
Mindre liv

Forfattere

2019 (revision)

Birgitte Baldur-Felskov, Benedikt Bau, Sarah Berg, Julie Buchholt Hebnes, Louise Kelstrup, Ida Kirkegaard, Nina Gros Pedersen, Kasper Pihl (tovholder), Katrine Vasehus Schou, Sara Sponholtz, Ulla Bonde Van Zwol

2006

Kirsten Riis Andreasen, Signe Frahm Bjørn, Lene Unmack Larsen, Olav Bjørn Petersen (tovholder), Inger Stornes, Lars Vejerslev, Hanne Brix Westergaard

Korrespondance

Kasper Pihl

E-mail: Kasper_Pihl@dadlnet.dk

Status

Første udkast: 20/12/2018

Diskuteret på Sandbjerg: 17/01/2019

Korrigeret udkast: 28/02/2019

Endelig guideline: 28/02/2019

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	3
1.1 Definition af mindre liv.....	3
1.2 Afgrænsning af emnet	3
1.3 Kodning	3
1.4 Forkortelser.....	3
2. ResUME af kliniske rekommandationer	4
3. Liv i graviditeten	5
3.1 Hvordan registrerer den gravide fosterbevægelser ?.....	5
3.2 Fosterets søvnmønster	6
3.3 Fosterbevægelsernes karakter ift. gestationsalderen	6
3.4 Føtal stimulation	6
4. Mindre liv i graviditeten.....	7
4.1 Forekomst.....	7
4.2 Årsager til mindre liv	7
4.2.1 Føtale årsager	7
4.2.2 Maternelle årsager	8
5. Registrering af fosterbevægelser	9
5.1 Skal den gravide tælle fosterbevægelser rutinemæssigt ?	10
6. Undersøgelser ved mindre liv.....	12
6.1 Anamnese og risikovurdering.....	12
6.2 CTG.....	13
6.3 Ultralydsundersøgelse	13
6.4 Cerebroplacentare ratio (CPR)	14
6.5 Biofysisk profil	14
7. Håndtering af mindre liv.....	15
7.1 Indikation for partus provocatus.....	16
7.2 Gentagne henvendelse med mindre liv eller vedvarende mindre liv	16
7.3 Flowchart for håndtering af mindre liv.....	18
8. English summary.....	19
9. Referencer.....	20

1. Indledning

Fosterbevægelser kan overordnet ses som et udtryk for fostrets neurologiske udvikling og aktivitet¹⁻³. Desuden betragtes fosterbevægelser som et udtryk for fostrets vitalitet og generelle velbefindende⁴. En reduktion i fosterbevægelserne kan være et faresignal og flere studier har vist en stærk association mellem mindre liv og intrauterin fosterdød, IUGR og placentainsufficiens⁵. I 30% af tilfældene med intrauterin fosterdød beskrives mindre liv 1-2 uger forinden⁶. Den gravides opmærksomhed og henvendelse ved mindre liv kan således potentelt reducere forekomsten af intrauterin fosterdød. Der foreligger dog begrænset evidens på dette område – navnlig omkring den kliniske håndtering.

1.1 Definition af mindre liv

Der er ikke nogen entydig definition af begrebet 'mindre liv'. Typisk forstår man ved 'mindre liv', at den gravide subjektivt mærker væsentligt færre fosterbevægelser i forhold til hvad hun plejer.

1.2 Afgrænsning af emnet

Denne guideline tager udgangspunkt i singleton gravide som henvender sig med mindre liv. Evidens og rekommendationer er graderet i forhold til Oxford Centre for Evidence-based Medicine.

1.3 Kodning

DZ358J 'Graviditet med mindre liv end normalt'

Registreres altid som bi-diagnose og anvendes når 'mindre liv' er indikation for en procedure eller intervention. Der findes ingen diagnose for gentagne henvendelser med mindre liv.

1.4 Forkortelser

AFI	Amniotic fluid indeks
CPR	Cerebroplacentare ratio
CTG	Cardiotocografi
DVP	Deepest vertical pocket
EFW	Estimated fetal weight
FM	Fetal movement
FMC	Fetal movement chart
GA	Gestationsalder
IUGR	Intrauterine growth restriction
PSV-MCA	Peak systolic velocity – a. cerebri media
SGA	Small-for-gestational age
UL	Ultralyd

2. Resume af kliniske rekommandationer

Kliniske rekommandationer	
Alle gravide bør informeres og vejledes omkring at reagere på mindre liv.	C
Rutinemæssig tælling af fosterbevægelser anbefales ikke.	B
Kvindens subjektive oplevelse af "mindre liv" tilslidesætter enhver anden form for objektiv registrering af mindre liv.	✓
Er kvinden i tvivl om hun mærker mindre liv opfordres hun til at ligge på ryggen og fokusere på bevægelser og metoden 'count-to-ten' kan anvendes (alarm limit < 10 fosterbevægelser på 2 timer).	C
Ved mindre liv fra GA 24-26 bør den gravide henvises til obstetrisk vurdering indenfor timer.	✓
Alle gravide der henvender sig med mindre liv tilbydes CTG hurtigst muligt. Doptone kan anvendes som alternativ ved vanskelig CTG registrering pga. lav gestationsalder.	B
Alle gravide der henvender sig med mindre liv skal have foretaget en risikovurdering for IUGR og en klinisk undersøgelse (inkl. BT, urinstix og klinisk fosterskøn).	B
Alle gravide der henvender sig med mindre liv skal tilbydes misdannelsesskanning (type 2), hvis dette ikke tidligere er foretaget.	B
Overvej ultralydsundersøgelse (amnionmængde, EFW, flow i a. umbilicalis, a. cerebri media, CPR, PSV) hos gravide, der vedvarende ikke mærker liv eller har gentagne henvendelser med mindre liv indenfor 3 uger.	B
Ved klinisk mistanke om føtal anæmi suppleres med måling af PSV-MCA.	B
Det anbefales ikke at lave en biofysisk profil ved henvendelse for mindre liv.	B
Gravide der indenfor 3 uger henvender sig gentagne gange med mindre liv eller som vedvarende mærker mindre liv tilbydes opfølgende kontrol efter individuel vurdering ved bagvagt.	✓
Partus provocatus kan tilbydes ved GA $\geq 39+0$, hvis den gravide indenfor 3 uger har henvendt sig gentagne gange med mindre liv eller vedvarende mærker mindre liv.	✓
Partus provocatus på indikationen mindre liv kan foregå under indlæggelse mhp. CTG registrering ved veer. Under fødslen registreres kontinuert med CTG.	✓

3. Liv i graviditeten

Resume af evidens	
Det gennemsnitlige tidspunkt for at en kvinde første gang mærker liv i graviditeten er ved 17.-20. uge, men der er variationer fra kvinde til kvinde.	2b
Kvindens registrering af fosterbevægelser er generelt meget subjektiv og korrelerer i varierende grad (16-90%) med bevægelser set ved UL.	2b
I 3. trimester ses inaktivitetsperioder på op til 75 minutter.	2b
Kvinden mærker typisk færre bevægelser hen mod slutningen af graviditeten. Der er dog ikke evidens for, at fosteret bevæger sig mindre. Det er formentlig kvindens opfattelse af bevægelserne som ændrer sig.	2b

Fosteret begynder at bevæge sig fra omkring 7.-8. uge^{3,7}. Et sundt foster bevæger sig 4-100 gange i timen⁷. Fosterets bevægelser mærkes oftest første gang mellem 16.-20. graviditetsuge, og tidligere hos kvinder med multiparitet⁷.

Et studie viser, at det gennemsnitlige tidspunkt for at kvinder første gang mærker bevægelser er 17. graviditetsuge. Studiet delte kvinderne op i percentil grupper, hvor kvinderne inden for 25 percentilen mærkede bevægelser i 16. gestationsuge, 50 percentilen i 17. gestationsuge og 75 percentilen i 19. gestationsuge. Kvinder med højere uddannelse, lavere BMI, højere alder, med posteriort beliggende placenta og som kom til de anbefalede kontroller mærkede bevægelser før de andre. Der var ingen forskel mellem grupperne ift. køn af fostret og indtag af kaffe, the samt rygning⁷. Et andet studie med interview af 156 kvinder viste, at det gennemsnitlige tidspunkt for at mærke liv første gang var ved 20. graviditetsuge².

