

IUGR

Sandbjerg guideline 2014

Historik

Første udkast 2005, revideret 2006 & 2007, ny revision 2014.

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 Dalby Salvig, 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 Schmigelow, Eva Hoseth, Hanne Brix Westergaard (tovholder), Ida Kirkegaard, Julie Hartnack Tharin, Karen Wøjdemann, Nina Groos Petersen, Puk Sandager, Helle Zingenberg (tovholder).

Korrespondancer: Hanne Brix Westergaard (hbw@dadlnet.dk)
Helle Zingenberg (zingenberg@dadlnet.dk)

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.

Indholdsfortegnelse

| | |
|---|----|
| IUGR..... | 1 |
| Indholdsfortegnelse..... | 2 |
| Kodning..... | 4 |
| Anvendte forkortelser | 5 |
| Søgeord – se de enkelte afsnit..... | 6 |
| Definitioner – Intrauterin vækstretardering | 7 |
| Guideline - anbefalinger | 8 |
| Baggrund og definition | 14 |
| Tilvækst..... | 17 |
| Væksthastighed | 17 |
| Rutinemæssig UL-skanning > uge 24 | 18 |
| Customised birth weight standards | 19 |
| Ætiologi IUGR..... | 21 |
| Risikogrupper..... | 21 |
| Maternelle sygdomme..... | 23 |
| Maternel misbrug | 24 |
| Maternel - andet | 24 |
| Andet..... | 25 |
| Undersøgelsesmetoder | 27 |
| Anamnese | 28 |
| Vurdering af fostervægt /tilvækst..... | 28 |
| Vurdering af blodgennemstrømning i kar (flow) | 30 |
| Doppler ultralyd af føtale kar | 31 |
| CTG..... | 36 |
| Supplerende undersøgelser..... | 38 |
| Yderligere undersøgelser | 39 |
| Udredning: SGA eller IUGR?..... | 40 |

| | |
|---|----|
| Kontrol ved SGA/IUGR | 41 |
| Forlønningstidspunkt og forløsningsmåde | 43 |
| Forløsningsindikation..... | 43 |
| Forløsningsmåde | 45 |
| Behandling ved IUGR (Ikke revideret 2014)..... | 46 |
| Terapeutisk behandling ved IUGR i aktuelle graviditet | 46 |
| Profylaktisk behandling af IUGR i efterfølgende graviditet..... | 46 |
| Prognose ved SGA/IUGR (ikke revideret 2014) | 51 |
| Korttidsprognose | 51 |
| Langtidsprognose | 52 |
| Relaterede Sandbjerg Guidelines | 53 |
| Referencer..... | 55 |
| English summary – Danish IUGR-guideline 2014..... | 72 |
| Appendiks | 77 |
| Appendiks 1. Kodevejledning IUGR | 77 |
| Appendiks 2. Cut-off for SGA/IUGR - Beregning af sensitivitet, specificitet, FPR, FNR, PPV og NPV udfra cut-off på hhv. – 15% og – 22%..... | 78 |
| Appendiks 3. Risikovurdering for IUGR/FGR | 80 |

Kodning

Relevante diagnosekoder

- O 36.5 Svangerskab med retarderet foster-vækst (bruges ved SGA)
- O 36.5A Svangerskab med placentainsufficiens (bruges ved IUGR/FGR) = 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

- Vægtskanning, fostervand UXUD86DC
- Ekspertskanning UXUD86BE (fx ved second opinion)

- Flow i a. umbilicalis UXUD88A
- Flow i a. cerebri media UXUC88C
- Flow i a. uterinae UXUD88F
- Flow i v. umbilicalis UXUD88B
- Flow i ductus venosus UXUD88D

Se DFMS kodevejledning:

http://www.dfms.dk/cms/images/Fagligt/Kodemanual_ver_4_3_030313.pdf
eller Appendix 1.

Anvendte forkortelser

Nedenfor de hyppigst anvendte forkortelser, som anvendt i litteraturen og med dansk oversættelse ved enkelte.

| | |
|------|--|
| AC | Abdominal cirkumferens |
| AD | Abdominal diameter |
| AGA | Appropriate for Gestational Age |
| AO | Abdominal omfang |
| ASA | Acetylsalicylic acid, acetylsalisyl syre |
| BFC | Blood Flow Class, flowklasse |
| BPD | Biparietal diameter |
| BPS | Biophysical score |
| BMI | Body mass index |
| CBW | Customized birthweight |
| CI | Confidence interval |
| CP | Cerebral parese |
| CPR | Cerebro placental ratio, cerebro placentar ratio. |
| CTG | Cardio toco grafi (vCTG: visual-CTG, cCTG: computerized-CTG) |
| DR | Detektionsraten |
| DV | Ductus venosus |
| DVP | Deepest vertical pool, dypeste vertikale sø |
| EFW | Estimated Fetal Weight, skønnet foster vægt |
| FGR | Fetal Growth Retardation |
| FL | Femur længde |
| FPR | Falsk positiv rate |
| FV | Fødselsvægt |
| GA | Gestationsalder |
| HC | Hoved cirkumferens |
| HO | Hoved omfang |
| ICSI | Intracytoplasmatisk sperm injection, mikroinsemination |
| IUGR | Intrauterine Growth Restriction, intrauterin væksthæmning |
| IVF | In vitro fertilisation |
| IVH | Intraventricular haemorrhage, intraventriculær blødning |
| LBW | Low birth weigth, lav fødselsvægt |
| LMWH | Low molecular weigth heparin, lavmolekylært heparin |

| | |
|--------|--|
| LR | Likelihood Ratio |
| MCA | Middle cerebral artery, arteria cerebri media |
| NICU | Neonatal Intensive Care Unit |
| NPV | Negativ prædiktiv værdi |
| OCT | Oxytocin-challenge-test, oxytocin tolerance test (Stress-test) |
| OR | Odds ratio |
| PAPP-A | Pregnancy associated plasma protein-A |
| PE | Præeklampsi |
| PI | Pulsatility Indeks |
| PPV | Positiv prædiktiv værdi |
| PSV | Peak Systolic Velocity |
| RCT | Randomized controlled trial |
| RDS | Respiratory distress syndrome |
| RI | Resistance Indeks |
| RR | Relativ risiko |
| SD | Standarddeviation |
| SF | Symfyse-Fundus |
| SFM | Symfyse-Fundus mål |
| SGA | Small for Gestational Age |
| SM | Sidste menstrations første dag |
| SUA | Single umbilical artery |
| UAS | Umbilical Artery Score |
| UL | Ultralyd |
| UA | Umbilical artery, arteria umbilicalis |
| UtA | Uterine artery, arteria uterina |
| UV | Umbilical vein, vena umbilicalis |

Søgeord – se de enkelte afsnit

Definitioner – Intrauterin vækstretardering

- 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.
- Ved IUGR (Intrauterine Growth Restriction) også beskevet som fetal growth retardation (FGR) forstås et foster der ikke har opnået dets genetiske vækstpotentiale – et væksthæmmet foster.
- Denne guideline beskriver kontrol og håndtering af graviditeter med ultralyd estimeret SGA/IUGR.

Guideline - anbefalinger

Cut-off

- Denne guideline anbefaler kontrol og handling ved UL-estimeret *fostervægt* mindre end -15% svarende til mindre end 10 percentilen, som cut-off for SGA / IUGR.

Screening, udredning og kontrol

Baggrund

- 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. **Evidens A-B, I-II**
- 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. **Evidens B, IIa**

Screening af alle gravide

- Der er ikke evidens for UL-screening af gravide med lav risiko mhp. størrelse/tilvækst har betydning for udkommet. **Evidens B-C, II-III**
- Det er derimod relevant at identificere risikogrupper (se tabel 2) mhp. udvidet kontrol. **Evidens B-C, II-III**
- Vurdering af fosterstørrelse ved abdominal palpation kan anvendes, men bør pga. af metodens usikkerhed ikke stå alene. **Evidens C-D, III-IV**
- 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.. **Evidens C, II**
- Der er ikke indikation for at screene gravide med lav risiko med måling af flow i UtA. **Evidens B, II**
- Der synes ikke at være baggrund for rutinemæssig UA flowmåling hos gravide i lav risiko for IUGR. **Evidens A, Ia**

Screening af risikogrupper

- Skønnet *fostervægt* (EFW) er pga måleudsikkerheden en screeningsmetode, dvs. at detektionsraten af børn med lav *fødselsvægt* (FV) afhænger af cut-off på EFW. Sættes cut-off på EFW på < -22% kan man forvente at finde 30-50 % af børn med lav FV (-22%), med en falsk positiv rate (FPR) på ca. 1,5%. Sættes cut-off på

EFW på $< -15\%$, kan man forvente at finde omkring 80 % af børn med lav FV ($< -22\%$), med en FPR på ca. 9% (se Appendiks 2).

- Gravide med øget risiko for IUGR bør tilbydes UL-tilvækst efter individuel vurdering. **Evidens C, III**
- Ved screening af gravide med øget risiko for IUGR kan måling af flow i a.uterina (UtA) i 1. og/eller 2.trim. indgå, som en del af den samlede risikovurdering mhp at optimere kontrolprogrammet og evt. opstart af ASA behandling i det terapeutiske vindue (før uge 16).
Måling af flow i UtA i første trimester har dog dårligere sensitivitet og specificitet end i andet trimester. **Evidens C, III**
- Ved normalt flow i UtA i uge 22-24 er yderligere kontrol af UtA flow ikke indiceret. **Evidens C, III**
- 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 3). **Evidens D**

Udredning og kontrol ved SGA / IUGR (tabel 1)

- Vurdering af fosterstørrelse ved UL-biometri anbefales ved udredning og kontrol på mistanke om SGA. **Evidens C, III**
- Flere, mindre studier har vist, at også stagnerende UL-estimeret *fostervægt* (fald i vægtpercentil >20 , ændring i z-score eller g/dag) er en risikofaktor, men pga. usikkerheden ved UL-estimeret *fostervægt* er identifikation af stagnerende vækst vanskelig. **Evidens C, III**
- Der er ingen klar definition af stagnerende vækst, men denne gruppe anbefaler følgende definition: fald i vægtpercentil > 20 over 2 uger.
Stagnerende vækst er ikke definition på IUGR, men bør betragtes som en skærpene faktor ifht IUGR. **Evidens D, IV**
- Det anbefales ikke, at man rutinemæssigt anvender customiserede vækstkurver til vurdering af fosterets vægtafvigelse, da den forventede bedre prædiktion af sandt væksthæmmede fostre formentlig er minimal, når man sammenligner med vores rutinemæssige anvendelse af Hadlocks formel for udregning af *fostervægt*.
Evidens C, II
- Undersøgelse af gravide i høj risiko for IUGR med flow- måling i UA og den deraf følgende håndtering nedsætter den perinatale mortalitet og morbiditet og anbefales derfor ved mistanke om, eller kontrol af SGA/IUGR. **Evidens A, Ia**

- Ved fund af SGA/IUGR bør der foretages både UA- og føtal flowundersøgelse (MCA flow). **Evidens C, III**
- Det anbefales at anvende CPR til vurdering af den føtale redistribution i alle tilfælde, hvor IUGR mistænkes. **Evidens B-C, II-III**
- Det anbefales at anvende Astraia til udregning af CPR og anvende < 2,5% percentilen som grænse for abnorm CPR. **Evidens C-D, III-IV**
- Behandling med lungemodnende steroid kan medføre en forbigående bedring af flow i UA og DV, mens flow i MCA og UtA ikke påvirkes. **Evidens C, III**
- Især ved GA < 32 uger (og specielt ved EFW < -33%) bør DV-flow også vurderes mhp. valg af forløsningstidspunkt. Ved abnorme venøse flow bør umiddelbar forløsning altid overvejes. **Evidens C, III**
- Ved mistanke om SGA eller IUGR kan antenatal CTG overvejes i vurderingen af fostrets tilstand, men undersøgelsen bør kombineres med UL-undersøgelser. **Evidens B-C, III**
- Ved mistanke om – og kontrol af SGA/IUGR bør vurdering af fostervandsmængden og fosterbevægelser indgå i undersøgelsen. **Evidens C, III**
- 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 aneuploidi og intrauterin infektion. **Evidens C, III**

Tabel 1. Kontrolprogram ved SGA/IUGR

HUSK - Grundig anamnese, specielt mhp. korrekt gestationsalder og risikofaktorer.

