofaktorer

Anamnese		Po nt	Amb			Po nt	Amb
Fødselsvægt i seneste graviditet				Medicinsk sygdom			
>-15%	0			Ingen	0		
-15% til -21%	1			Inflam, tarm rolig	1	12 ⁺⁰	
-22% til -33%	2	12 ⁺⁰		DM & Thyreoidea	1	Snart	
< -33%	3	12 ⁺⁰		Svær (f.eks. nyresygdom)	2	Snart	
Hypertension (prægravid)				Livsstil, og andre faktorer			
Ingen	0			Ingen livsstils- eller andre fakt.	0		
Ja, uden aktuel medicinsk beh	1			BMI ≥35, ELLER BMI <18,5	1		
Ja, aktuel medicinsk behandling	2	12 ⁺⁰		Alder ≥40	1		
Tidligere præeklamsi i seneste graviditet				Rygning >10 cigaretter dgl			
Ingen	0			Misbrug	2	snart	
Let præeklamsi	1						
Svær præeklamsi eller HELLP	3	12 ⁺⁰					
Trombofili				Andet (specificer og score)			
Ingen, FVL heterozygot	0			a.			
Svær: APLS, homozygot FVL; kombination	3	Snart		b.			
Samlet "visitationscore"		Score		Dato:		Initialer:	
PAPP-A ved 1. Trimester skanning							
PAPP-A ≥0,3 MoM		0		PAPP-A mellem 0,1 og 0,2 MoM		2	
PAPP-A mellem 0,2 og 0,3 MoM		1		PAPP-A <0,1 MoM		3	19
Samlet score "visitation" + PAPP-A		Score		Dato:		Initialer:	
2. Trimester skanning							
HC ₁₉ eller AC ₁₉ :				Arteria uterina flow:			
>+1,7 SD	-1			<0 SD	-1		
-1,7 til +1,7 SD	0			0 til 1,7 SD	0		
-1,7 til -2,0 SD	1			1,7 til 2 SD	1		
<-2 SD	2	+ FM		2 til 3 SD	2		
Andet				>3 SD	3	+ FM	
SUA	1						
Samlet score "visitation" + PAPP-A + 2. trimester		Score		Dato:		Initialer:	
Hvis score ≥ 1 gives dato til vurdering i svangreamb mhp evt pp-med				Dato:			

– venligst udlånt af Føtalmedicinsk afd. Skejby