3.1 Hvordan registrerer den gravide fosterbevægelser ?

På ultralyd ses i andet og tredje trimester bevægelser i overkrop (i form af bøjning, spjæt, hikke, respiration og rotation), ekstremiteter (i form af strækende, hånd til ansigt, åbning og lukning af hænder) og ansigt/hoved (i form af hovedrotation, sutning, gab og tunge protusion). Moderen mærker bevægelser i 82% af tilfælde hvis både overkrop og ekstremiteter bevæges og i 56%, hvis kun ekstremiteterne bevæges³. Langvarige bevægelser mærkes tydeligere end korterevarende. I et studie fandt man, at bevægelser som varer mere end 3 sekunder mærkes hos 83,9%, 1-3 sekunder hos 65% og < 1 sekund hos 51%³.

Det er uafklaret, om det er fra strukturer på bugvæggen, fra livmoderen eller peritoneum, at kvinden registrerer fostrets bevægelser⁸. Kvindens registrering af fostrets bevægelser er generelt meget subjektiv og korrelerer i varierende grad med bevægelser set på UL mellem 16-90%⁹.

Kvinderne mærker typisk tiltagende bevægelser i løbet af dagen og mest om aftenen og om natten². Dette skyldes formentlig kvinders øgede opmærksomhed på fostrets bevægelser om aftenen og tidlig morgen, når hun ligger i sengen, og der ikke er andre forstyrrelser.

3.2 Fosterets søvnmønster

Man har generelt begrænset forståelse for fostrets søvnmønster. Da fostret vanligvis ikke bevæger sig under søvn, har det selvfølgelig betydning for tolkningen af kvindens registrering af fosterbevægelser. Typisk sover det normale foster 20-40 minutter ad gangen og sjældent over 90 minutter^{8,10}. I 3. trimester er inaktivitetsperioder på op til 75 minutter ikke unormalt¹¹. Det har været diskuteret om dette mønster kan være årsagen til, at kvinder hen mod slutningen af graviditeten mærker færre bevægelser.

3.3 Fosterbevægelsernes karakter ift. gestationsalderen

Fostrets bevægelser beskrives subjektivt af kvinderne i starten som "lette", "bobler" og "sommerfugle", og i midten af graviditeten som "større" og "skarpere". I slutningen af graviditeten beskrives bevægelserne som "glatte" og "rullende"². Der er ikke evidens for, at fosterets bevægelser bliver færre i antal, som graviditeten skrider frem eller forud for begyndelsen af fødslen¹². I en normal graviditet er frekvensen af fosterbevægelser konstant gennem 3. trimester¹³. Sandsynligvis er det blot bevægelsernes ændrede karakter samt moderens opfattelse af bevægelserne, der ændres. I et studie mærkede kvinderne i 32.-41. graviditetsuge færre bevægelser men med øget styrke². Denne subjektive opfattelse lader sig underbygge af et studie, hvor man lod 705 lav-risiko gravide registrere tiden det tog at registrere 10 fosterbevægelser på et vilkårligt tidspunkt, hvor fostret var aktivt ved en modifieret 'count-to-ten' metode, der ligeledes var positionsuafhængig. Man fandt da, at 98% (690/705) af kvinderne gav tilfredsstillende svar. 90% af disse registrerede 10 bevægelser inden for 25 minutter mellem GA 22-36 og indenfor 35 minutter mellem GA 37-40¹⁴.

3.4 Føtal stimulation

Gravide rådes ofte til at forsøge at "vække" fostret ved en variation af metoder - f.eks. med indtag af kolde væsker eller fødevarer. Der foreligger dog ikke undersøgelser, der klart kan støtte disse råd. Der er ikke vist sammenhæng mellem glukoseindtag og subjektiv registrering af fosterbevægelser hos gravide med mindre liv¹⁵. Tiltag som vibroakustisk stimulation og ekstern manipulation af fostret er også foreslået. Man har f.eks. vist, at vibroakustisk stimulation kan reducere antallet af non-reactive CTG'er, øge den subjektive opfattelse af fosterbevægelser, samt øge UL-verificerede fosterbevægelser hos normalt gravide¹⁶. Der er ikke vist sammenhæng mellem ekstern manipulation og ændring i fosterbevægelser i et Cochrane review¹⁷.

4. Mindre liv i graviditeten

Resume af evidens	
Omkring 6% af gravide henvender sig med mindre liv i 3. trimester.	2b
Mindre liv er associeret med IUGR og intrauterin fosterdød. Denne association øges ved gentagne henvendelser med mindre liv.	2b – 3b
Ved føtale misdannelser ses øget forekomst af mindre liv.	2b

4.1 Forekomst

Oplevelsen af mindre liv er et hyppigt fænomen og opleves af mere end 40% af gravide en eller flere gange i løbet af graviditeten¹⁸. Hyppigst er der tale om kortvarige perioder, der skyldes normale søvnperioder, der i 3. trimester ikke sjældent kan vare op til 75 minutter¹⁹. Et sted mellem 4-15% af de gravide vil henvende sig til en fødeafdeling eller til deres egen læge grundet bekymring om mindre liv i 3. trimester^{12,20}. I et stort randomiseret multicenter studie af Grant et al. var forekomsten af mindre liv 6,5-8,5%²¹. I et stort prospektivt cohorte studie fra Norge med 65.550 kvinder var prævalensen af mindre liv omkring 6%¹². Denne norske cohorte er formentlig bedst sammenlignelig med en dansk population.

4.2 Årsager til mindre liv

En lang række faktorer er associeret med begrebet ”mindre liv”, som har udgangspunkt enten i kvinden, fosteret eller placenta. Ydermere har psykosociale faktorer også indflydelse på kvindens subjektive oplevelse og/eller bekymring over mindre liv. I skemaet nedenfor er i vilkårlig rækkefølge angivet årsager til mindre liv opdelt i føtale og maternelle forhold.

Føtale årsager	Maternelle årsager
<ul style="list-style-type: none">• Intrauterin fosterdød• IUGR• Oligohydramnios• Placenta på forvæggen• Placentaløsning• Hypoxæmi (akut/kronisk)• Fetal anæmi• Hydrops foetalis• Misdannelser• Søvnrytme hos foster	<ul style="list-style-type: none">• Medicin<ul style="list-style-type: none">• Opioider• Anxiolytika• Steroidhormon• Alkoholforbrug• Manglende opmærksomhed pga. stress

Kilder²²⁻²⁴

4.2.1 Føtale årsager

Placentainsufficiens er en væsentlig årsag blandt de føtale forhold og kan komme til udtryk som både oligohydramnios og/eller IUGR. Det er velbeskrevet, at svær IUGR er associeret med nedsat forsteraktivitet og ændret bevægemønster^{25,26}. Dette tilskrives den ændrede distribution af det føtale blodvolumen med henblik på at sikre forsyning af mere sensitive organer (hjerne, hjerte, binyre) på bekostning af andre væv (bl.a. tværstribet muskulatur).

Flere studier har vist, at mindre liv øger risikoen for et barn med SGA²⁷⁻²⁹. I et nyligt stort retrospektivt kohorte studie med 21.944 gravide kvinder undersøgte man sammenhængen mellem mindre liv fra GA 36+0 i forhold til forekomsten af SGA. Forekomsten af mindre liv i kohorten var 5,6% (1.234 kvinder), hvoraf 205 kvinder (17%) havde mere end 1 henvendelse med mindre liv. Forekomsten af SGA (<10 percentilen) var 7,3% i gruppen uden mindre liv, 9,8% (96/983) i gruppen med en enkelt henvendelse med mindre liv og 44,2% (88/199) i gruppen med flere henvendelser²⁷. I et andet stort case kohorte studie med 4.500 cases med mindre liv og 1527 kontroller fandt man signifikant øget forekomst af SGA (<10 percentilen) i gruppen med mindre liv (380/4500, 8,4%) i forhold til kontrol-gruppen (80/1527, 5,2%). Der var dog ingen signifikant forskel i forekomsten af SGA ved stratificering af gruppen med mindre liv i første og gentagne henvendelser³⁰.

Intrauterin fosterdød er ofte forudgået af en maternel oplevelse af mindre liv, og 30-55% af kvinder, hvis graviditet ender med intrauterin fosterdød, har rapporteret mindre liv i ugen op til^{20,31-33}. Henvendelse grundet mindre liv er associeret med øget risiko for intrauterin fosterdød (OR 2,37-14,1)^{28,34,35}. Forekomsten af intrauterin fosterdød i Danmark har ligget nogenlunde stabil omkring 0,40% i perioden 2008-2017 svarende til ca. 200-250 dødfødsler årligt³⁶. Dette er på linje med forekomsten i Norge på 0,35% (2016) og Sverige 0,36% (2010)^{37,38}.