| | | | |
|--|---|---|--|
| MATURE | ≥ GA 37+0 | | |
| EFW < - 15% - og normale flow (= SGA*) - og påvirkede flow (= IUGR*) | Efter individuel vurdering flowmåling i UA og MCA samt CTG Ved normalt flow i UA og MCA samt normal CTG - overvej forløsningstidspunkt Ved flowforandringer (flowklasse > 0 eller lav CPR) - overvågning med CTG og forløsning anbefales | | |
| PRÆMATURE | GA: - 27+6 | GA: 28+0-33+6 | GA: 34+0-36+6 |
| EFW <-15 % til -22 % og normale flow (= SGA*) | Tilvækst efter 3-4 uger + UA + MCA Efter 2 normale undersøgelser kan almindelig svangrekontrol overvejes | | |
| EFW < -22% og normale flow (=SGA*) eller < -15% og påvirkede flow (= IUGR*) | Tilvækst hver 14 dg. + UA + MCA Ved UA flowklasse 0: + normal MCA kan længere intervaller overvejes Ved abnorm MCA – uafhængig af flowklasse - suppleres med venøse flow og CTG kontrol x 1-3/uge. Forløsning overvejes efter uge 34, før ved UA klasse 3, påvirkede venøse flow eller CTG forandringer | | |
| eller < -22% og påvirkede flow (= IUGR*) eller stagnerende vækst og påvirkede flow (= IUGR*) | <u>Ved UA-flowklasse:</u> 1: + flow x 1/uge 2: + flow x 1-2/ uge inkl. venøse 3: + flow x 2-3/uge inkl. venøse | <u>Ved UA-flowklasse:</u> 1: + flow x 1/uge 2: + flow x 1-2/uge inkl. venøse + CTG 3: + flow x 2-3/uge inkl. venøse + CTG + overvej forløsning ved GA 32 | <u>Ved UA-flowklasse:</u> 1: + flow x 1/uge 2: + flow x 1-2/uge inkl. venøse + CTG + overvej forløsning 3: + flow x 2-3/uge inkl. venøse + CTG + forløsning |
| Opmærksomhed på | <ul style="list-style-type: none"> • Sygemelding / lungemodning • Der bør altid konfereres med/og mellem føtalmediciner/obstetriker i tilfælde af EFW < -33% og/eller abnorme flow | | |
| Skærpende faktorer - der kan udløse udvidet kontrol eller snarlig forløsning | <ul style="list-style-type: none"> • EFW < -33 % • Stagnerende vækst • Abnorm CPR (= brainsparing) • Vigende AC • Oligo – anhydramnios • Mindre liv | <ul style="list-style-type: none"> • Afvigende/patologisk CTG • Maternel sygdom • Anamnese med IUGR • Abnormt flow i Ut.A • PAPP-A < 0,3 MoM • Storrygning | |

Forløsningstidspunkt og forløsningsmåde:

Følgende skal altid have in mente:

1. Ved skønnet vægt < 500 gram vil forløsning sjældent være indiceret. **Evidens C, III**
2. Skønnes barnet levedygtigt?
3. Ved gestationsalder < 34 uger vil det ofte være indiceret at afvente effekt af celeston. **Evidens C, III**
4. Ved abnormt ductus venosus flow anbefales snarlig forløsning – afhængigt af gestationsalder. **Evidens C, III**

Forløsningsindikationer (- afhænger af gestationsalder) Evidens B-C, II-III:

- **GA > 28 uger: CTG-forandringer i form af:**
 - Uprovokerede eller sene decelerationer
 - Sikkert nedsat variabilitet

- **GA < 32 og ved tidlig IUGR med ophævet/reversed diastolisk flow (flowklasse 3) i UA:**
 - Forløsning ved abnormt flow i DV/pulserende flow i UV.
 - Ved normale venøse flow forløsning senest uge 32.

- **GA ≥ 32 uger:**
 - Forløsning ved flowklasse 3 i UA
 - Ved flowklasse 1 eller 2 i UA og/eller lav CPR forløsning senest GA 37.

- **SGA og normale flow:**
 - Forløsning overvejes fra uge 37, afhængig af graden af væksthæmning og en samlet individuel vurdering. Således kan forløsning udsættes i tilfælde med let SGA og ikke andre skærpnde faktorer, hvorimod svær SGA og/eller andre skærpnde faktorer vil indicere forløsning ved GA 37.

Forløsningsmåde

Vaginal forløsning anbefales ved: (Evidens C, III)

- 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 (Evidens C, III)

- UA flowklasse 2B og 3
- Abnormt flow i DV og/eller UV
- Overvej sectio ved:
 - Abnormt biofysisk profil
 - Føtal redistribution (nedsat CPR)
 - EFW < -33%
 - CTG-forandringer ved stress-test

Profylakse/behandling

- Ved aktuell IUGR bør rygning frarådes og 24 timers iltbehandling kan overvejes. **Evidens A, Ib**
- Kvinder med tidligere IUGR bør undlade at ryge. **Evidens A, Ib**
- Kvinder med tidligere IUGR bør tage minimum 7 kg på i en efterfølgende graviditet og spise varieret. **Evidens D, III**
- Trombofiliudredning bør tilbydes alle kvinder, der har født et svært væksthæmmet barn. **Evidens D, III**
- Ved tidligere IUGR og trombofili kan profylaktisk behandling med LMWH/lav-dosis ASA være indiceret afhængig af trombofilytten. **Evidens D, IV**
- Ved tidligere svær præeklamsi og IUGR kan behandling med lav-dosis ASA overvejes. **Evidens A, Ib**
- Ved svær/fatal eller gentagen IUGR hos kvinder uden påvist trombofili, kan man overveje behandling med lav-dosis ASA/LMWH. **Evidens D, IV**

Prognose

Prognosen er stærkt afhængig af gestationsalderen ved forløsning og GRIT-studiet støtter afventende holdning i forhold til forløsningstidspunktet, til forløsning på absolut indikation **Evidens II**

SGA er associeret med: Det metaboliske syndrom, samt nedsat intelligens, fertilitet, syn og vækst. **Evidens II-III**

Baggrund og definition

Lav fødselsvægt

Ved lav fødselsvægt forstås et barn, der fødes med en vægt mindre end -22% (2,3 percentilen).

Sammenhæng mellem vægtafvigelse i % af gennemsnit for gestationsalderen, standardafvigelser (SD) og som percentil.

| | |
|----------------------------|-----------------|
| 10 Percentilen ~ | -15% afvigelse |
| 2,3 Percentilen (= -2SD) ~ | -22% afvigelse |
| 1 Percentilen ~ | -28% afvigelse |
| -3SD: ~ | -33% afvigelse |
| 0,1 percentilen ~ | -37% afvigelse. |

SGA

Ved small for gestational age (SGA) forstås et foster, der ikke har opnået et specifikt biometrisk mål eller estimeret vægt ved en given gestationsalder. 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) (Screeningsundersøgelse) ¹.

I et dansk materiale er hyppigheden af SGA (defineret som under -22%) fundet til 3,1% ².

IUGR/FGR

Ved intrauterin growth restriction (IUGR)/fetal growth retardation (FGR) forstås et foster, der ikke har opnået dets genetiske vækstpotentiale ¹. I denne gruppe findes de fostre, der pga. placentainsufficiens, medicinske sygdomme hos moderen, sygdomme hos fostret eller abnorm placentation ikke får tilstrækkelig næring. Som resultat kan man se en vigende tilvækst og/eller påvirkede flow (Screeningsundersøgelse).

Betydning af væksthæmning i graviditeten for fosteret og barnet

Fostre, der i graviditeten er væksthæmmede, har øget risiko for intrauterin fosterdød ³⁻⁶, peripartum asfyksi ⁵ og neonatale komplikationer ^{5,7,8}. Samt muligvis øget risiko for en række medicinske sygdomme senere i voksenlivet ⁸⁻¹⁴.

Viden om IUGR/FGR hos fosteret har betydning for planlægning af kontrolforløb i graviditeten, timing af det optimale tidspunkt for forløsning af et truet foster og information af forældrene.

Sammenhæng mellem estimeret *fostervægt* (EFW), cut-off, *fødselsvægt* (FV) og udkomme

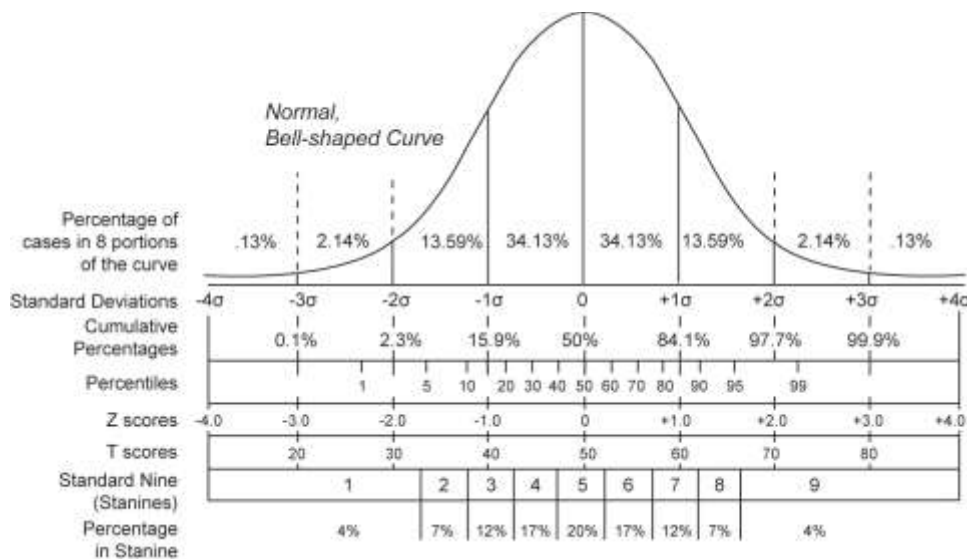
- Børn, der fødes med en lav *fødselsvægt* (<-22%) har en øget risiko for dårligt udkomme (lav pH, Lav Apgar score, indlæggelse på neonatal afdeling, peripartum asfyxi, udviklingsmæssige forstyrrelser samt metaboliske sygdomme senere i livet⁹⁻¹⁵ .

Et stort amerikansk epidemiologisk studie (n=277.325) undersøgte sammenhængen mellem *fødselsvægt* og perinatal mortalitetsrate og fandt en signifikant øget risiko for perinatal død ved en *fødselsvægt* mellem 15 og 10 percentilen (OR 1,9), stigende ved *fødselsvægt* mellem 10 og 5 percentilen (OR 2,8) og højest for *fødselsvægt* under 5 percentilen (OR 5,6)¹⁶ .

- Det er vigtigt at identificere flest mulige fostre med lav vægt i graviditeten, og evt overveje forløsning, hvis tilstanden progredierer¹⁷ . Der er kun få studier, der direkte har belyst sammenhængen mellem den valgte grænse for UL-estimeret *fostervægt* og graviditetsudkomme, hvorimod der er store studier, der belyser sammenhængen mellem *fødselsvægt* og udkomme^{18,19} .
- Der er manglende konsensus om terminologi og hvilke diagnostiske kriterier der skal anvendes ved definition af IUGR²⁰ .
- I et canadisk kohorte studie omfattende 37.377 singleton graviditeter sammenlignede man neonatal outcome i fem føtale vægkategorier²¹ . Bl.a. sammenlignede man fostrene med EFW<-20% (<3percentilen) med fostrene med EFW mellem -20% og -15% (mellem 3 og 10 percentilen) og med AGA fostre og fandt at henholdvist 54,3%, 20,4% og 11.4% blev indlagt på neonatal afdelingen (NICU) og at henholdvist 5,2%, 1,5% og 0.6% havde Apgar <3 efter 5 min. Herudover var der en 5-6 gange øget hyppighed af perinatal mortalitet i gruppen af børn med en EFW<-20% (< 3percentilen)²¹ .
- To andre studier har sammenlignet brug af < -20% og <-15% som cut-off (Sachev, PORTO) ifht. risiko for adverse outcome¹⁹ . I en cohort på 132 SGA fostre (EFW <-15 %, <10 percentile) med normal Doppler matched med 132 kontroller fandt man, at fostrene med EFW < -20% (<3 percentilen) havde øget risiko for intrapartum sectio (30 vs 15,3%; p<0,04), risiko for sectio pga non-reassuring fetal status (25% vs 8,3%; p<0,01), længere indlæggelse på NICU (2 vs. 0,9 days; p<0,01). Ved EFW mellem -15% og -20 % (3 percentile) var det perinatale udkomme som hos kontrolgruppen.
The Prospective Observational Trial to Optimize Pediatric Health in IUGR (PORTO) undersøgte 1.116 fostre med EFW < -15 % (<10percentile)¹⁸ . 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 centile) 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, når det var kombineret med oligohydramnios eller flowpåvirkning.
- 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^{1,20,22}.

- Estimeret fostervægt (EFW) er pga måleudsikkerheden en screeningsmetode, dvs. at detektionsraten af børn med lav *fødselsvægt* (FV) afhænger af cut-off på EFW. Sættes cut-off på EFW på <- 22% kan man forvente at finde 30-50 % af børn med lav FV (-22%), svt. en falsk positiv rate (FPR) på ca. 1,5%. Sættes cut-off på EFW på -15 %, kan man forvente en detektionsrate på omkring 80 %, sv.t. en FPR på ca. 9% (se Appendiks 2 for sensitivitet, specificitet, FPR, NPR, PPV, NPV).



23

Et amerikansk epidemiologisk studie (n=122.754) vedr. sammenhæng mellem *fødselsvægt* og neonatal mortalitet og morbiditet anvendte gruppen med *fødselsvægt* mellem 25 og 75 percentilen som reference. For børn født til terminen var risikoen for kramper som det eneste udkomme signifikant øget allerede ved *fødselsvægt* under 10 percentilen mens risikoen for alle andre parametre (Apgar 5<3; Ns pH <7,0; intubation umiddelbart efter fødslen; neonatal sepsis; død inden 28 dage) først var øget ved *fødselsvægt* <3 percentilen. For præterme (24-36 uger) var risikoen for RDS som eneste udkomme signifikant øget allerede fra *fødselsvægt* under 15 percentil, og risikoen for død <28 dage øget (4,1%, OR 2,1) ved *fødselsvægt* <10 percentilen⁵.