I et mindre prospektivt studie med 1156 gravide blev sammenhængen mellem mindre liv og føtale misdannelser undersøgt. I gruppen af kvinder som havde et foster med føtale misdannelser var forekomsten af mindre liv (16 ud af 58, 28%) signifikant øget i forhold til gruppen uden misdannelser (39 ud af 1098, 4%)³⁹. Generelt er det få misdannelser der er karakteriseret ved signifikant mindre fosteraktivitet fravært akinesi syndrom⁴⁰.

4.2.2 Maternelle årsager

Sederende farmaka som barbiturater og benzodiazepiner, samt alkohol og morfika passerer placenta, og kan via den CNS-deprimerende effekt nedsætte fosteraktiviteten^{41,42}. Endvidere vil den sederende effekt også have indflydelse på kvindens perceptionsevne. Corticosteroider som betamethason kan medføre en forbigående nedsættelse af både krops- og respirationsbevægelser hos fosteret⁴³⁻⁴⁵.

I et historisk follow-up studie ønskede man at evaluere faktorer med indflydelse på kvindens oplevelse af mindre liv. Der blev lavet follow-up af 399 kvinder, der alle rettede henvendelse med mindre liv, som blev sammenlignet med 4493 kvinder uden henvendelse for mindre liv. De 2 grupper blev sammenlignet for en lang række variable: alder, paritet, BMI, gestationsalder, placentas beliggenhed, GA ved fødslen, fødselsvægt og apgar score. Ved multivariat analyse trådte 2 variable frem som signifikante: nulliparitet (OR=2,28, p=0,001) og placenta på forvæggen (OR=1,44, p= 0,034). Overraskende var oligohydramnios negativt associeret (OR = 0.45; 95% CI 0.23-0.86)⁴⁶. Dette konfirmerer fund fra et ældre studie fra 1991 som inkluderer 182 kvinder med nedsatte fosterbevægelser som sammenlignes med kontroller⁸. Her findes association med placenta på forvæg, hvor der opleves mindsket liv 2,1 gang så hyppigt. Endvidere gav maternal overvægt øget hyppighed af mindre liv: 1,8 gang øget ved kropsvægt>80 kg og 2,6 gang øget ved kropsvægt>90 kg. I dette studie blev der ikke fundet association til paritet.

Association mellem maternel kropsvægt ogændret opfattelse af fosterliv findes ikke i et nyt systematisk review, men hos de kvinder som rettede henvendelse med mindre liv var det en forværrende prognostisk faktor for føltalt udkomme at være overvægtig⁴⁷.

5. Registrering af fosterbevægelser

Resume af evidens	
Der findes flere metoder til registrering af fosterbevægelser og forskellige definitioner af <i>alarm limits</i> . Der er ingen international konsensus om, hvilken metode man skal anvende.	1b – 2b
Kvantitativ registrering af fosterbevægelser er ikke vist at være bedre end kvindens subjektive fornemmelse af mindre liv i forhold til detektering af truende intrauterin fosterdød.	1b – 2b
De fleste kvinder med en normal graviditet mærker 10 fosterbevægelser indenfor 2 timer når fosteret er aktivt.	2b

Kliniske rekommandationer	
Alle gravide bør informeres og vejledes omkring at reagere på mindre liv.	C
Rutinemæssig tælling af fosterbevægelser anbefales ikke.	B
Kvindens subjektive oplevelse af "mindre liv" tilslidesætter enhver anden form for objektiv registrering af mindre liv.	✓
Er kvinden i tvivl om hun mærker mindre liv opfordres hun til at ligge på ryggen og fokusere på bevægelser og metoden 'count-to-ten' kan anvendes (alarm limit < 10 fosterbevægelser på 2 timer).	C

Der er beskrevet forskellige metoder til registrering af fosterbevægelser⁴⁸. Den mest anvendte metode er den gravides egen registrering af fosterbevægelser enten 1.) kvantitativt i form af antal bevægelser i en given tidsperiode eller 2.) kvalitativt i form af den subjektive fornemmelse af mindre liv – dvs. mindre liv end vanligt.

Der er foreslået flere forskellige definitioner på mindre liv ud fra den kvantitative registrering af fosterbevægelser, hvor man definerer en nedre normal grænse (alarm limit) – se nedenstående skema. Der er dog ikke international konsensus om en fælles definition af mindre liv/alarm limit.

Studie	Definition af mindre liv
Pearson et al. (1976) ⁴⁹	< 10 FM / 12 timer
Neldam et al. (1980) ⁵⁰	< 3 FM / time
Moore et al. (1989) ⁵¹	< 10 FM / 2 timer
Grant et al. (1989) ²¹	< 10 FM / 10 timer i 2 dage; Ingen FM en hel dag
O’Leary et al. (1981) ⁵²	0-5 FM / 30 minutter
Kuwata et al. (2008) ¹⁴	10 FM / 25 minutter (GA<37); 10 FM / 35 minutter (GA≥37)

Pearson et al.⁴⁹ analyserede den kliniske værdi af 12 timers daglig registrering af fosterbevægelser blandt uselekterede gravide. Medianen for fosterbevægelser i uge 32 var 90 fosterbevægelser / 12 timer, og faldt til 50 fosterbevægelser / 12 timer ved termin. 2-5% oplevede < 10 fosterbevægelser på 12 timer, hvilket blev defineret som cut-off for mindre liv. Flere studier har taget udgangspunkt i 'count-to-ten' metoden, hvor tidsrummet for 10 fosterbevægelser registreres. I et studie af Moore et al.⁵¹ kunne 99,5 % af de gravide kvinde mærke 10 fosterbevægelser idenfor 90 minutter og den gennemsnitlige tid for registrering af 10 bevægelser var 20,9 minutter (standardafvigelse 18,1). I et japansk studie registrerede 690 lav-risiko gravide fosterbevægelser dagligt fra uge 22 og frem til fødslen med 'count-to-ten' metoden når fosteret var aktivt. Man fandt, at 90 percentilen var 25 til 35 minutter før og efter uger 37, respektivt¹⁴.

Det er også muligt at registrere fosterbevægelser med ultralyd. Korrelationen mellem kvindens opfattelse af fosterbevægelser og ultrasonisk verificerede bevægelser varierer mellem 16-90%. Ydermere er det ved hjælp af sonografisk Doppler registrering med Doptone eller CTG muligt at registrere fosterbevægelser som lyd eller artefakter på CTG kurven. Der er imidlertid ikke fundet studier, der særligt har beskrevet disse metoder til registrering af fosterbevægelser.

5.1 Skal den gravide tælle fosterbevægelser rutinemæssigt ?

Flere studier har undersøgt effekten af rutinemæssig tælling af fosterbevægelser i forhold til intrauterin fosterdød.

Ældre cohorte studier har overvejende vist en reduktion af forekomsten af intrauterin fosterdød ved registrering af fosterbevægelser. Moore et al.⁵¹ kunne vise et fald fra 8,7/1000 til 3,6/1000 ved indførelse af 'count-to-ten' metoden med alarm limit '10 fosterbevægelser / 2 timer' (RR 0,42; 0,2-0,8 95%CI). Westgate et al.⁵³ viste en reduktion i forekomsten af intrauterin fosterdød fra 10,8/1000 til 8,2/1000 (RR 0,76; 0,6-1,1 95% CI) også ved anvendelsen af 'count-to-ten' metoden.

Det største cohorte studie er et norsk studie fra 2009 af Tveit et al.¹². Her sammenholdes en cohorte før (n=19.407), og en cohorte efter (n=46.143) indførelsen af en intervention bestående af 1) skriftlig information til de gravide, om hvornår de skal henvende sig med mindre liv (subjektive fornemmelse af mindre liv eller <10 fosterbevægelser / 2 timer) og 2) guidelines for håndtering af mindre liv, som følger: Klinisk undersøgelse, CTG, ultralyd mhp. anatomi, estimeret fostervægt, bevægelser og bestemmelse af fostervandsmængde. Der fandtes en signifikant reduktion i det primære outcome, intrauterin fosterdød efter indførelse af interventionen (3,0/1000 vs. 2,0/1000; OR 0,67; 0,48 – 0,93 95% CI).

Der foreligger et ældre randomiseret studie med 2250 kvinder, som blev randomiseret til registrering af fosterbevægelser (alarm limit < 3 bevægelser / time) eller ingen information omkring registrering⁵⁰. Der var otte tilfælde af intrauterin fosterdød i kontrolgruppen, men ingen tilfælde i interventionsgruppen.

Et vigtig studie i denne sammenhæng er Grant et al.'s multicenter studie, hvor 68.654 kvinder blev randomiseret ved GA 28-32 til registrering af fosterbevægelser (alarm limit < 10 FM / 10 timer i 2 dage eller ingen FM en hel dag) eller standard svangreomsorg²¹. Andelen af tilfælde med intrauterin fosterdød (ikke misdannede) var ens i de 2 grupper (99 og 100 tilfælde). Man kunne således ikke vise et signifikant fald i den perinatale mortalitet. Studiet er efterfølgende blevet kritiseret på flere punkter. Cluster randomiseringen blev foretaget indenfor samme hospital, dvs. man skulle inkludere og vurdere de to metoder indenfor samme afdeling. Mere end 10% af kontrolgruppen fik udleveret FMC-skema på indikation "risikogravide", og > 10% af interventionsgruppen fik aldrig udleveret FMC-skemaet. I interventionsgruppen foretog kun 60% daglig FMC og kun 50% henvendte sig som anbefalet ved mindre

liv. I interventionsgruppen var der 6 tilfælde med intrauterin fosterdød selv om kvinden forinden havde henvendt sig med mindre liv og fosteret var fundet i live. Den kliniske håndtering ved mindre liv kan således til dels forklare den manglende effekt.

Et nyligt randomiseret multicenter studie (AFFIRM trial) med 409.175 kvinder er netop publiceret i 2018⁵⁴. I interventionsgruppen skulle kvinderne henvende sig, hvis de subjektivt oplevede mindre liv. Man fandt ingen signifikant forskel i intrauterin fosterdød som var det primære outcome (se afsnit 7 for mere detaljeret beskrivelse af studiet). Forekomsten af SGA var dog signifikant mindre i interventionsgruppen (1,5%) i forhold til kontrolgruppen (2,0%) (justeret OR 0,86; 95% CI 0,78-0,95).

I et mindre randomiseret norsk studie blev 1076 kvinder randomiseret til registrering af fosterbevægelser (alarm limit <10FM/2 timer eller subjektive fornemmelse af mindre liv) eller almindelig svangreomsorg⁵⁵. I interventionsgruppen blev SGA erkendt før fødslen hos 87,0% (20/23) versus 60,0% (12/20) (RR 1,5; 95% CI 1,0-2,1). Apgar score 4 efter 1 minut var desuden signifikant lavere i interventionsgruppen (RR 0,2; 95% CI 0,04-0,7).

Der er således ikke evidens for, at rutinemæssig registrering af fosterbevægelser (kvantitativt eller kvalitativt) kan reducere forekomsten af intrauterin fosterdød. Desuden er der ikke evidens for, at kvantitativ registrering, med eksempelvis 'count-to-ten' metoden, er bedre end kvindens subjektive fornemmelse af mindre liv i forhold til at detektere truende intrauterin fosterdød^{4,56,57}.

Alle gravide bør informeres og vejledes omkring at reagere på mindre liv i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorg⁵⁸. Studier viser, at patienter med en ikke-vestlig baggrund er sværere at informere⁵⁹.

6. Undersøgelser ved mindre liv

Resume af evidens	
Omkring 3% af lav-risiko gravide der henvender sig med mindre liv har CTG forandringer på baggrund af bl.a. IUGR, tegn på hypoxi eller oligohydramnios.	2b
Anvendelse af flow i a. umbilicalis nedsætter den perinatale mortalitet, samt obstetriske indgreb i høj-risiko graviditeter. Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser der undersøger effekten af Doppler flow i a. umbilicalis ved mindre liv.	1a
Nedsat cerebroplacental ratio i normalvægtige fostre er associeret med øget risiko for væksthæmning.	2b
Rutinemæssig flowundersøgelse eller biofysisk profil i forbindelse med mindre liv er ikke vist at ændre på udkomme.	2b

Kliniske rekommendationer	
Ved mindre liv fra GA 24-26 bør den gravide henvises til obstetrisk vurdering indenfor timer.	✓
Alle gravide der henvender sig med mindre liv skal have foretaget en anamnestisk risikovurdering for IUGR og en klinisk undersøgelse (inkl. BT, urinstix og klinisk fosterskøn).	B
Alle gravide der henvender sig med mindre liv skal tilbydes misdannelsesskanning (type 2), hvis dette ikke tidligere er foretaget.	B
Ved klinisk mistanke om føtal anæmi suppleres med måling af PSV-MCA.	B
Det anbefales ikke at lave en biofysisk profil ved henvendelser for mindre liv.	B

Den kliniske undersøgelse ved 'mindre liv' har til formål at detektere akutte og kroniske tilstande associeret med mindre liv. Det første mål med undersøgelsen er at udelukke intrauterin fosterdød. Herefter udelukke, at fosteret er akut truet. Endeligt identificeres gravide med øget risiko for komplikationer samtidig med at unødige interventioner undgås.

6.1 Anamnese og risikovurdering

Ved henvendelse med mindre liv spørges ind til varigheden af mindre liv, graden af mindre liv (ingen eller færre fosterbevægelser), tidligere episoder af mindre liv, erkendt føtal misdannelse og IUGR⁶⁰. Desuden foretages en risikovurdering i forhold til IUGR / placentainsufficiens idet dette øger risikoen for intrauterin fosterdød. Mulige risikofaktorer fremgår af nedenstående skema.

Ved enhver henvendelse med mindre liv bør den objektive undersøgelse indeholde måling af BT og undersøgelse af urin for proteinuri mhp. identificering af præeklampsi. Desuden bør der foretages et klinisk fosterskøn.

Risikofaktorer for placentainsufficiens og IUGR

- Tidlige intrauterin fosterdød, IUGR, præeklampsie
- Essentiel hypertension
- Præeklampsie
- Rygning
- Abnormt BMI (BMI > 35; BMI < 18)
- Misbrug
- Gastric-by-pass operation
- Single umbilical arterie (SUA)
- Medicinske sygdomme (bl.a. diabetes og nyresygdom)

6.2 CTG

Der henvises til CTG Sandbjerg guideline mhp. tolkning af CTG.

Fosterets hjerte accelererer med 92-97% af alle større bevægelser som den gravide kan mærke⁶¹. Flere studier har konkluderet, at der er høj risiko for kompromitteret tilstand hos fosteret, hvis der ved CTG registrering ikke er accelerationer i en 80 minutters periode⁶²⁻⁶⁴. Tyve minutters normal CTG med accelerationer samtidig med at der markeres for liv er således indikativ for et raskt barn med et velfungerende autonomt nervesystem.

Vi har ikke fundet undersøgelser, der belyser hvorvidt normal CTG alene er en tilstrækkelig undersøgelse uden opfølgning hos den gravide der henvender sig med mindre liv. I et norsk studie omhandlende 3014 gravide der henvendte sig med mindre liv, blev der kørt CTG ved 97,5% af henvendelserne. Der blev i 3,2 % af tilfældene fundet CTG forandringer på baggrund af bl.a. IUGR, tegn på hypoxi, oligohydramnios eller en anomalii⁶⁵.

Observationelle studier fra høj-risiko populationer viser anderledes høje forekomster ved henvendelser for mindre liv. Her ses det i et mindre studie, at hvis der gøres non-stress CTG i kombination med UL, at 21% har patologiske fund, som giver anledning til handling, og at 4,4% indlægges mhp. umiddelbar forløsning⁶⁶.

6.3 Ultralydsundersøgelse

Ultralydsundersøgelse ved mindre liv er primært rettet mod identificering af fostre med SGA/IUGR på baggrund af placentainsufficiens.

Der findes ingen randomiserede kontrollerede undersøgelser, der undersøger effekten af Doppler flow i a. umbilicalis for gravide der henvender sig med mindre liv. Et større Cochrane review publiceret i 2013 bestående af 18 studier og mere end 10.000 gravide konkluderer, at anvendelsen af Doppler flow i a. umbilicalis i høj-risiko graviditeter reducerer risikoen for perinatal død (RR 0.71, 95% CI 0.52-0.98) og resulterer i færre igangsættelser (RR 0.89, 95% CI 0.80-0.99) og sectioer (RR 0.90, 95% CI 0.84-0.97)⁶⁷. Korszun et al. viste i et prospektivt studie fra 2002 at for 888 lav-risiko gravide, der henvendte sig med mindre liv var der 135 (15%) der fødte indenfor to dage efter henvendelsen og af disse havde syv et abnormt flow i a. umbilicalis (5,2%). De resterende 753 fødte mere end to dage efter henvendelsen, og havde abnormt flow a. umbilicalis i fem tilfælde (0,7%)⁶⁸.