Et andet amerikansk epidemiologisk studie (n=18.085.052 singletons) belyser sammenhængen mellem *fødselsvægt* og risikoen for neonatal død (<28 dage). Hovedkonklusionen er, at der er øget risiko for neonatal død hos børn med *fødselsvægt* mindre end 10 percentilen, samt at denne risiko er gestationsalderafhængig. For børn født i uge 26 var mortalitetsrate ratioen 3,06 (ved sammenligning med *fødselsvægt* mellem 45- og 55 percentilen for gestationsalder), mod 1,40 i uge 30; 2,60 i uge 34 og 1,13 i uge 40²⁴.

For *fødselsvægt* mindre end 2,3 percentilen (sv til mindre end -22%) var mortalitetsrate ratioen mellem 2,7-4,4 afhængig af gestationsalderen: 4,19 i uge 26; 2,84 i uge 30; 4,43 i

uge 34 og 2,72 i uge 40. Altså en mere end 2,7 gange øget risiko for alle gestationsaldre ²⁴.

Tilvækst

Søgeord

Foetal/fetal growth, fetal weight and birth/pregnancy outcome, fetal growth rate, fetal velocity chart, ultrasound and fetal growth, fetal weight chart

Ultralyd biometri

Abdominal cirkumferens (AC) og estimeret *fostervægt* (EFW) er vist at være de bedste mål til at forudsige SGA ^{25,26}.

Der findes en række formler til beregning af EFW ud fra BPD, AC (AD), HC og FL. DFMS biometri-guideline anbefaler EFW beregnet ved hjælp af Hadlocks vægtformel baseret på HO, AO og FL.

Hos højrisikogravide har AC <10 percentil vist sig at have sensitivitet på 72-94% og specificitet på 50-83% for prediktion af SGA. Sensitiviteten for EFW er 33-89% og specificiteten er 53-90% ¹.

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 ²⁷⁻³⁰. Andre studier har vist, at sidst udførte vægtestimering er af større prædiktiv værdi for fødselsvægt end ekstrapolation fra flere vægtestimeringer ³¹.

EFW vurderes ofte hver 14. dag. Vurderes udviklingen i EFW (fald/ændringer i EFW over tid) skal intervallet mellem serielle skanninger være minimum 3 uger for at undgå en høj falsk-positiv rate ³². Mongelli et al definerede IUGR som ingen vækst af AC mellem to målinger, og estimerede derpå, ved hjælp af en matematisk model, falsk positiv raten (FPR) ved brug af forskellige tidsintervaller. Når første vægtestimat fandt sted ved GA 32 var FPR 30.8%, 16.9%, 8.1%, 3.2% ved 1, 2, 3 og 4 ugers intervaller. Ved GA 36 ved første scanning steg FPR til 34.4%, 22.1%, 12.7% og 6.9%.

Væksthastighed

Ud over fosterstørrelse (vurderet ved UL-estimeret *fostervægt* (EFW)) kan også vurderingen af fostrets væksthastighed rejse mistanke om IUGR. Der er endnu ikke konsensus om den optimale metode for estimering af væksthastighed, og der findes ikke en entydig definition af stagnerende tilvækst. Nedenstående er derfor en kort gennemgang af nogle af de brugte metoder.

- 1) Absolut tilvækst i gram/dag. Et observationelt prospektivt kohorte studie med 200 højrisiko gravide (tidl. IUGR, tidl/nuværende hypertension, rygning, >35 år) fandt at et fald i absolut tilvækst/dag fra 24,2 til 21,9 gram/døgn de sidste 6 uger inden fødslen var korreleret til signifikant øget risiko for operativ forløsning pga. føtalt distress, indlæggelse på neonatal intensiv afdeling og/eller lav navlesnors pH ²⁸.
- 2) Ændringer i Z-score over tid ((observeret vægt/biometrimål – forventet vægt/biometrimål for reference befolkningen)/SD for reference befolkning).

- Blandt 104 SGA fostre (AC<10 percentilen) var et fald i Z-score for AC og EFW associeret med lav skinfold thickness og/eller lavt ponderal index ved fødslen (sensitivitet <77%, specificitet<80%)²⁷, samt med en øget risiko for dårligt perinatal outcome (akut sectio, indlæggelse på neonatal afd.)²⁹.
- 3) Fald i percentilen er blevet brugt i et enkelt prospektiv kohort studie som indikator for IUGR. Blandt 196 normalvægtige nyfødte havde 75 et fald i percentilen for EFW på >20 mellem to målinger i 3. trimester og dette var associeret til indlæggelse på neonatalafdelingen, men ikke med andre endpoints (meconium-farvet fostervand, skalp pH, operativ forløsning pga. føtalt distress, Apgar 5<7). Indlæggelsen skyldes dog, for 60% af tilfældene, at mater havde GDM hvilket var overrepræsenteret i IUGR gruppen³³.
 - 4) Vækst- fremfor vægtkurver. Smith-Bindman et al. estimerede vækst percentiler i absolut tilvækst i gram blandt 236 nyfødte i en retrospektiv analyse. En tilvækst under 10 percentilen var associeret med en øget risiko for en fødselsvægt <3 eller <5 percentilen og/eller dårligt perinatal outcome (f.eks. indlæggelse på NICU samt assisteret ventilation)³⁴. Owen et al. udviklede ligeledes en vækstkurve baseret på 313 lavrisiko gravide³⁵ og evaluerede derpå Z-score velocity ((observeret ændring – gennemsnitlig ændring i reference befolkning)/SD i reference befolkningen) som indikator for IUGR ved brug af den samme kohorte. AC z-score velocity havde en lav positiv prædiktiv værdi (≤64%) for lav skinfold thickness eller lavt ponderal index ved fødslen men en negativ prædiktiv værdi på ≥90%³⁰. AC z-score velocity var sammenlignelig med customized EFW som prædiktor for lavt ponderal index og/eller lav skinfold thickness)^{36,37}. AC z-score velocity havde nogen sammenhæng med fødselsoutcome i et andet retrospektivt kohort studie blandt 398 lav risiko gravide hvor der var en lavere AC z-score velocity blandt gravide med ”poor outcome” (akut sectio pga føtalt distress og/eller indlæggelse på neonatal afdelingen). Sensitiviteten og specificiteten for at identificere fostre med ”poor outcome” var dog kun henholdsvis 65% og 74%³⁸.

Et dansk studie med 1000 gravide i høj risiko for IUGR fandt, at sidste UL-estimerede *fostervægt* var en bedre prediktor for *fødselsvægten* end estimeret *fødselsvægt* baseret på ekstrapolation af 2 eller flere UL-vægtestimater³¹. Hvilket ikke taler imod, at stagnerende vækst er en risikofaktor, men pointerer usikkerheden ved identifikation af denne baseret på gentagne biometrier.

EFW vurderes ofte hver 14. dag. Vurderes udviklingen i EFW (fald/ændringer i EFW over tid) skal intervallet mellem serielle skanninger være minimum 3 uger for at undgå en høj falsk-positiv rate³².

Rutinemæssig UL-skanning > uge 24

Et Cochrane Systematic Review fra 2000 om effekten af rutinemæssig UL-skanning efter uge 24 på lavrisiko/uselekerede gravide (N = 25.036) fandt ingen forbedring af den perinatale mortalitet, ingen forskel i de antenatale, obstetriske eller neonatale interventioner, ingen forskel i morbiditeten. Placenta gradering havde en mulig værdi ved prædiktation af intrauterin fosterdød³⁹.

Customised birth weight standards

Der er stor forskel på raske børns fødselsvægt, og dette har ledt til tanken om, at der er udefrakommende faktorer, der influerer på det enkelte fosters vækst og vækstpotentiale. Flere studier har undersøgt sammenhængen mellem maternelle karakteristika og fosterets vækst⁴⁰⁻⁴². Disse studier støtter ideen om, at det enkelte fosters vækstpotentiale er afhængig af moderens vægt, højde, etnicitet og paritet. Man bør således bedre kunne diagnosticere sandt væksthæmmede fostre ved at anvende customiserede referencekurver, når det enkelte fosters vægtafvigelse fra normalen skal beregnes.

Man beregner en optimal 280 dages customized fødselsvægt ud fra koefficienter fra en multivariabel lineær regressionsmodel med variablerne: køn, gestationsalder, maternal højde, vægt før graviditet, paritet og etnicitet. Denne model individualiseres derpå for hvert enkelt foster baseret på moderens karakteristika. Intentionen er, at den customised fødselsvægt repræsenterer det enkelte barns individuelle vækstpotentiale. Da alle børn ikke fødes ved gestationsalderen 280 dage ekstrapoleres der tilbage til den faktiske gestationsalder ved brug af en proportionalitets formel, baseret på Hadlock's intrauterine "estimated fetal weight", for at beregne en forventet customised vægt på et givent tidspunkt (fødslen eller i graviditeten)⁴³. Fosterets/barnets vægt sammenlignes med den beregnede customised vægt, og ethvert foster/barn, hvis vægt ligger under 10 percentilen af den forventede fordeling for dens customised vægt klassificeres som SGA.

Flere studier har undersøgt prædiktionen af fødselsvægt og adverse outcome ved brug af customised vægterkurver.

De Jong et al fandt i et studie med 215 højrisikogravide at brugen af customiserede vægterkurver i graviditeten ved et cut off på 10 % percentilen detekterede 68% af de børn der blev født med lav fødselsvægt (SGA). Specificiteten var 89%⁴⁴.

Clausson et al har publiceret et stort retrospektivt studie fra Sverige med 326.377 kvinder. De fandt, at OR for adverse pregnancy outcome var højere, hvis man anvendte customiserede referencer sammenlignet med de vanlige populationsbaserede referencer (intrauterin død: OR 6,1 vs. 1,2; neonatal død: OR 2,2 vs 0,5; Apgar < 4: OR 14,3 vs. 7,7)⁴⁵.

Mikolajczyk RT et al fandt, at customiserede vægterkurver kunne forbedre detektionen af adverse pregnancy outcome, men fandt samtidig, at man ved at anvende Hadlocks kurver med en simpel justering for det pågældende lands gennemsnitsfødselsvægt kunne opnå same OR for adverse outcome (2.84 (Gardosi) vs. 2.87 (Hadlock + landet). Hvis man kun anvendte Hadlock var OR for dårligt outcome lavere (1.59)⁴⁶.

RCOG skriver i deres seneste guideline fra 2013, at "Use of a customised fetal weight reference may improve prediction of a SGA neonate and adverse perinatal outcome. In women having serial assessment of fetal size, use of a customised fetal weight reference may improve the prediction of normal perinatal outcome. Evidens C".

Justeres der for maternelle karakteristika eller justeres der for EFW ved brug af customised birth weights?

Customised vægtstandarder adskiller sig fra konventionelle fødselsvægt-standarder med to vigtige metodologiske forskelle.

1. Den første, mest kendte er, at fødselsvægten justeres for materielle faktorer for at opnå en customised vægt.
2. Den anden, mindre kendte er, at referenceværdierne for customised vægte ved alle andre gestationsaldre end 280 dage justerer for gestationsalderen vha. Hadlock's formel for EFW.

Forskellen mellem konventionelle fødselsvægt og customised standarder er, at der via Hadlock's formel bruges intrauterine mål og vægtestimater ved de customised standarder, hvorimod konventionelle fødselsvægtskurver, beregner referenceværdierne ved en given GA (term eller præterm) vha. den faktiske fødselsvægt i populationen ved denne GA. Præterm fødsel er ofte associeret med IUGR^{47,48}. Det betyder, at ved lav GA er det ufødte foster ofte større end et præterm født barn. Dette medfører at referenceværdier på fødselsvægt ved lave GA er biased mod lavere værdier. EFW løser denne bias, da de intrauterine mål og dermed vægten er baseret på raske fostre.

I en opgørelse fra det svenske fødselsregister 1992-2001 (n=782.303) er den relative risiko for dødfødsel og tidlig neonatal død i forskellige gestationsaldre (28-33, 34-36 og \geq 37 uger) sammenlignet for SGA < 10 percentil målt ved: 1) customised weight reference, 2) reference for EFW estimeret ved Hadlock's formel, 3) konventionel fødselsvægt reference. I studiet er den relative risiko (RR) for dødfødsel og tidlig neonatal død signifikant højere for børn klassificeret som SGA ved den customised reference sammenlignet med den konventionelle fødselsvægt reference (RR 3,8 vs. 6,1 og 3,8 vs. 6,6). Derimod er RR for adverse outcome næsten ens, når SGA estimeres ved hhv. EFW og customised weight reference (RR 6,1 vs. 6,2 og 6,1 vs. 5,9)⁴⁹.

I de tidlige gestationsaldre, er SGA estimeret ved customised birth weight reference og EFW reference bedre end estimeret ved brug af den konventionelle fødselsvægt reference til at prædikere adverse outcome i studiet. Ved termin og post-term er den relative risiko for dødfødsel og neonatal død ens for de tre forskellige måder at estimere SGA på. Dette forklares ved, at SGA estimeret ved konventionel fødselsvægt reference kun er biased ved de præterme aldre, derfor er det også kun i de tidlige gestationsaldre en fordel at bruge intrauterine referencer (EFW).

Samlet har disse resultater fået gruppen ved Mc Gill University / Canada⁴⁹ til at konkludere, at fordelene ved at bruge customised standarder næsten helt kan tilskrives brugen af Hadlock's EFW ved præterme aldre, og justeringen for materielle karakteristika har meget lille betydning for identifikationen af høj-risiko graviditeter.

Anvendelse af customiseret vægte i Astraia

I Astraia kan man ud fra Hadlock's vægtformel og ved at tilføje de materielle karakteristika få udregnet hvor på den customiserede vægtskurve, at det pågældende foster er placeret. Man kan få en graf med centiler frem, men Astraia udregner ikke afvigelsen i procent (som vi vanligvis anvender i DK til vurdering af EFV).