I et stort norsk prospektivt cohorte studie fra 2009 med 3014 gravide med mindre liv, fandt man ved normal CTG og normal UL (amnionmængde og EFW) ingen yderligere effekt af supplering med Doppler

flow i a. umbilicalis blandt 1500 kvinder⁶⁵. Der var i alt 3 cases (0,2%) der havde abnormt flow i a. umbilicalis, hvor af to betragtes som falsk-positive (havde normalt outcome). Den sidste case havde svær væksthæmning, som tilskrives insufficient bestemmelse af EFW ved den primære UL-undersøgelse.

Føtal anæmi kan være årsag til mindre liv – navnligt på baggrund af føtomaternel blødning^{69,70}. Ved klinisk mistanke om føtal anæmi suppleres Doppler flow måling med PSV-MCA. Der henvises i øvrigt til DSOG's guideline om 'Føtal anæmi' i forhold til videre udredning og behandling.

6.4 Cerebroplacentare ratio (CPR)

Den cerebroplacentale ratio (CPR) defineres ved ratioen mellem doppler pulsatility index (PI) i a. cerebri media og a. umbilicalis. CPR er en markør for føtal redistribution af den cerebrale blodgennemstrømning⁷¹.

Nedsat cerebroplacentar ratio ved IUGR er i en nylig meta-analyse vist associeret med bl.a. lav APGAR score, asfyksi, øget risiko for sectio og øget perinatal mortalitet.⁷² Den cerebroplacentare ratio er i flere studier vist associeret med dårligt outcome selv i graviditeter uden SGA. I et retrospektivt cohorte studie med 7.944 gravide blev der foretaget gennemskanning ved uge 20 og undersøgelse med tilvækst og flow omkring uge 35. I både gruppen med SGA og AGA var nedsat cerebroplacental ratio associeret med nedsat vækst af abdominalomfanget, samt øget frekvens af sectio og instrumentel forløsning pga. truende asfyksi⁷³. I et andet retrospektivt cohorte studie med 2927 gravide blev sammenhængen mellem CPR målt ved terminen og navlesnors pH værdier undersøgt. Generelt var den cerebroplacentare ratio korreleret med pH værdien i navlesnoren – jo lavere CPR des lavere pH. Det bemærkes, at den gennemsnitlige pH værdi var lavere i gruppen med AGA og nedsat CPR i forhold til gruppen med AGA og normal CPR⁷⁴.

Der henvises i øvrigt til DSOG's guideline om IUGR i forhold til betydningen af CPR⁷⁵.

6.5 Biofysisk profil

Der findes adskillige varianter af biofysiske scoringssystemer, som alle baseres på associationen mellem hypoxi og ændring i CNS styrede præstationer som fosterhjerteaktion, føtale bevægelser og føtal tonus. Associationen mellem hypoxi og CNS styrede præstationer er kendt og påvist både hos dyre- og humane fostre⁷⁶. I de forskellige scoringssystemer indgår kombinationer af flere ultralydsparametre, som mængden af fostervand, antal store fosterbevægelser (fleksion/ekstension af ekstremiteterne), tonus målt ved hastigheden af ekstension/fleksions-bevægelser og CTG⁷⁷⁻⁷⁹.

Der foreligger et Cochrane review fra 2012 omhandlende brug af biofysisk profil ved høj-risiko graviditeter, inklusiv kvinder som henvendte sig med mindre liv⁸⁰. I review'et indgår fem studier med omkring 3000 deltagere. Der fandtes ingen forskel imellem grupperne for antal af børn med perinatal død eller Apgar score < 7 efter 5 minutter. Det konkluderes, at med den foreliggende evidens fra randomiserede kontrollererede forsøg kan det ikke anbefales at anvende en biofysisk profil som test af den føtale tilstand i høj-risiko graviditeter.

Det bør dog noteres, at der foreligger evidens fra observationelle studier, som viser at en biofysik profil ved høj-risiko gravide har god negativ prædiktiv værdi - dvs. føtal død er sjælden hos kvinder med en normal biofysisk profil⁸¹.

7. Håndtering af mindre liv

Resume af evidens	
En specifik plan for håndtering af gravide, der henvender sig med mindre liv kan muligvis mindske risikoen for neonatal mortalitet og morbiditet.	1b - 2b
Gravide, der henvender sig mere end én gang med mindre liv, er i væsentligt øget risiko for IUGR og intrauterin fosterdød, sammenlignet med gravide, der henvender sig med mindre liv første gang.	2b - 3b
Partus provocatus kan foretages efter GA 39+0 uden at øge risikoen for sectio eller instrumentelle forløsninger.	1b

Kliniske rekommendationer	
Alle gravide der henvender sig med mindre liv tilbydes CTG hurtigst muligt. Doptone kan anvendes som alternativ ved vanskelig CTG registrering pga. lav gestationsalder.	B
Overvej ultralydsundersøgelse (amnionmængde, EFW, flow i a. umbilicalis, a. cerebri media, CPR, PSV) hos gravide, der vedvarende ikke mærker liv eller har gentagne henvendelser med mindre liv indenfor 3 uger.	B
Gravide der indenfor 3 uger henvender sig gentagne gange med mindre liv eller som vedvarende mærker mindre liv tilbydes opfølgende kontrol efter individuel vurdering ved bagvagt.	✓
Partus provocatus kan tilbydes ved GA \geq 39+0, hvis den gravide indenfor 3 uger har henvendt sig gentagne gange med mindre liv eller vedvarende mærker mindre liv.	✓
Partus provocatus på indikationen mindre liv kan foregå under indlæggelse mhp. CTG registrering ved veer. Under fødslen registreres kontinuert med CTG.	✓

Håndtering af gravide med mindre liv inkluderer en risikovurdering, klinisk undersøgelse og udvalgte undersøgelser og evt. intervention. Forslag til håndtering er samlet i flowchart afsnit 7.3.

Et enkelt randomiseret studie (AFFIRM trial) har undersøgt en intervention inkluderende en specifik guideline for håndtering af gravide med mindre liv⁵⁴. Dette er et stort cluster randomiseret studie, der inkluderede stepvis 409.175 gravide på 33 hospitaler i UK og Irland. Interventionen var en kombination af øget bevidsthed om mindre liv blandt de gravide (skriftlig information) og klinikere (e-learning program) samt en specifik plan for håndtering af gravide med mindre liv: CTG indenfor 2 timer, UL m.h.p bestemmelse af fostervandsmængde indenfor 12 timer og UL mhp. vægtscanning på næstkomende arbejdsdag. Partus provocatus blev anbefalet ved GA \geq 37+0 ved enten vægstestimat < 10 percentilen, dybeste ø < 2 cm, abnorm CTG eller gentagne henvendelser med mindre liv. Interventionen havde ikke nogen signifikant effekt på det primære outcome, som var intrauterin fosterdød, og der var heller ikke nogen signifikant forskel på perinatal død. Til gengæld fandtes en signifikant øget incidens af partus provocatus, samt sectio i interventionsgruppen. Der konkluderes, at interventionen ikke bør indføres i den aktuelle form.

Herudover er der ikke publiceret randomiserede undersøgelser angående hverken den initiale evaluering af gravide med mindre liv eller håndteringen i resten af graviditeten.

I et norsk observationelt studie fra 2009 af Tveit et al.¹² blev betydningen af implementering af guidelines (herunder klinisk undersøgelse, CTG, ultralyd mhp. anatomi, estimeret fostervægt, bevægelser og bestemmelse af fostervandsmængde) for håndtering af mindre liv undersøgt (se afsnit 5.1 for supplerende beskrivelse af studiet). Det primære outcome (intrauterin fosterdød) blev signifikant reduceret blandt dem med mindre liv efter indførelsen af interventionen 4,2% versus 2,4%; OR 0,51; 95% CI 0,32-0,81). Blandt de sekundære outcomes var færre igangsættelser som direkte følge af henvendelse med mindre liv efter indførelse af interventionen, og et uændret antal akutte sectio'er som direkte følge af henvendelsen, men de havde i studiet ikke tal på samlet antal igangsættelser og sectioer.

Evidensen for håndtering af gravide med mindre liv er således sparsom, og som følge heraf varierer håndteringen meget, både internationalt og nationalt og helt ned på personniveau. Dog har flere lande og selskaber gennem de senere år publiceret guidelines for håndteringen mhp. at ensrette denne, på trods af manglende evidens og denne guideline lægger sig således meget op ad disse^{82,83}.

Der findes ingen studier til belysning af, hvorvidt videre kontrol eller igangsættelse ændrer den perinatale morbiditet eller mortalitet ved gentagne henvendelser for mindre liv. Der bør derfor laves en individuel vurdering på speciallægeniveau af, hvorvidt der skal tilbydes igangsættelse til gravide med gentagne henvendelser for mindre liv, når der findes normale undersøgelser (amnionmængde, tilvækst, flow og CTG).

7.1 Indikation for partus provocatus

Generelt er overvejelserne vedrørende timing af forløsning en balance mellem risici for mor og barn. For lav-risiko gravide er der fundet en let øget risiko for barnet ved igangsættelse før uge 39+0, og der har ligeledes været overvejelser omkring øget risiko for sectio og instrumentel forløsning ved igangsættelse af fødslen før fuld termin⁸⁴. Der er dog efterhånden ved at være evidens for, at igangsættelse efter uge 38-39 ikke fører til øget risiko for sectio eller instrumentel forløsning, og at man muligvis kan nedsætte risikoen for dårligt perinatalt udkomme. Et nyligt stort randomiseret multicenterstudie (ARRIVE-trial) randomiserede lav-risiko gravide (nullipara) ved GA 38+0 til 38+6, til enten igangsættelse uge 39+0 til 39+4 eller afventende holdning. 3062 gravide blev randomiseret til igangsættelse, og 3044 blev randomiseret til at afvente. Det primære outcome var et sammensat outcome af perinatal død og svære neonatale komplikationer, og der fandtes en tendens til reduktion heri ved igangsættelse (4,3% vs. 5,4%; RR 0,80; 95% CI 0,64 – 1,00). Det vigtigste sekundære outcome var sectio, og her fandt man en signifikant reduktion ved igangsættelse (18,6% vs. 22,2%; RR 0,84; 95% CI 0,76 – 0,93), mens der ikke var signifikant forskel på instrumentel vaginal forløsning (7,3% vs. 8,5%, p = 0,07)⁸⁵.

På baggrund af ovenstående bør tærsklen for induktion af høj-risiko gravide, herunder gravide med mindre liv, efter GA 38-39 være relativ lav.

7.2 Gentagne henvendelse med mindre liv eller vedvarende mindre liv

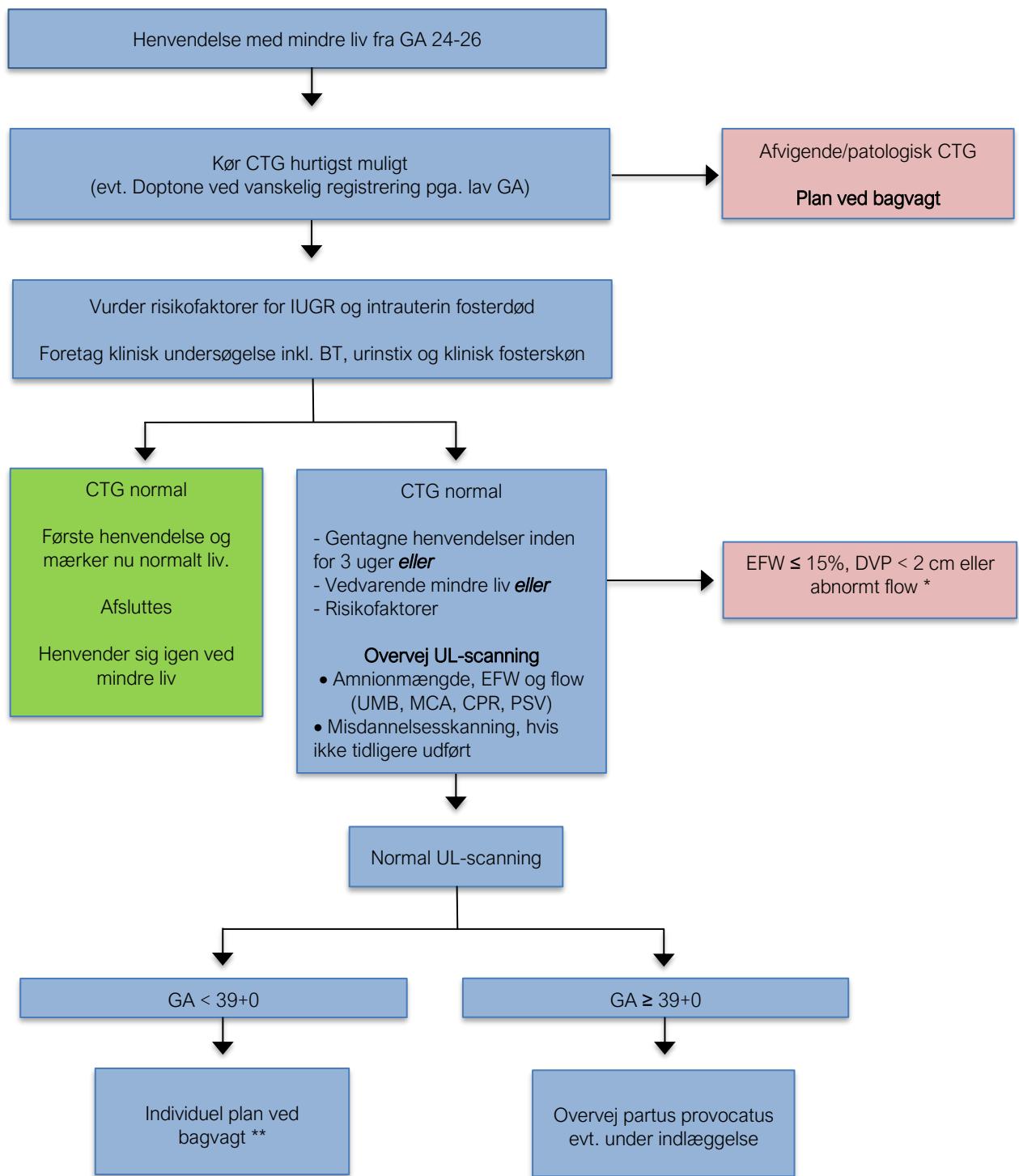
Efter første henvendelse med mindre liv, hvor alle undersøgelser har været normale, vil de fleste gravide efterfølgende mærke normalt med liv. Nogle gravide vil vedvarende mærke mindre liv, og nogle vil henvende sig gentagne gange med mindre liv. Meget få studier har beskæftiget sig specifikt med håndteringen af gravide, der henvender sig gentagne gange med mindre liv eller gravide der vedvarende mærker mindre liv.

Et retrospektivt studie fra 2015 med 1234 gravide, som henvendte sig med mindre liv efter uge 36, undersøgte, hvorvidt der var forskel på udkomme blandt gravide, der henvendte sig én gang med mindre liv sammenlignet med flere gange. De fandt, at 16,6% af de gravide, der henvendte sig med mindre liv, henvendte sig ≥ 2 gange. Prævalensen af SGA blandt gravide med én henvendelse med mindre liv var 9,8%, mens den var 44,2% for gravide, der henvendte sig ≥ 2 gange (OR 7,3; 95% CI 5,1 – 10,4). Endvidere havde gravide med gentagne henvendelser signifikant højere mean PI i a. uterina ved scanning i uge 20, og de havde signifikant lavere Apgar Score ved fødslen²⁷.

Et mindre retrospektivt studie med 203 gravide, der henvendte sig med mindre liv, undersøgte risikofaktorer for dårligt outcome. Gravide med mere end én henvendelse var i øget risiko for dårligt outcome (intrauterin fosterdød, SGA eller præterm fødsel) i forhold til gravide med en henvendelse (OR 1,92; 95% CI 1.21 – 3.02)²⁸. Tidsrummet mellem gentagne henvendelser er ikke berørt i nogle studier.

Der findes ingen studier til belysning af, hvorvidt videre kontrol eller igangsættelse ved gentagne henvendelser for mindre liv ændrer den perinatale morbiditet eller mortalitet. Der bør derfor laves en individuel vurdering på speciallægeniveau af, hvorvidt der skal tilbydes igangsættelse eller planlægges et kontrolprogram med CTG og/eller ultralyd til gravide med gentagne henvendelser med mindre liv.