Ætiologi IUGR

Søgeord:

Fetal growth retardation, IUGR, Fetal growth retardation/etiology, Risk factors, Small for gestational age.

Ætiologien bag vækstretardering af fostre kendes ikke helt og ofte er der tale om multifaktorielle årsager.

Årsagerne kan inddeles i præplacentære/ maternelle, placentære og føtale. Nedenfor er vist nogle af årsagerne til IUGR.

| <i>Præ-placentære/ maternelle årsager</i> | <i>Placentare årsager</i> | <i>Føtale årsager</i> |
|--|--|---|
| Nedsat: <ul style="list-style-type: none">- ilt-tension i blodet, f.eks. anæmi, rygning.- mængde næringsstoffer i blodet: f.eks. underernæring, tarmsygdomme- blodtilførsel til placenta: kronisk hjerteinsufficiens | Nedsat <ul style="list-style-type: none">- utero-placentær gennemblødning: f.eks. præeklampsi, hypertension, infarkter, retroplacentært hæmatom Velamentær insertion af NS | Nedsat <ul style="list-style-type: none">- vækstpotentiale: f.eks. ved kromosom-anomalier- evne til at omdanne næringsstoffer: f.eks. ved metaboliske sygdomme Øget <ul style="list-style-type: none">- forbrug af næringsstoffer: f.eks. ved kardiovaskulære misdannelser |

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 tredje trimester, hvor behovet for ilt, næringsstoffer og salte øges eksponentielt.

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 veldokumenteret er ikke medtaget. Se nedenstående skema.

Tabel 2. Risiko for IUGR

| 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 ≥ 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 <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol (> 5 genstande dagligt) • Kokain | Ikke angivet Fødselsvægt < 10 pc | OR 2 (CI ej angivet) OR 3.23 (2.43-4.3) |
| Tromboemboliske lidelser: <ul style="list-style-type: none"> • Antifosfolipid syndrom | Fødselsvægt <10 pc | RR 6.22 (2.43-16.0) |
| Medicinske sygdomme: <ul style="list-style-type: none"> • Nyresygdom • Diabetes med vaskulær sygdom • Kronisk Hypertension • Gestationel hypertension med proteinuri • Betydende hjertesygdom • 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) |

(Sandbjerg Guideline IUGR - 2014)

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)⁵⁰.

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)⁵¹. 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)⁵².

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)⁵³.

Antifosfolipid syndrom:

Maternel Anticardiolipin antistof er associeret med SGA (fødselsvægt < 10 percentilen) (RR 6.22, 95% CI 2.43-16.0)⁵⁴.

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 risikoen⁵⁵.

Thyreodealidelse:

Der henvises til Sandbjerg Thyroideaguideline⁵⁶. 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 sygdom⁵⁷

Kronisk tarmsygdom:

Kroniske inflammatoriske tarmsygdomme influerer normalt ikke på fostertilvæksten⁵⁸, 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%⁵⁹.

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%^{60,61}. Et studie har desuden vist en øget risiko for FGR hos gravide med nydiagnosticeret bindevævssygdom, hvor 30% fik et barn med fødselsvægt under 10 percentilen⁶².

Maternel 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 rygere⁶³. Kramer MS et al undersøgte risikoen for FGR (fødselsvægt <10 percentilen) hos rygere (>10 cigaretter dagligt) (OR 2.21 (2.03-2.4))⁶⁴.

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 gennemsnit⁶⁵. 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)⁶⁶.

Et prospectivt studie (IDEAL Study) fandt både øget risiko for SGA og lille hovedomfang ved brug af amfetamin (OR 3.5 for SGA)⁶⁷.

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)⁶⁸. Resultatet bygger på en metaanalyse af 3 studier med 41.586 inkluderede gravide. SGA hos mor er imidlertid svært 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)⁶⁸. 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 FGR i næste graviditet. 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 FGR årsagen⁶⁹. Og tidligere SGA er stærkt associeret til SGA i aktuelle graviditet. I et review af Monari beskrives det, at antenatal detektion af FGR er afgørende for at undgå dødfødsel og at de derfor anbefaler, at patienter med tidligere dødfødsel overvåges⁷⁰.

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 0.7⁶⁴. Ved søgning til dette review er den højeste OR 1.5 (1.3 – 1.7), og det er ved at anvende customized charts⁷¹.

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)⁶⁴, 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)⁷². 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. gestations uge⁷³.

Andet

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 SGA⁷⁴.

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^{75,76}. Navlesnorscyster som diagnosticeres tidligt i graviditeten kan specielt ved multiple cyster medføre abort, men der kan ikke påvises øget incidens af SGA^{77,78}. Velamentøs tilhæftning af navlesnoren er undersøgt i flere materialer. Mens Liu ikke finder øget hyppighed af SGA ved marginal cord insertion⁷⁹, finder Heinonen en let øget hyppighed af SGA (OR 1,59) ved velamentøs tilhæftning⁸⁰.

IVF/ICSI og Oocyt donation:

Risikoen for FGR ved IVF/ICSI er kun marginalt forhøjet i forhold til naturlige graviditeter (3 metaanalyser viser OR mellem 1.4 -1.6)⁸¹. Ved oocyt donation er der fundet en let forhøjet risiko for FGR (OR 1.4 (0.8-2.3), men en høj risiko for præeklamsi, som disponerer til FGR (OR 3.1 (1.9 – 4.9))⁸².

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)⁸³.

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-percentilen⁸⁴.

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 præeklamsi⁸⁵. 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 SGA⁸⁵.

SUA (Single Umbilical Artery)

Der er efterhånden flere større studier, der har undersøgt sammenhængen mellem SUA og adverse outcome, heriblandt FGR. 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 2.1⁸⁶.

Der henvises til DFMS guideline om SUA (under revision (dec 2013))⁸⁷.

A.uterina flow:

Der henvises til afsnittet om a.uterina flow i denne guideline og i a.uterina guideline⁸⁸.

Små biometrier:

Der henvises til DFMS guideline om små biometrier⁸⁹.

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-markør⁹⁰. Herudover fandtes en stor risiko for intrauterin fosterdød (OR 9,6), og formentlig vil også en del af disse være SGA⁹⁰.

Undersøgelsesmetoder

Følgende undersøgelser anvendes ved screening for og udredning og kontrol ved mistanke om SGA/påvist IUGR:

Figur 1

- **Anamnese**
- **Vurdering af fostervægt /tilvækst:**
 - Abdominal palpation
 - Symfyse-fundus mål
 - Ultralyd (biometri)
- **Vurdering af blodgennemstrømningen i kar (flow)**
 - Doppler ultralyd af
 - uterina (UtA)
 - umbilicalis (UA)
 - Doppler ultralyd af føtale kar
 - cerebri media (MCA)
 - CPR
 - Ductus venosus (DV)
 - Vena umbilicalis (UV)
- **CTG**
- **Supplerende undersøgelser**
 - Ultralyd af fostervandsmængde
 - Vurdering af fosterbevægelser
 - Biofysisk profil
- **Andre supplerende undersøgelser**
 - Ultralyd (misdannelsesskanning)
 - Karyotype
 - Ultralyd af placenta og navlesnorsinsertion
 - Andre supplerende undersøgelser
- **Maternelle biokemiske markører**

Det er ved enhver vurdering af fostrets størrelse vigtigt at gøre sig følgende klart:

- Gestationsalderen skal fastsættes ved CRL i perioden 11+2 til 14+0
- Metoderne er bedst egnede til påvisning af SGA
- Biometriske tests: En enkelt måling vil fortælle noget om størrelsen/vægten, mens gentagne målinger også kan angive væksthastighed.
- Biofysiske tests: Er prediktive for fosterets velbefindende, normal undersøgelse udelukker med stor sandsynlighed intrauterin asfyksi
- Diagnose af SGA baserer sig på biometri, mens biofysiske metoder bruges for at påvise IUGR¹.

Anamnese

- Er der sikker termin?
Terminen fastsættes ved nakkefolds-skanningen. Se DSOG guideline ”Terminsfastsættelse”⁹¹.
Er patienten ikke nakkefolds-skannet fastsættes terminen ved hoved-omkreds.
Et særligt problem er håndteringen af situationen, hvor der er stærkt afvigende biometri i forhold til forventet GA ud fra sikker SM (afvigelse >14 dage) eller 1. trimester scanning (afvigelse >7 dage) allerede ved terminsbestemmelsen.
Dilemmaet er, om de afvigende biometrier er udtryk for tidlig IUGR eller blot udtryk for en fejlagtig angivelse af graviditetslængden. Se også Sandbjerg guideline 2004 ”Små biometrier ved gestationsalder under 20 uger”⁸⁹.
- Komplikationer hidtil i den aktuelle graviditet (blødning, infektion m.m.)
- Tobaksforbrug
- Medicin, evt. misbrug
- Tidl. graviditeter og udfald heraf, især vægt, GA ved fødslen og neonatale problemer
- Maternelle sygdomme/familiære disposition, fx autoimmune sygdomme (SLE o.l.), trombofili
- Etnicitet, den gravides konstitution og egen fødselsvægt
- Social status

Vurdering af fostervægt /tilvækst

Manuelle vægtskøn og symfyse-fundus (SF) måling

Det manuelle vægtskøn har i kohorte og case-kontrol studier i lavrisikopopulationer vist begrænset nøjagtighed ved diagnosticering af SGA (sensitivitet 19-21%, specificitet 98%) og ved svær SGA (< 2,3 percentilen, sensitivitet 28%)⁹².

Symfyse-fundus måling (SF) anvendt til prædiktion af SGA er i et Cochrane review fra 2000 fundet at have en sensitivitet på 27% og specificitet på 88%. Man fandt ikke tilstrækkelig evidens for effekten af SF på følgende outcome: perinatal mortalitet, lav Apgar, og lav NS-pH. Ved mistanke om SGA anbefaler dette Cochrane Review derfor anvendelse af UL-biometrier¹.

Et svensk case-control studie fra 2006 konkluderer ligeledes, at sensitiviteten af SF generelt er lav for detektion af SGA ved terminen (32%), men sensitiviteten stiger ved lavere GA (51%), og sværere grader af SGA. SF synes dermed bedre at kunne identificere de mest alvorlige SGA-tilfælde⁹³.

Serielle SF-målinger øger metodens sensitivitet og specificitet. Gentagne SF-mål synes derfor at have en hvis værdi ved rutineundersøgelse af gravide, primært mhp. identifikation af de sværeste tilfælde af SGA⁹⁴.

Ved jordemoderbesøg anvendes SF-mål, typisk i kombination med det manuelle vægtskøn, til at vurdere barnets vækst. Serielle-SF mål noteres i vandrejournalen, og ved stagnerede kurve mistænkes nedsat vækst.

Ultralyd biometri

Se under baggrundsafsnittet s. 14.

Vurdering af blodgennemstrømning i kar (flow)

Arteria uterina (UtA) flow

Flowmålinger i UtA afspejler den uteroplacentare gennemblødning. Abnormt flow i UtA er associeret med øget forekomst af præeklamsi og FGR.

I populationer med moderat og høj risiko for præeklamsi og FGR anbefales det, at UtA-flow indgår som en del af en samlet screening/ risikovurdering mhp. at planlægge et kontrolforløb, og evt. initiere behandling med acetylsalicylsyre. I lav-risiko populationer anbefales det ikke at anvende UtA-flow som screeningsmarkør, hverken i 1. eller 2. trimester.

UtA-flow kan anvendes ved udredning af FGR, idet abnormt UtA-flow taler for placentafaktor som årsag til FGR.

Målingerne kan foretages transvaginalt og transabdominalt i både 1. og 2. trimester. Det anbefales at anvende transabdominal teknik fra uge 15 og transvaginal teknik før uge 15. Den anbefalede måleenhed er gennemsnits PI for højre og venstre side.

For yderligere information henvises der til Sandbjerg guideline for UtA fra 2013 ⁸⁸

http://www.dfms.dk/files/130202_Arteria_uterina_flow.pdf

Arteria umbilicalis (UA) flow

Øget modstand i det føtale placentære kredsløb er ledsaget af øget modstand/nedsat flow i UA, hvilket er vist i teoretiske modeller ⁹⁵ og i dyreeksperimentelle studier ⁹⁶. Og øget modstand/nedsat flow i UA er i talrige studier vist associeret med øget risiko for IUGR ^{97,98}, og asfyksi på grund af placentainsufficiens ⁹⁹.

Måling af UA flow er derfor central i udredning og kontrol af SGA/IUGR, og uundværlig i skelnen mellem det konstitutionelt lille foster (SGA), og det lille foster på baggrund af placentainsufficiens (IUGR).

UA flowmåling er dog kun en estimering af den vaskulære modstand i placenta, og den deraf følgende risiko for asfyksi hos fostret. Det er *ikke* en vurdering af fostrets velbefindende, hvorfor et abnormt UA flow altid bør suppleres med andre undersøgelser ¹⁰⁰.

Flowmodstanden i UA kan beskrives ved pulsatility indeks (PI) og resistance indeks (RI) (begge vinkeluafhængige), samt ved nedenstående scoringssystem (BFC, Blood Flow Class), der især har fundet udbredelse i de skandinaviske lande ^{101,102}:

Figur 2. Blood Flow class (BFC)/flowklasse

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

Et Cochrane review har vist at anvendelse af UA doppler flow i højrisikograviditeter, herunder SGA/IUGR, reducerer den perinatale mortalitet og morbiditet ¹⁰³. RCOG guideline vedr. SGA/IUGR anbefaler Doppler af UA som den primære metode til overvågning/kontrol af SGA/IUGR fostre ¹.