7.3 Flowchart for håndtering af mindre liv



* Der henvises til DSOG guideline om 'IUGR', 'Oligohydramnios' og 'Føtal anæmi'.

** Forslag til evt. plan for kontrolforløb ved vedvarende mindre liv eller gentagne henvendelse med mindre liv: CTG x 1-2/uge og UL med EFW, DVP og flow x 1 hver 14.dag.

8. English summary

Clinical recommendations	
All pregnant women should be informed and guided to respond to reduced fetal movements.	C
Routine counts of fetal movements are not recommended.	B
The woman's subjective experience of "reduced fetal movements" overrides any other form of objective registration of reduced fetal movements.	✓
If the woman has doubt whether or not she feels reduced fetal movements, she is encouraged to lie on her back and focus on movements. The count-to-ten method can be used (alarm limit <10 fetal movements in 2 hours).	C
If a pregnant woman experience reduced fetal movements from GA 24-26, she should be referred to obstetric assessment within hours.	✓
All pregnant women who are referred with reduced fetal movements should be offered a CTG as soon as possible. Doptone can be used as an alternative in case of difficulties with CTG registration due to low gestational age.	B
All pregnant women who are referred with reduced fetal movements should have performed a risk assessment for IUGR and a clinical examination (including blood pressure, urine sample and clinical weight estimation).	B
All pregnant women who are referred with reduced fetal movements should be offered an anomaly scan (Type 2), if this has not been done previously.	B
Consider ultrasound examination (amnioticfluid, EFW, flow in a. umbilicalis, a. cerebri media, CPR, PSV) in pregnant women, who persistently feel reduced fetal movements or have repeated contacts due to the feeling of reduced fetal movements within 3 weeks.	B
If there is a clinical suspicion of fetal anemia, PSV-MCA measurement should be performed.	B
It is not recommended to make a biophysical profile to estimate the extent of reduced fetal movement.	B
Pregnant women who repeatedly are seen with reduced fetal movements within a 3 week period or persistently feels reduced fetal movements are offered follow-up checks after individual assessment by a senior doctor.	✓
Partus provocatus can be offered at GA $\geq 39 + 0$ if the pregnant woman repeatedly has clinical contacts due to reduced fetal movements within a 3 week period or if the pregnant woman persistently feels reduced fetal movements.	✓
Partus provocatus on the indication: "reduced fetal movements" can take place during hospitalization, so that sufficient CTG registration can be carried out when contractions occur. Continuously CTG is recommended during labour.	✓

9. Referencer

1. Hantoushzadeh, S., Sheikh, M., Shariat, M. & Farahani, Z. Maternal perception of fetal movement type: the effect of gestational age and maternal factors. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **28**, 713–717 (2015).
2. Raynes-Greenow, C. H., Gordon, A., Li, Q. & Hyett, J. A. A cross-sectional study of maternal perception of fetal movements and antenatal advice in a general pregnant population, using a qualitative framework. *BMC Pregnancy Childbirth* **13**, 32 (2013).
3. de Vries, J. I. P. & Fong, B. F. Normal fetal motility: an overview. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **27**, 701–711 (2006).
4. Frøen, J. F. et al. Fetal movement assessment. *Semin. Perinatol.* **32**, 243–246 (2008).
5. Heazell, A. E. P. & Frøen, J. F. Methods of fetal movement counting and the detection of fetal compromise. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* **28**, 147–154 (2008).
6. Heazell, A. E. P. et al. Alterations in maternally perceived fetal movement and their association with late stillbirth: findings from the Midland and North of England stillbirth case-control study. *BMJ Open* **8**, e020031 (2018).
7. Akkaya, H. & Büke, B. A frequently asked question: Is it normal not to feel my baby's movements yet? *J. Chin. Med. Assoc. JCMA* **81**, 742–746 (2018).
8. Tuffnell, D. J., Cartmill, R. S. & Lilford, R. J. Fetal movements; factors affecting their perception. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **39**, 165–167 (1991).
9. Johnson, T. R., Jordan, E. T. & Paine, L. L. Doppler recordings of fetal movement: II. Comparison with maternal perception. *Obstet. Gynecol.* **76**, 42–43 (1990).
10. Patrick, J., Fetherston, W., Vick, H. & Voegelin, R. Human fetal breathing movements and gross fetal body movements at weeks 34 to 35 of gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **130**, 693–699 (1978).
11. Patrick, J., Campbell, K., Carmichael, L., Natale, R. & Richardson, B. Patterns of human fetal breathing during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **56**, 24–30 (1980).
12. Tveit, J. V. H. et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines - a clinical quality improvement. *BMC Pregnancy Childbirth* **9**, 32 (2009).
13. Valentin, L., Löfgren, O., Marsál, K. & Gullberg, B. Subjective recording of fetal movements. I. Limits and acceptability in normal pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **63**, 223–228 (1984).
14. Kuwata, T. et al. Establishing a reference value for the frequency of fetal movements using modified 'count to 10' method. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **34**, 318–323 (2008).
15. Michaan, N. et al. The effect of glucose administration on perceived fetal movements in women with decreased fetal movement, a double-blinded placebo-controlled trial. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **36**, 598–600 (2016).
16. Brezinka, null, Lechner, null, Stephan, null & Pfeiffer, null. Vibroacoustic Stimulation of the Fetus Using a Conventional Mechanical Alarm Clock. *J. Matern.-Fetal Investig. Off. J. Fr. Soc. Ultrasound Med. Biol. AI* **8**, 172–177 (1998).
17. Tan, K. H., Sabapathy, A. & Wei, X. Fetal manipulation for facilitating tests of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst. Rev. CD003396* (2013).
18. Saastad, E., Winje, B. A., Israel, P. & Frøen, J. F. Fetal movement counting--maternal concern and experiences: a multicenter, randomized, controlled trial. *Birth Berkeley Calif* **39**, 10–20 (2012).
19. Patrick, J., Campbell, K., Carmichael, L., Natale, R. & Richardson, B. Patterns of gross fetal body movements over 24-hour observation intervals during the last 10 weeks of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142**, 363–371 (1982).

20. Frøen, J. F. A kick from within--fetal movement counting and the cancelled progress in antenatal care. *J. Perinat. Med.* **32**, 13–24 (2004).
21. Grant, A., Elbourne, D., Valentin, L. & Alexander, S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* **2**, 345–349 (1989).
22. Jakes, A. D., Whybrow, R., Spencer, C. & Chappell, L. C. Reduced fetal movements. *BMJ* **360**, (2018).
23. Unterscheider, J., Horgan, R., O'Donoghue, K. & Greene, R. Reduced fetal movements. *Obstet. Gynaecol.* **11**, 245–251 (2009).
24. Hijazi, Z. R. & East, C. E. Factors affecting maternal perception of fetal movement. *Obstet. Gynecol. Surv.* **64**, 489–497; quiz 499 (2009).
25. van Vliet, M. A., Martin, C. B., Nijhuis, J. G. & Prechtl, H. F. Behavioural states in growth-retarded human fetuses. *Early Hum. Dev.* **12**, 183–197 (1985).
26. Vindla, S., James, D. & Sahota, D. Computerised analysis of unstimulated and stimulated behaviour in fetuses with intrauterine growth restriction. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **83**, 37–45 (1999).
27. Scala, C. et al. Number of episodes of reduced fetal movement at term: association with adverse perinatal outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **213**, 678.e1–6 (2015).
28. O'Sullivan, O., Stephen, G., Martindale, E. & Heazell, A. E. Predicting poor perinatal outcome in women who present with decreased fetal movements. *J. Obstet. Gynaecol.* **29**, 705–710 (2009).
29. Dutton, P. J. et al. Predictors of poor perinatal outcome following maternal perception of reduced fetal movements--a prospective cohort study. *PLoS One* **7**, e39784 (2012).
30. Binder, J., Monaghan, C., Thilaganathan, B., Morales-Roselló, J. & Khalil, A. Reduced fetal movements and cerebroplacental ratio: evidence for worsening fetal hypoxemia. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **51**, 375–380 (2018).
31. Erlandsson, K., Lindgren, H., Davidsson-Bremborg, A. & Rådestad, I. Women's premonitions prior to the death of their baby in utero and how they deal with the feeling that their baby may be unwell. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **91**, 28–33 (2012).
32. Warland, J., O'Brien, L. M., Heazell, A. E. P., Mitchell, E. A. & STARS Consortium. An international internet survey of the experiences of 1,714 mothers with a late stillbirth: the STARS cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* **15**, 172 (2015).
33. Efkaridis, S., Alexopoulos, E., Kean, L., Liu, D. & Fay, T. Case-control study of factors associated with intrauterine fetal deaths. *MedGenMed Medscape Gen. Med.* **6**, 53 (2004).
34. Stacey, T. et al. Maternal perception of fetal activity and late stillbirth risk: findings from the Auckland Stillbirth Study. *Birth Berkeley Calif* **38**, 311–316 (2011).
35. Heazell, A. E. P. et al. Can promoting awareness of fetal movements and focusing interventions reduce fetal mortality? A stepped-wedge cluster randomised trial (AFFIRM). *BMJ Open* **7**, e014813 (2017).
36. Danmarks Statistik. (2018). Available at: <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/befolkning-og-valg/foedsler/foedsler>.
37. Landsforeningen uventet barnedød. (2018). Available at: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18669/2012-4-2.pdf>.
38. Sveriges officiella statistik. (2012). Available at: <https://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18669/2012-4-2.pdf>.
39. Rayburn, W. F. & Barr, M. Activity patterns in malformed fetuses. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **142**, 1045–1048 (1982).
40. Hammond, E. & Donnenfeld, A. E. Fetal akinesia. *Obstet. Gynecol. Surv.* **50**, 240–249 (1995).