Et Cochrane Systematic Review fra 1999 (med 14.338 gravide) undersøgte effekten af rutine flowundersøgelse (primært UA) hos lavrisiko/uselekerede gravide. Man fandt at undersøgelsen kan identificere gravide med øget risiko for udvikling af IUGR, men der blev ikke påvist forskelle i nogen outcome parametre ¹⁰⁴.

Doppler ultralyd af føtale kar

Arteria cerebri media flow (MCA)

Nedsat flow-modstand i MCA kan ses ved føtal compensation for nedsat ilt/næringsudbud, som det bl.a. ses ved placentainsufficiens/IUGR. Autoregulatorisk dilatation af de cerebrale kar medfører opretholdelse af optimal cerebral gennemblødning på bekostning af nedsat blodflow til fostrets hud, knogler, nyrer, tarme og lever – føtal redistribution eller ”brain sparing” ¹⁰⁰.

Cerebro-placental-ratio (CPR)

Den cerebroplacental ratio (CPR) er forholdet mellem Doppler index i arteria cerebri media (MCA) og arterie umbilicalis (UA).

$$\text{CPR} = \text{PI i MCA} / \text{PI i UA}$$

Ratioen kombinerer data fra placenta status og det føtale response og kvantificerer dermed redistributionen af fosterets cardiac output. Ved svær væksthæmning vil PI i MCA falde mens PI i UA stiger, hvilket resulterer i faldende CPR.

Dyreforsøg tyder på at CPR afspejler akutte ændringer i iltrykket. CPR kan formentligt afsløre føtal adaptation til placenta insufficiens tidligere end anvendelse af flow i UA eller MCA alene ¹⁰⁵.

Ændringer i flow

Nedenstående figurer stammer begge fra Turan et al ¹⁰⁶. Artiklen beskriver progressionen af flowforandringer hos væksthæmmede fostre. Som det ses, er der indenfor alle typer af væksthæmning en relativ tidlig påvirkning af CPR.

| Placental insufficiency | Sequence of Doppler abnormalities |
|------------------------------|---|
| Mild n = 34 | ↑UA $\xrightarrow{33 \text{ days}}$ ↓CPR |
| Progressive n = 49 | ↑UA $\xrightarrow{19 \text{ days}}$ ↓CPR $\xrightarrow{14 \text{ days}}$ Brain sparing $\xrightarrow{4 \text{ days}}$ UA $\xrightarrow{14 \text{ days}}$ A/REDV $\xrightarrow{8 \text{ days}}$ ↑DV $\xrightarrow{8 \text{ days}}$ DV-RAV/UV pulsation |
| Severe early-onset n = 21 | ↑UA $\xrightarrow{7 \text{ days}}$ ↓CPR $\xrightarrow{9 \text{ days}}$ UA $\xrightarrow{7 \text{ days}}$ A/REDV $\xrightarrow{11 \text{ days}}$ Brain sparing $\xrightarrow{5 \text{ days}}$ ↑DV $\xrightarrow{5 \text{ days}}$ DV-RAV/UV pulsation |

Figure 4 Categorization of placental insufficiency according to the sequence of Doppler abnormalities. The progression interval is as median (days). UA, umbilical artery; CPR, cerebroplacental ratio; A/REDV, absent or reversed end-diastolic velocity; DV, ductus RAV, absent/reversed a-wave; UV, umbilical vein.

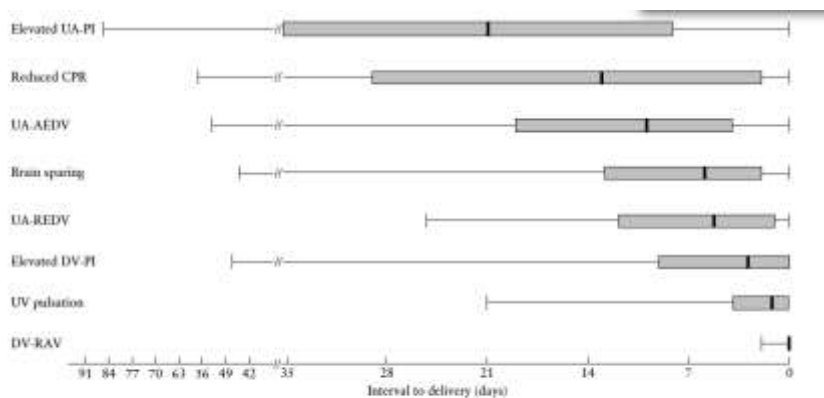


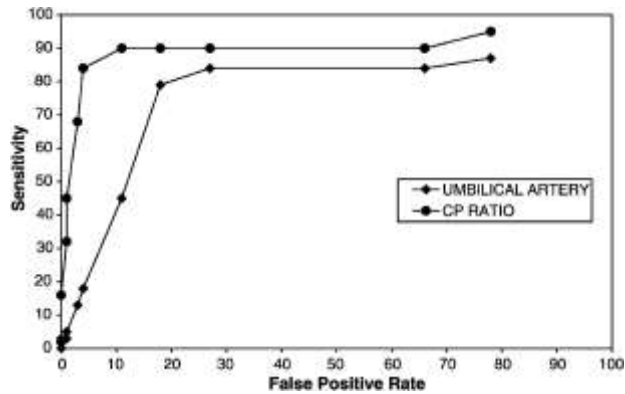
Figure 2 Sequence of Doppler abnormalities determined by the interval to delivery in the whole study population. The minimum and maximum values with interquartile range and median are displayed. The median intervals from the occurrence of an elevated umbilical artery (UA) pulsatility index (PI), reduced 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 $P < 0.0001$).

I et nyere studie af graviditeter med late-onset SGA med normalt flow i UA og UtA ved diagnosen, forekom der ikke ændringer i disse flow i løbet af graviditeten. Derimod sås der MCA vasodilatation hos 14%, og forværring af CPR hos op til 24% efter uge 37¹⁰⁷. Dette taler for at CPR er den mest sensitive Doppler parameter til kontrol af disse graviditeter.

Prædiktion af adverse outcome

Flere studier har undersøgt CPR og prædiktion af adverse outcome. CPR har vist at have højere sensitivitet end PI i UA og MCA alene til at forudsige adverse perinatalt og neurodevelopmental outcome^{108,109}.

Nedenstående figur stammer fra Jain et al¹¹⁰. Figuren viser, at den cerebroplacentære ratio er bedre til at prædikerer væksthæmning med adverse pregnancy outcome end umbilical flowet alene (cut off værdi CPR < 0.8 MoM).



Ved vurdering af den prædiktive værdi af CPR er der i de forskellige studier anvendt forskellige cut-off værdier, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne studierne, og måden cut off er udregnet kan være vanskelig at reproducere.

Sensitiviteten ved brug af CPR til prædiktion af adverse perinatal outcome er rapporteret til at være omkring 70%¹¹¹. Gramellini et al fandt at sensitiviteten var 68% for prædiktion af adverse perinatal outcomes ved IUGR (cut off på CPR < 1.08)¹¹², mens Bahado-Singh et al. fandt sensitiviteten til 63% for prædiktion af fødselsvægt < 10 percentilen med adverse pregnancy outcome (CPR cut off 0.5 MoM) (nedenstående tabel)¹¹³.

Table V. Cerebroplacental ratios: Screening efficiency for prediction of perinatal outcome

| Outcome | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Positive predictive value (%) | Negative predictive value (%) |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Birth weight <10th percentile | 47.8 | 90 | 55 | 43 |
| Birth weight <5th percentile | 42.9 | 90 | 45 | 42 |
| Birth weight <10th percentile plus complications | 65.9 | 90 | 81 | 77 |
| Birth weight <5th percentile plus complications | 61.5 | 90 | 60 | 64 |
| Complications irrespective of weight percentile | 45.5 | 90 | 31 | 45 |

Doppler imaging—delivery interval <7 weeks. Complications: 5-minute Apgar score <7, meconium-stained fluid, cesarean section for fetal distress, neonatal intensive care unit stay >24 hours, hypothermia, or polycythemia.

Desværre er specificiteten fortsat kun moderat, hvilket er en betydelig begrænsning i anvendelsen ved lav gestationsalder, hvor forløsning meget prætermt kan have store konsekvenser. Derfor skal CPR ikke anvendes alene til bestemmelse af forløsnings tidspunkt i de tidlige gestationsalder, men vurderes sammen med andre flow (Flowklasse 3 i UA, DV flow og venøse flow).

I et nyt studie fra 2013 undersøger Odibo et al et kombineret score system til prædiktion af adverse outcomes i præterm intrauterine growth restriction¹¹⁴. I studiet indgår gravide med væksthæmmet barn med påvirket flow i UA, GA: 26+0-36+6. Væksthæmning er defineret som skønnet vægt < 10 percentilen. Scoresystemet inddrager biofysisk profil og Doppler flow undersøgelser. Scoresystemet viser kun moderat sensitivitet og specificitet, men er bedre end anvendelse af individuelle tests alene. I studiet konkluderes at anvendelse af CPR er det bedste alternativ til scoresystemet, da CPR har bedste likelihood ratio (se tabel nedenfor). Det er dog et studie baseret på en lille population.

Der er endnu ikke publiceret studier, der påviser bedre udkomme for de fødte børn ved anvendelse af CPR frem for MCA alene til vurdering af den føtale status. Men i studiet af Murata et al. var der hos børn med “non-reassuring fetal status” ved fødslen signifikant lavere CPR-værdier ved UL inden fødslen, mens der ikke var signifikant forskel i PI i UA og MCA.

Comparing Individual Antenatal Tests to the Combined Sonographic Screening Index

| Test | Sensitivity (%) | Specificity (%) | LRp (95% CI) | AUC (95% CI) |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|------------------|
| <u>BPP score</u> | 0 | 91.8 | 1.1 (0.6–1.8) | 0.46 (0.42–0.50) |
| <u>MCA PI < 5th percentile</u> | 35.3 | 75.5 | 1.4 (0.8–2.2) | 0.55 (0.42–0.55) |
| <u>MCA PSV > 1.5 MoM</u> | 23.5 | 89.8 | 2.3 (1.5–3.2) | 0.57 (0.45–0.68) |
| <u>CPR < 1.08</u> | 58.8 | 75.5 | 2.4 (1.6–3.4) | 0.67 (0.54–0.81) |
| <u>Abnormal ductus venosus</u> | 58.8 | 44.9 | 1.1 (0.6–1.7) | 0.52 (0.38–0.66) |
| <u>CSSS > 7</u> | 35.3 | 91.8 | 4.3 (3.3–5.3) | 0.73 (0.59–0.87) |

Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; BPP, biophysical profile; CI, confidence interval; CPR, cerebroplacental Doppler ratio; CSSS, combined sonographic scoring system; LR p, positive likelihood ratio; MCA, middle cerebral artery; MoM, multiples of the median; PI, pulsatility index; PSV, peak systolic velocity.

Hvilket cut off for CPR skal anvendes?

Den optimale CPR cut off med bedst sensitivitet og specificitet er ikke veldokumenteret. Der er ikke evidens for, at det er bedre at anvende et fast cut of end gestationsalder afhængig cut off.

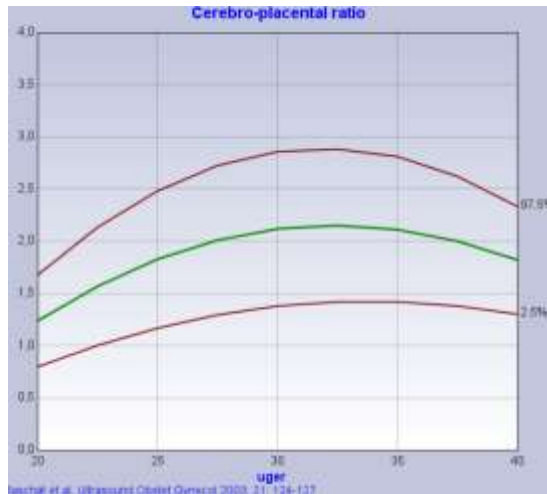
Mindre studier og et studie udført på fostre > GA 37 uger, anbefaler et fast cut off på <1,08 og <1,1.

I et retrospektivt studie fra 2011 viste Murata et al, at mature (GA 37-41) SGA fostre med CTG forandringer havde signifikant lavere CPR værdier end fostre med normal CTG¹¹⁵. Man fandt at en cut of værdi på 1,1 havde den bedste kombination af 62,5 % sensitivitet og 74,5 % specificitet¹¹⁵.

I et studie fra 1992 med 45 væksthæmmede fostre mellem 30-41 uger, viste Gramellini et al, at CPR med cut off på 1,08 havde bedre prognostisk værdi end PI MCA eller PI UA alene¹¹².

Baschat og Gembruchs prospektive studie fra 2003 inkluderede 306 normale fostre mellem uge 20 og 40¹¹⁶. Man fandt at CPR ikke er konstant gennem graviditeten og konkluderede at det kan være en fordel at anvende reference områder konstrueret af standardiseret doppler teknik, i monitorering af høj risiko graviditeter.

Da normalområdet for CPR ser ud til at være gestationsalder-afhængigt foreslås det, at man anvender det normogram, som findes i Astraia baseret på en større serie normale singeltons over en lang GA periode (Baschat og Gembruch's artikel) ¹¹⁶. Det synes hensigtsmæssig og praktisk at anvende dette skema, med definition af abnorm CPR som værende < 2,5 percentilen.