41. Weber, L. W. Benzodiazepines in pregnancy--academical debate or teratogenic risk? *Biol. Res. Pregnancy Perinatol.* **6**, 151–167 (1985).
42. Umans, J. G. & Szeto, H. H. Precipitated opiate abstinence in utero. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **151**, 441–444 (1985).
43. Jackson, J. R., Kleeman, S., Doerzbacher, M. & Lambers, D. S. The effect of glucocorticosteroid administration on fetal movements and biophysical profile scores in normal pregnancies. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **13**, 50–53 (2003).
44. Abbasalizadeh, S., Pharabar, Z. N., Abbasalizadeh, F., Ghojazadeh, M. & Goldust, M. Efficacy of betamethasone on the fetal motion and biophysical profile and amniotic fluid index in preterm fetuses. *Pak. J. Biol. Sci. PJBS* **16**, 1569–1573 (2013).
45. Jansson, L. M. et al. Fetal neurobehavioral effects of exposure to methadone or buprenorphine. *Neurotoxicol. Teratol.* **33**, 240–243 (2011).
46. Mohr Sasson, A. et al. Reduced fetal movement: factors affecting maternal perception. *J. Matern.-Fetal Neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.* **29**, 1318–1321 (2016).
47. Bradford, B. F., Thompson, J. M. D., Heazell, A. E. P., Mccowan, L. M. E. & McKinlay, C. J. D. Understanding the associations and significance of fetal movements in overweight or obese pregnant women: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **97**, 13–24 (2018).
48. Lai, J., Nowlan, N. C., Vaidyanathan, R., Shaw, C. J. & Lees, C. C. Fetal movements as a predictor of health. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **95**, 968–975 (2016).
49. Pearson, J. F. & Weaver, J. B. Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. *Br. Med. J.* **1**, 1305–1307 (1976).
50. Neldam, S. Fetal movements as an indicator of fetal wellbeing. *Lancet* **1**, 1222–1224 (1980).
51. Moore, T. R. & Piacquadio, K. A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **160**, 1075–1080 (1989).
52. O'Leary, J. A. & Andrinopoulos, G. C. Correlation of daily fetal movements and the nonstress test as tools for assessment of fetal welfare. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **139**, 107–108 (1981).
53. Westgate, J. & Jamieson, M. Stillbirths and fetal movements. *N. Z. Med. J.* **99**, 114–116 (1986).
54. Norman, J. E. et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *The Lancet* (2018).
55. Saastad, E., Winje, B. A., Stray Pedersen, B. & Frøen, J. F. Fetal movement counting improved identification of fetal growth restriction and perinatal outcomes--a multi-centre, randomized, controlled trial. *PLoS One* **6**, e28482 (2011).
56. Mangesi, L., Hofmeyr, G. J., Smith, V. & Smyth, R. M. D. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004909 (2015).
57. Winje, B. A. et al. Interventions to enhance maternal awareness of decreased fetal movement: a systematic review. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **123**, 886–898 (2016).
58. Sundhedsstyrelsen. *Anbefalinger for svangreomsorgen*. (2013).
59. Saastad, E. et al. Implementation of uniform information on fetal movement in a Norwegian population reduced delayed reporting of decreased fetal movement and stillbirths in primiparous women - a clinical quality improvement. *BMC Res. Notes* **3**, 2 (2010).
60. Hofmeyr, G. J. & Novikova, N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD009148 (2012).
61. Grivell, R. M., Alfirevic, Z., Gyte, G. M. L. & Devane, D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007863 (2015).

62. Lee, C. Y. & Drukker, B. The nonstress test for the antepartum assessment of fetal reserve. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **134**, 460–470 (1979).
63. Brown, R. & Patrick, J. The nonstress test: how long is enough? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **141**, 646–651 (1981).
64. Leveno, K. J., Williams, M. L., DePalma, R. T. & Whalley, P. J. Perinatal outcome in the absence of antepartum fetal heart rate acceleration. *Obstet. Gynecol.* **61**, 347–355 (1983).
65. Frøen, J. F. *et al.* Management of decreased fetal movements. *Semin. Perinatol.* **32**, 307–311 (2008).
66. Whitty, J. E., Garfinkel, D. A. & Divon, M. Y. Maternal perception of decreased fetal movement as an indication for antepartum testing in a low-risk population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **165**, 1084–1088 (1991).
67. Alfirevic, Z., Stampalija, T. & Gyte, G. M. L. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007529 (2013).
68. Korszun, P., Dubiel, M., Kudla, M. & Gudmundsson, S. Doppler velocimetry for predicting outcome of pregnancies with decreased fetal movements. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **81**, 926–930 (2002).
69. Cozzolino, M., Magro Malosso, E. R., Perelli, F., Franchi, C. & Coccia, M. E. Keep in mind foetomaternal haemorrhage in case of reduced foetal movements: a successful obstetric management. *J. Obstet. Gynaecol. J. Inst. Obstet. Gynaecol.* **37**, 100–102 (2017).
70. Wylie, B. J. & D'Alton, M. E. Fetomaternal hemorrhage. *Obstet. Gynecol.* **115**, 1039–1051 (2010).
71. Baschat, A. A. & Gembruch, U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **21**, 124–127 (2003).
72. Conde-Agudelo, A., Villar, J., Kennedy, S. H. & Papageorghiou, A. T. 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.* **52**, 430–441 (2018).
73. Khalil, A. *et al.* Is cerebroplacental ratio a marker of impaired fetal growth velocity and adverse pregnancy outcome? *Am. J. Obstet. Gynecol.* **216**, 606.e1–606.e10 (2017).
74. Morales-Roselló, J. *et al.* Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.* **45**, 156–161 (2015).
75. DSOG. *IUGR*. (2014).
76. Manning, F. A., Lange, I. R., Morrison, I. & Harman, C. R. Fetal biophysical profile score and the nonstress test: a comparative trial. *Obstet. Gynecol.* **64**, 326–331 (1984).
77. Miller, D. A., Rabello, Y. A. & Paul, R. H. The modified biophysical profile: antepartum testing in the 1990s. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **174**, 812–817 (1996).
78. Nageotte, M. P., Towers, C. V., Asrat, T. & Freeman, R. K. Perinatal outcome with the modified biophysical profile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **170**, 1672–1676 (1994).
79. Clark, S. L., Sabey, P. & Jolley, K. Nonstress testing with acoustic stimulation and amniotic fluid volume assessment: 5973 tests without unexpected fetal death. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **160**, 694–697 (1989).
80. Lalor, J. G., Fawole, B., Alfirevic, Z. & Devane, D. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000038 (2008).
81. Dayal, A. K. *et al.* Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **181**, 1231–1236 (1999).
82. RCOG. Green Top Guideline 57; Reduced fetal movement. (2011).

83. Daly, L. M. *et al.* Care of pregnant women with decreased fetal movements: Update of a clinical practice guideline for Australia and New Zealand. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* **58**, 463–468 (2018).
84. Parikh, L. I. *et al.* Neonatal outcomes in early term birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **211**, 265.e1-265.e11 (2014).
85. Grobman, W. A. *et al.* Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N. Engl. J. Med.* **379**, 513–523 (2018).