Andre metoder til vurdering af føtal redistribution

De fleste undersøgelser har fokuseret på MCA doppler, men andre cerebrale kar er dog også undersøgt mht. fosterhjernens flow redistribution ¹¹⁷. Benavides-Serrealede et al fandt at ACA (Anterior Cerebral Artery) viste tidligere tegn på vasodilatation end MCA ¹¹⁸.

Andre undersøgelsesteknikker har også været forsøgt anvendt:

FMBV (Fractional moving blood volume) og 3D power doppler ultralyd har potentiale til at give et mere komplet billede af regionale hæmodynamiske forandringer, men er endnu ikke fuldt klinisk evalueret ¹¹⁹⁻¹²¹.

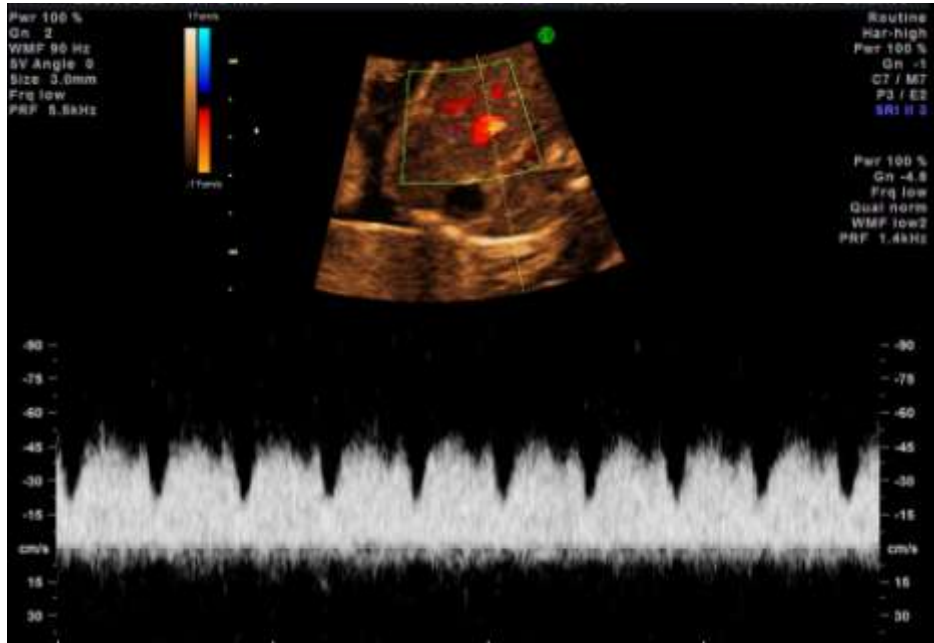
Ductus venosus flow (DV)

Den normale DV-flowkurve er karakteriseret ved en bifasisk flowkurve, med 2 ”toppe” (S og E top) samt en dyb ”dal” svarende til atrial kontraktion (A-tak), se figur t.h.

Brain sparing med normale venøse (DV og UV) flow er et udtryk for det velakkommoderede foster, som evner at kompensere for det nedsatte ilt og næringsudbud, hvor hjertets kontraktilitet endnu kan 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 ductus venosus ses som ændring i A-wave dybden (stigende PI, ophævet - eller neg A-tak) ¹⁰⁰. Påvirket ductus venosus flow er associeret med øget intrauterin, neonatal og perinatal mortalitet: Normal DV: mortalitet 2-6 %. Abnorm DV: mortalitet 20-39 % ^{100,122-126},

hvorfor umiddelbar- eller snarlig forløsning altid bør overvejes ved abnormt DV-flow, især ved fund af neg. A-tak. En undersøgelse tyder på, at der typisk tilkommer abnormt DV-flow mindst 1 døgn før signifikant ændret biofysisk profil/ophørte fosterbevægelser, selvom der også her er store variationer ¹²⁷.



Måling af DV-flow er især vigtig før uge 32 ^{126,127}, herefter er tolkningen formentlig for usikker.

Vena Umbilicalis flow (UV)

Ved manifest hjerteinsufficiens, som det bl.a. ses ved asfyksi pga. svær IUGR, ses dilatation af cor, insufficiens af AV-klapper og deraf følgende patologiske trykforhold i hø. atrie, ductus venosus (neg A-tak) og vena umbilicalis. Resultatet er pulserende UV flow, hvilket er associeret med meget stor risiko for dårligt udkomme, herunder snarlig intrauterin død ^{100,128,129}.

OBS – effekten af lungemodnende betametason på føtale flow

Behandling med lungemodnende medicin (betametason) medfører en forbigående bedring af flow i UA og DV mens MCA og UtA ikke påvirkes ¹³⁰⁻¹³².

CTG

Søgeord

Cardiotocography and pregnancy/birth outcome, IUGR and cardiotocography, preterm and cardiotocography, computerized/visual cardiotocography and fetal wellbeing/birth outcome/pregnancy outcome, antenatal cardiotocography, cardiotocography for fetal assessment.

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.

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 er vigtigt at skelne mellem visuel CTG tolkning (vCTG) (som brugt her i Danmark) og computerized CTG tolkning (cCTG), hvor den sidste metode viser mere overbevisende resultater.

Et Cochrane review af seks studier (fra 1980' og 90'erne) blandt risikogravide fandt ingen effekt af monitorering med vCTG vs. ingen CTG (4 studier, n=1627) på perinatal mortalitet eller sectio rate. Derimod fandt man en effekt af cCTG vs. vCTG (2 studier, n=469) på perinatal mortalitet (RR 0.20, 95% CI 0.04-0.88)¹³³.

Monitorering med vCTG i stedet for flow målinger er muligvis mere ressourcekrævende og medfører hyppigere antenatale kontroller og indlæggelser af kvinden^{134,135}, samt flere akutte sectio'er pga føtal distress, medicinske inductioner, og neonatale indlæggelser¹³⁵. Et studie fandt dog, at vCTG kun øger den akutte sectio rate, hvorimod flow målinger hyppigere resulterer i medicinsk induction, og der ingen forskel var på andre perinatale outcomes (lav apgar, neonatal indlæggelse, dødsfødsel)¹³⁶.

Anvendelsen af vCTG ved IUGR støttes af et nyere studie, der viser, at kombinationen af biofysisk profil inklusiv vCTG (tilstedeværelse af accelerationer) og doppler (UA, MCA, DV) synes at være bedre til at vurdere det væksthæmmede fosters risiko for dårligt udkomme end hver af undersøgelsesmetoderne alene¹³⁷.

Endelig er der en sammenhæng mellem nedsat short term variabilitet (cCTG) og dårligt fødselsoutcome (respiratorisk og/eller metabolisk acidose)^{138,139} samt mellem nedsat short term variabilitet (cCTG) og flowklasse 2b-3b i UA og påvirket DV flow¹⁴⁰. Et studie finder dog, at monitorering med flow målinger af SGA fostre er bedre til at forudsige morbiditet (akut sectio, lav Apgar, lav pH, indlæggelse på neonatal afdeling) end cCTG¹⁴¹.

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^{123,135,142}. Der er dog nogen sammenhæng mellem lavere variabilitet (cCTG) og dårligt outcome (cerebral hæmorrhagi, perinatal¹²³, acidose¹⁴³). Kombination af CTG, flowmålinger og biofysiske tests synes derfor at være den bedste undersøgelsesmetode ved IUGR og præmaturitet^{122,142,144,145}.

I de få tilgængelige artikler vedr. CTG ved svær præmaturitet anføres følgende specielle forhold vedr. tolkning¹⁴⁶⁻¹⁴⁸:

- **Basislinien** ændrer sig fra uge 20 til uge 30 fra 155 til 144 i gennemsnit. Takykardi defineres som > 160 slag/min (modsat >150 a terme)

- **Variationsbredden** er nedsat, men der er ikke videnskabelig evidens for i hvilken grad.
- **Accelerationer** (<32 uger) defineres som: ≥ 10 bpm i ≥ 10 sekunder (i modsætning til 15/15 hos mature).
- **Variable decellerationer** ses hos 70-75% (mod 30-50% hos mature).
- **Afvigende CTG** -> 70-80% får nedsat Apgar eller acidose i modsætning til 20% hos mature.
- **CTG-forandringer ved medicinsk behandling:**
 - Magnesium (< 32 uger): Nedsat variationsbredde, færre accelerationer.
 - Beta-sympatomimetika: Takykardi, nedsat variationsbredde
 - Steroid: Dexamethason -> Ingen CTG-forandringer, Betamethasone -> nedsat variationsbredde i 1 uge. Ingen forskel i endeligt outcome for barnet
- **CTG-forandringer ved PPRM:** Takykardi, nedsat variationsbredde, variable decellerationer, færre accelerationer.

Supplerende undersøgelser

Ultralyd af fostervandsmængde

Oligohydramnios er i en metaanalyse vist at være associeret med lav apgar og øget risiko for perinatal mortalitet ¹⁴⁹.

Værdien af semikvantitativ måling af fostervandsmængden til prædiktion af IUGR er imidlertid begrænset, formentligt fordi oligohydramnios er et relativt sent optrædende fænomen i forbindelse med IUGR/placentainsufficiens ^{1,127}.

Det anbefales at anvende DVP (deepest vertical pool – dybeste vertikale sø), cut-off for oligohydramnios < 2 cm.

Se DSOG guideline vedr. oligohydramnios ¹⁵⁰

<http://www.dsog.dk/sandbjerg/120401%20FV%20maaling%20endelig.pdf>.

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 vedr. mindre liv ¹⁵¹

<http://www.dsog.dk/sandbjerg/Mindre%20liv-Sandbjerg%202006%20endelig%20revision.pdf>

Biofysisk profil

Biofysisk profil er et scoringssystem (BPS) hvor i indgår 1: Fostervandsmængden 2: føtale respirationsbevægelser, 3: føtale store bevægelser, 4: føtal tonus, 5: reaktivitet af fosterhjerterefrekvens ¹⁵².

Et Cochrane review har ikke kunnet dokumentere positiv effekt på perinatale mortalitet ved anvendelsen af biofysisk profil i højrisikograviditeter¹⁵³. Men samlede antal patienter i undersøgelsen var lille, og undersøgelsen har en høj negativ prædiktiv værdi, dvs risikoen for intrauterin fosterdød er lille, hvis den biofysiske profil er normal¹⁵².

Ved abnorm biofysisk profil og samtidig SGA/IUGR er der stærkt øget risiko for intrauterin asfyksi¹⁵².

RCOG's guideline vedr. SGA/IUGR anbefaler brugen af biofysisk profil i tilfælde af SGA/IUGR med abnorm UA flow¹. At den biofysiske profil kun sjældent er abnorm hos højrisikogravide, når der er normale flowundersøgelser understøtter denne rekommandation¹⁵⁴.

Yderligere undersøgelser

Ved fund af SGA foster bør man udelukke dette som værende sekundært til anden (herunder føtal og placentar) patologi:

Ultralyd af føtal anatomi (misdannelseskanning)

Man bør udelukke SGA som led i et syndrom/kromosomanomali, anden misdannelse eller intrauterin infektion. Ved biometrier $<-3SD$ bør ekspert gennemskanning inkl føtal fosterekkocardiografi overvejes¹⁵⁵.

Karyotype

Kromosomundersøgelse bør overvejes ved biometrier $<-3SD$, da op til 19% af disse fostre kan være aneuploide^{100,155}. Dette anbefales også af RCOG guideline vedr. IUGR¹. Ved amniocentese kan amnionvæsken evt. samtidig undersøges for infektion (se nedenfor).

Ultralyd af placenta og navlesnorsinsertion

Patologisk placenta eller navlesnor, som f.eks. chorioangioma, retroplacentært hæmatom eller navlesnor med kun én arterie (SUA) kan være primære årsag til IUGR, hvorfor ultralydundersøgelse af placenta og navlesnor oftest er indiceret som led i udredning af SGA¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Abnorm insertion af navlesnor er måske også forbundet med let øget risiko for IUGR⁸⁰.

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). I den 3. verden er malaria en vigtig infektiøs årsag til IUGR, hvilket dermed også gælder kvinder der har været på besøg i lande med risiko for malaria^{1,159-161}.

Udredning: SGA eller IUGR?

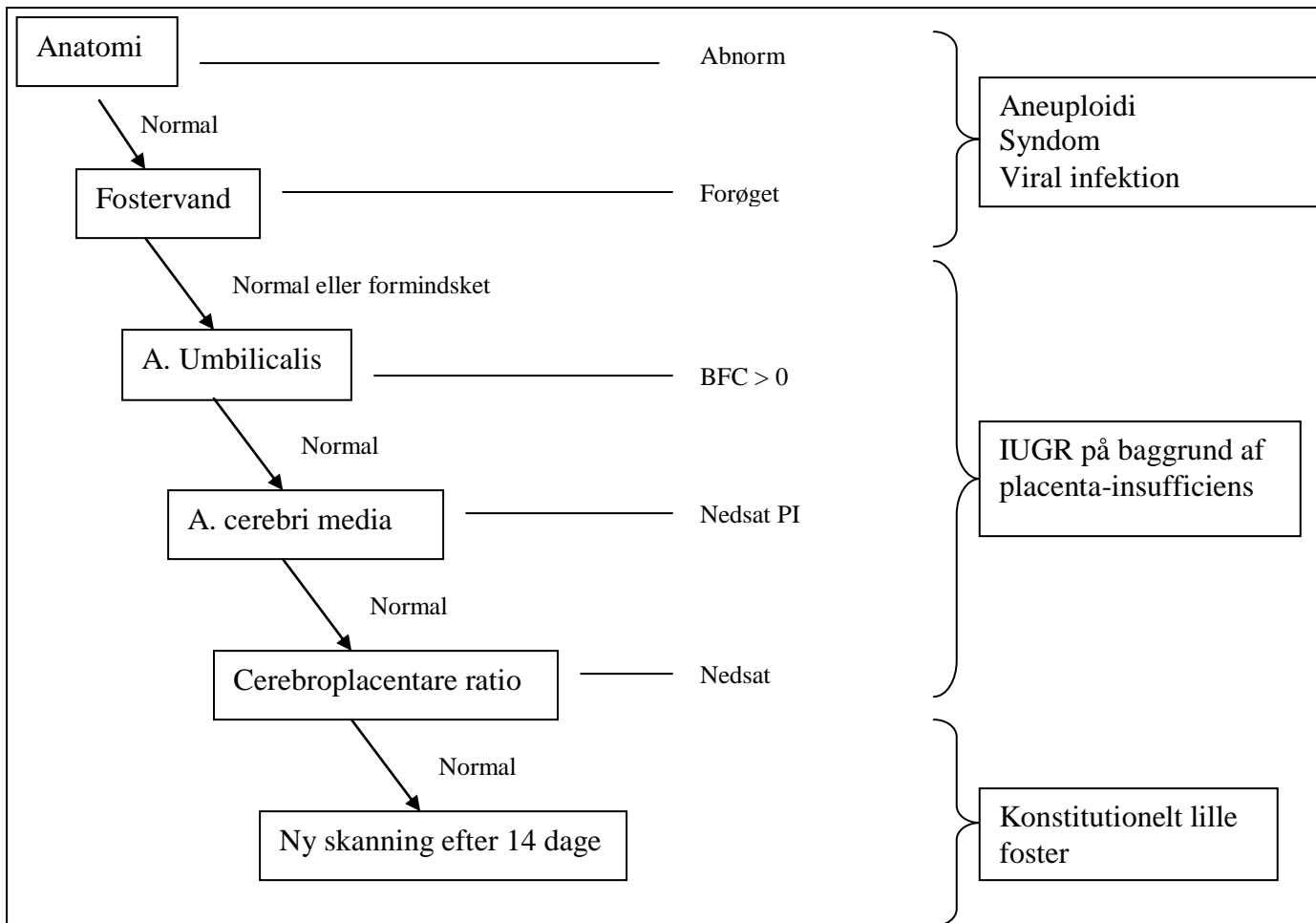
Det er vigtigt ved den initiale udredning at klassificere fostret som værende *enten* konstitutionelt lille – og rask SGA foster, eller et potentielt truet IUGR foster (ofte på baggrund af placentainsufficiens).

Og i tilfælde af IUGR: At klassificere denne som værende på baggrund af maternel, føtal, placentar eller exogen årsag¹⁰⁰.

Anamnese samt supplerende undersøgelser som doppler flow, fostervandsmængde, bevægelser og CTG kan bidrage til denne vigtige diagnostiske skelnen^{100,155}:

- Det ”normale” SGA foster vil typisk udvise
 - Normale bevægelser
 - Normal fostervandsmængde
 - Normale doppler flow
 - Normal biofysisk profil
 - Normal CTG
- Et foster med IUGR pga. af placentainsufficiens kan udvise en eller flere af følgende abnorme fund
 - Mindre liv
 - Oligohydramnios
 - Abnorme doppler flow
 - Abnorm biofysisk profil
 - Afvigende/patologisk CTG

Baschat har publiceret nedenstående skema,



Beslutningsdiagram. Den mest sandsynlige diagnose ses til højre. Fra Baschat¹⁵⁹

Kontrol 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 forløsningsstidspunkt¹⁰⁰.

Og denne kontrol foretages optimalt ved kombination af^{100,137,159}:

- Maternel status
- Biometri
- Doppler flowmåling (af maternelle, placentære, og føtale kar)
- Biofysisk vurdering
- CTG

Resultaterne fra GRIT-studiet tyder på, at det ved IUGR er bedst at udskyde forløsningen så længe som muligt under tæt overvågning af det føtale kredsløb mhp på tegn på føtal derangering^{162,163}.

Flere undersøgelser tyder på, at der ved IUGR med store variationer, og afhængig af ætiologi samt sværhedsgraden af IUGR, ofte ses en sekvens af flow- og biofysiske forandringer (se figur s. 32):

1: Påvirket flow i UtA, 2: Påvirket flow i UA, 3: Påvirket flow i MCA, 4: Påvirket flow i DV (ductus venosus) og 5: Påvirket flow i UV.

Påvirkningen optræder ofte, men ikke altid i nævnte tidsmæssige rækkefølge¹⁵⁹. Der er dog beskrevet f.eks. normalt UA flow med samtidig nedsat PI i MCA hos væksthæmmede fostre med GA >34 uger¹⁶⁴.

Ved kontrol kan tilstedeværelse af en- eller flere af nedenstående faktorer tale for kortere interval mellem kontroller, eller kortere tid til forløsning^{100,137,159}.

Figur 3. Skærpende maternelle og føtale faktorer.

Skærpende maternelle faktorer

- **Maternel sygdom**
- **Anamnese med tidligere svær eller tidlig IUGR**
- **Flerlinger, især monochoriotiske**
- **Tidl. påvist abnormt a. uterina flow**
- **Lav PAPP-A i 1. trimester (<0,3 MoM)**
- **Stort tobaksforbrug**

Skærpende føtale faktorer

- **Stagnerende vækst**
- **Oligo-anhydramnion**
- **Mindre liv**
- **Føtal redistribution (lav CPR)**
- **Abnorm CTG (OBS præmaturitet!)**
- **EFW < -33%**

Forløsningstidspunkt og forløsningsmåde

Forløsningsindikation

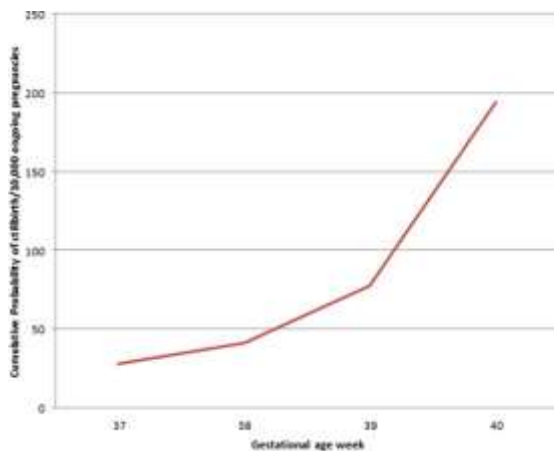
Tidlig IUGR: Valg af det bedste tidspunkt for forløsning af et væksthæmmet og meget præmaturot barn er et dilemma imellem chancerne for at øge gestationsalderen og dermed maturiteten, og risikoen for intrauterin skade eller intrauterin/neonatal død ved fortsat graviditet¹⁶⁵. Resultaterne fra GRIT-studiet¹⁶² (se nedenfor under prognose) og en prospektiv undersøgelse¹²³ vedr. optimalt forløsningstidspunkt tyder på en overvejende positiv gevinst ved at forlænge graviditeten så længe som muligt. Gestationsalderen har vist sig at være den mest afgørende prediktor for outcome ved IUGR detekteret før uge 32¹⁶⁶. Vurderingen af hvor langt ”så længe som muligt” er, bør være baseret på en samlet vurdering af vækst, biofysisk profil og (især) føtale arterielle og venøse flow, suppleret med CTG^{122,127,144,159}. Da mortaliteten og morbiditeten stiger væsentligt ved abnormt venøst flow, sammenlignet med flowklasse 3 i a.umbilicalis¹²², synes det rimeligt at forløse når de venøse flow bliver abnorme.

Aktuelt afventes resultaterne fra TRUFFLE studiet, der har været igang mellem 2005 og 2010 og er et stort europæisk randomiseret studie. Gravide mellem uge 26+0 og 31+6 (n=503), hvis graviditeter er kompliceret af IUGR, defineret som AC < 10percentilen og PI i UA ≥ 95-percentilen blev inkluderet. De blev randomiseret til enten 1) forløsning ved CTG med nedsat variabilitet, 2) forløsning ved ductus venosus PI ≥ 95 percentilen eller 3) forløsning ved fraværende eller negativ A-tak i ductus venosus. Studiet bliver først unblindet i 2014, men foreløbige samlede resultater for de 3 grupper tyder på en lavere mortalitet og morbiditet end tidligere publiceret. Den perinatale mortalitet var 5,5 % og 24 % overlevede men med svær morbiditet¹⁶⁷.

Sen IUGR: I forhold til tidlig IUGR er det i denne gruppe vanskeligere at skelne mellem de sandt væksthæmmede, der kan have gavn af at blive forløst og de konstitutionelt små, der kan afvente forløsning, da der ikke nødvendigvis er påvirkede flow hos de sandt væksthæmmede. Forløsningstidspunktet vil derfor ofte være bestemt af flere faktorer (se skærpende faktorer). I det hollandske randomiserede studie, DIGITAT¹⁶⁸ blev gravide mellem uge 36+0 og 41+0, med mistanke om FGR, defineret som enten AC < 10percentilen, EFW < 10percentilen, eller stagnerende vækst (”bedømt ved kliniker”) i 3.trimester – (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 instrumentiel 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 udvikling¹⁶⁹.

I et nyt studie fra 2013, som vurderer risikoen for dødfødsel i graviditeter kompliceret af SGA, findes der signifikant øget risiko for intrauterin død efter uge 37 i graviditeter med

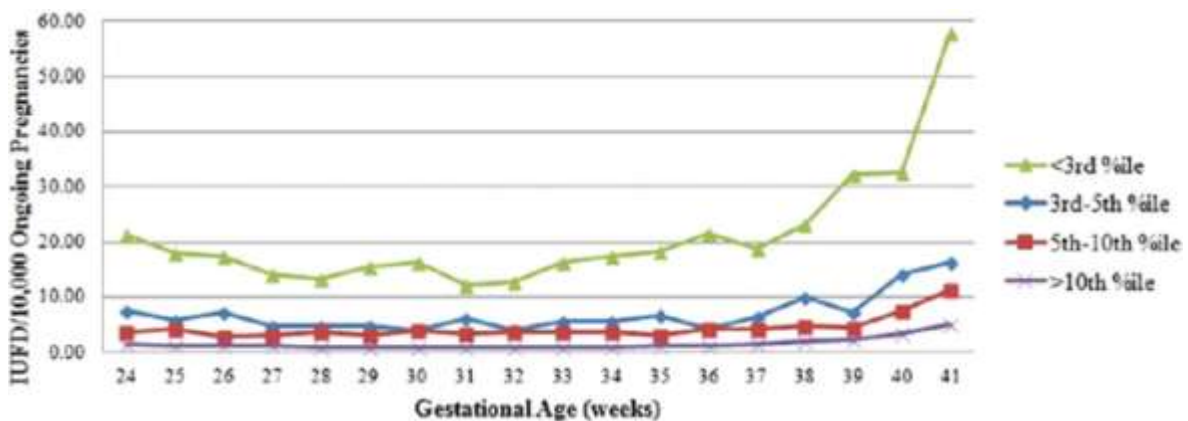
SGA, hvorfor der anbefales forløsning omkring GA 37-38¹⁷⁰. SGA var i studiet defineret som fødselsvægt < 10 percentilen.



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-age¹⁷⁰.

En begrænsning i studiet var manglende oplysninger om Doppler flow i graviditeten samt manglende opdeling i sværhedsgraden af SGA.

Et amerikansk studie af Pilliod et al fra 2012 undersøger risikoen for dødfødsel i graviditeter med SGA børn¹⁷¹. 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 gestationsaldrer 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 graviditeter¹⁷¹.



Risk of IUFD by gestational age IUFD, intrauterine fetal death. Pilliod. The risk of intrauterine fetal death in the SGA fetus. Am J Obstet Gynecol 2012¹⁷¹.

I artiklen argumenteres der desuden for, at den nuværende måde at identificere og kontrollere/behandle graviditeter med SGA vha. et vægt cut-off er for simpelt, og at der er behov for en mere avanceret /individualiseret logaritme til både diagnose – (bl.a. vha. tilpassede vækstkurver, flow undersøgelser mm) - kontrol og behandling af disse graviditeter, bl.a. afhængig af graden af væksthæmning¹⁷¹.

Forløsningsmåde

SGA/ IUGR på baggrund af placentainsufficiens medfører teoretisk øget risiko for peripartum asfyksi. Der foreligger ikke nogle randomiserede undersøgelser vedrørende forløsningsmåde ved IUGR.

Et amerikansk retrospektivt studie fra 2012 hvor 2885 SGA med GA 25-35 blev forløst med hhv sectio (57,9%) og vaginal fødsel (42,1%), viser ikke signifikant forskel i neonatal outcome. Sectio var associeret med øget risiko for respiratorisk distress syndrome, særligt ved forløsning < GA 30 (OR 0,92)¹⁷².

Der foreligger desuden et Cochrane review der ikke kan påvise signifikant positiv effekt af elektivt sectio generelt ved SGA¹⁷³. Derimod havde mødrene i sectiogrupperne signifikant større morbiditetsrisiko (OR 6,44 1,5-27.9), men samlet antal inkluderede gravide i de 6 studier var kun 122, og kvaliteten af undersøgelserne var ikke høj¹⁷³.

Et svensk studie har undersøgt fødselsmåde ved IUGR > 36 uger, med og uden abnormt UA flow (flowklasse 1 og 2A)¹⁷⁴. Hvis der var negativ stress-test (OCT /oxytocin-challenge-test¹⁷⁵), var der 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 outcomes¹⁷⁴.

Et andet svensk prospektivt studie med 126 gravide med IUGR > uge 36, 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-test¹⁷⁶. 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, og da halvdelen af dem med nedsat CPR-ratio fødte vaginalt var nedsat CPR ratio-en dårlig prediktor for akut sectio¹⁷⁶.

Behandling ved IUGR (Ikke revideret 2014)

Terapeutisk behandling ved IUGR i aktuelle graviditet

Aflastning/sengeleje/social støtte

Der foreligger et Cochraine review, revideret i 2004, som inkluderer 1 studie med 107 kvinder med gennemsnitlig 21% IUGR. Der blev ikke påvist nogen effekt af sengeleje, men konklusionen var, at der aktuelt ikke foreligger nok studier til at vurdere effekten¹⁷⁷.

Evidens A, Ib

Et andet Cochraine review fra 2003 har desuden vist, at øget social støtte til risikopatienter ikke mindsker risikoen for SGA¹⁷⁸. **Evidens A, Ia**

Diæt/vægtøgning

Et Cochraine review fra 2003 inkluderer 3 små studier med i alt 121 kvinder. Disse studier viste ingen effekt af fødetilskud ved påvist IUGR, men konklusionen var, at der aktuelt ikke foreligger nok studier til at vurdere effekten¹⁷⁹. **Evidens A, Ib**

Ilt behandling

Et Cochraine review fra 2003 gennemgår 3 randomiserede dog ikke alle placebo-kontrollerede eller blindede studier med i alt 94 graviditeter med IUGR og evt. påvirkede flow konstateret i uge 24-34. Mødrene blev behandlet med fugtet ilt på maske 24 timer/døgn. I alle 3 studier var fødselsvægten højere og den perinatale mortalitet signifikant lavere i interventionsgruppen (RR 0.50, 95% CI 0.32-0.81) – dette var dog muligvis forklaret ved en højere gestationsalder. Der var ikke mistanke om bivirkninger i interventionsgruppen¹⁸⁰. **Evidens A, Ib**

Rygeophør

Med henvisning til evidens for generel effekt af rygeophør (som nævnt nedenfor under profylakse), bør vigtigheden af rygeophør under graviditet understreges ved påvist IUGR – men der foreligger ikke RCT som omhandler dette.

Profylaktisk behandling af IUGR i efterfølgende graviditet

Hvem bør man overveje at tilbyde behandling?

Kvinder der tidligere har haft enten tidligt indsættende-, svær- eller fatalt forløbende IUGR.

Der foreligger ikke litteratur vedrørende hvor svær IUGR der bør være tale om før man iværksætter evt profylaktisk behandling i en efterfølgende graviditet. Indikation for profylaktisk behandling må derfor vurderes individuelt og det må understreges overfor den gravide at profylaktisk behandling har eksperimentel karakter.

Antioxidanter (Vitamin C og E)

Oxidativt stress som følge af nedsat placenta perfusion har været foreslået som et af hovedelementerne i udviklingen af præeklamsi. Antioxidanter kan derfor teoretisk forebygge eller forsinke udviklingen af PE.

Hovedvægten bør lægges på et RCT fra 2006 med højrisiko kvinder, hvor 1199 gravide fik 1000 mg C-vitamin plus 400 IU E-vitamin, mens 1205 matchede kontroller fik placebo fra 2.trimester til fødslen. Incidensen af PE var ens i studie og placebo gruppen 15% vs. 16% (RR 0.97, 95%CI 0.80-1.17), mens flere børn blev født med *fødselsvægt* <2500 g i antioxidant end kontrolgruppen 28% vs. 24% (RR 1.15 (1.02-1.30)). Dog var risikoen for SGA ikke forskellig mellem grupperne 21% vs. 19% (RR1.12, 95%CI 0.96-1.31). Forfatterne konkluderer derfor, at højdosis vitamin C og E ikke forebygger præeklampsi hos højrisiko kvinder, men derimod øger risikoen for lav fødselsvægt. Hvorfor højdosis vitamin C og E ikke bør anbefales i graviditeten ¹⁸¹. **Evidens A, Ib**

Det bør nævnes at et Cochrane review opdateret i 2006 ud fra en metaanalyse over 7 randomiserede studier med i alt 6082 kvinder viste, at C-vitamin supplement i graviditeten var associeret med en 39% reduktion i risikoen for PE (RR 0.61, 95%CI 0.50; 0.75). C-vitamin gav også nedsat risiko for IUGR (RR 0.64, 95%CI 0.47; 0.87). I meta-analysen indgik kun tre ”high-quality” studier og disse viste en halvering af risikoen for præeklampsi hos de kvinder som fik C-vitamin (RR 0.51 95%CI 0.32;0.80) og en nedsat risiko for SGA børn (RR 0.65 95%CI 0.47; 0.89), men desværre også en øget risiko for præterm fødsel (RR 1.40 95%CI 1.02; 1.93). Forfatterne konkluderer at resultaterne skal tages med forbehold, da hovedparten stammer fra ”poor-quality”-studier og at flere randomiserede undersøgelser er påkrævede før antioxidant rutinemæssigt kan anbefales i graviditeten ¹⁸². **Evidens A, Ia**

Lav-dosis ASA/LMWH

Ved Påvist trombofili
Abnormt flow i a. uterina i uge 14-16

Der henvises i øvrigt til Sandbjerg guideline vedr. trombofili ¹⁸³.

Trombofiliudredning

Litteraturen på området er ikke entydig, men ifølge Sundhedsstyrelsens retningslinier for svangreomsorg bør trombofiliudredning tilbydes alle kvinder, der har født et svært væksthæmmet barn (eller svær/tidlig præeklampsi, abruptio eller gentagne spontane aborter). Udredningen kan gennemføres i graviditeten og umiddelbart post partum, men protein S og C må ofte gentages 3-6 måneder post partum, pga. graviditetsinduceret lave værdier.

Behandling af kvinder uden påvist trombofili

Behandling med lav-dosis ASA nedsætter gentagelsesrisikoen for præeklamsi, men der er ikke i studierne påvist isoleret nedsat risiko for IUGR. Ved samtidig IUGR og præeklamsi nedsættes risikoen for SGA ved lav-dosis ASA.

Der foreligger et enkelt randomiseret, men ikke placebokontrolleret studie, som omhandler LMWH behandling af kvinder med tidligere svær præeklamsi og/eller IUGR, og normal trombofiliudredning. Derudover havde alle kvinderne i dette studie den genetiske variant ACE DD, som andre studier har vist er associeret til øget risiko for præeklamsi og føtalt tab. I gruppen behandlet med LMWH var der en signifikant nedsat forekomst af IUGR (RR 0.14, 95% CI 0.03-0.56)¹⁸⁴. Der er desuden publiceret et observationelt studie fra 2006, hvor effekten af henholdsvis lav-dosis ASA og lav-dosis ASA i kombination med LMWH på gentagelsesrisikoen for præeklamsi og SGA undersøges. I dette studie findes forbedret outcome i begge grupper, men mest udtalt effekt i gruppen, der havde fået lav-dosis ASA i kombination med LMWH. Et kritikpunkt ved dette studie er, at der ikke er gennemført trombofiliudredning¹⁸⁵. **Evidens A, IIb**

Behandling af kvinder med kendte trombofilifaktorer og tidligere IUGR

Ved lupusantikoagulans:

- Fra starten af næste graviditet påbegyndes behandling med LMWH i profylaksedosis samt lavdosis ASA (100-150 mg). **Evidens D, III-IV**

Ved andre kongenitte trombofilier:

Der kan fra bekræftet graviditet være indikation for profylaktisk behandling med LMWH afhængig af trombofili-typen. **Evidens D, III-IV**

Behandling ved abnormt flow i arteria uterina i uge 14-16

Se guideline: Arterie uterina flowmåling, 2013⁸⁸

http://www.dfms.dk/files/130202_Arteria_uterina_flow.pdf

Calcium

I henhold til et Cochrane review baseret på 8 studier med i alt 14.359 kvinder fandtes der ingen overordnet effekt af Calcium på risikoen for at føde et barn med fødselsvægt <2500g (RR 0.84, 95% CI 0.68-1.03). Ej heller var der effekt på risikoen for SGA (RR 1.10, 95% CI 0.88-1.37) i 3 studier med i alt 13091 kvinder (Evidensgrad 1a). Derimod var risikoen for PE næsten halveret hos kvinder, som fik mindst 1 g Calcium pr. dag i graviditeten (RR 0.48, 95% CI 0.33-0.69). Den dosis som blev anvendt i hovedparten af studierne var dog højere end 1.0 g nemlig 1.5-2.0 g. Effekten af Calcium på PE var størst for kvinder i høj-risiko grupper (RR 0.22, 95% CI 0.12-0.42) og blandt kvinder med lavt Calcium indtag (RR 0.36, 95% CI 0.18-0.70), mens der for kvinder med sufficient Calcium indhold i kosten ikke var signifikant effekt på PE. Risikoen for blodtryksforhøjelse var også mindre blandt gravide, som fik Calcium tilskud end hos de som ikke fik (RR 0.70, 95% CI 0.57-0.86). Der fandtes ingen signifikant effekt på risikoen for præterm fødsel (RR 0.81, 95% CI 0.64-1.03) eller perinatal mortalitet (RR 0.89, 95% CI 0.73-1.09)¹⁸⁶. **Evidensgrad A, Ia**

Diæt/vægtøgning

Et Cochrane review fra 2003 viste, at et balanceret energi/proteintilskud i uselekterede graviditeter, øgede fødselsvægten med 38g (ikke signifikant) og mindskede forekomsten af SGA (RR 0.68, 95%CI, 0.56-0.84). Konklusionen på studiet var, at der ikke er evidens for generelt at anbefale fødetilskud under graviditeten¹⁸⁷. **Evidens A, Ia**

Gennemsnitligt øges fødselsvægten (korrigeret for GA) med 20 g pr. kilo vægtøgning i graviditeten og en vægtøgning < 7kg specielt hos kvinder med lav præ-gestationel vægt øger risiko for IUGR x2¹⁸⁸. **Evidens B, IIb**

Derudover er sult i 3. trimester associeret med en 300 g lavere fødselsvægt¹⁸⁹. **Evidens C, III**

Fiskeolie

I et Cochrane review fra 2006 inkluderes i alt 6 randomiserede studier (heraf 3 af høj kvalitet) af kvinder uden kendt præeklamsi eller IUGR. Gestationsalderen i gruppen af kvinder, der indtog tilskud af marine n-3 fedtsyrer, var signifikant højere end i gruppen, der enten fik placebo eller ingen behandling (2.55dage, 95%CI 1.03-4.07dage). fødselsvægten var ligeledes højere (47g, 95%CI 1-93g), men der var ingen forskel mellem grupperne mht. forekomst af fødsel <37 GA, SGA eller fødselsvægt <2.500g, og risikoen for fødsel < 34 GA, var kun marginalt nedsat i den behandlede gruppe (RR 0.69, 95%CI 0.49-0.99). Konklusionen af studiet er, at der ikke er evidens for at anbefale marine n-3 fedtsyrer til forebyggelse af IUGR, SGA, præeklamsi eller præterm fødsel¹⁹⁰. **Evidens A, Ia**

Magnesium

Magnesium har ikke profylaktisk effekt overfor præeklamsi¹⁹¹.

Motion

Et Cochrane review fra 2006 konkluderer, at studierne er for små og af for svingende kvalitet til at konkludere noget om effekten af motion på risikoen for SGA/IUGR¹⁹².

Evidens B, IIb

Nicorette - Nicotine replacement therapy (NRT)

To meget små randomiserede studier har sammenlignet effekten af hhv. nikotintygg gummi¹⁹³ og nikotin plastre¹⁹⁴ med maternel rygning på koncentrationen af nicotin i blodet og på den føto-maternelle hæmodynamik. Studierne er for små til at konkludere, om NRT i graviditeten er mere fordelagtigt for fostret i forhold til rygning. Yderligere er den eksisterende litteratur for sparsom til at konkludere, at NRT er sikkert at anvende i graviditeten, idet dyrestudier har vist, at nikotin muligvis er toksisk overfor udviklingen af CNS¹⁹⁵. **Evidens B, IIb**

Nitrogen Oxid (NO) plaster

Tre mindre studier har vist, at transdermal administration af nitrogen oxid potentielt kan have gavnlige effekt på gravide med forhøjet modstand i det uteroplacentære kredsløb. Men litteraturen er for sparsom til at konkludere endeligt¹⁹⁶⁻¹⁹⁹. **Evidens B, IIb**

Phosphodiesterase-5 (PDE5) hæmmere (Sildenafil citrat, Viagra®)

Fra in-vitro studier på myometriebiopsier udtaget ved sectio fra kvinder med præeklamsi er det vist, at Sildenafil citrat signifikant reducerer vasokonstruktionen og øger vasodilatationen i de små arterier i myometriet²⁰⁰⁻²⁰².

Sildenafil kunne udgøre en potentiel terapeutisk strategi overfor IUGR, men den foreliggende litteratur er for sparsom. **Evidens B, IIb**

Rygeophør

Børn født af rygere har gennemsnitligt 150g lavere fødselsvægt og en 2,5 fold øget risiko for IUGR¹⁸⁸. I et nyligt opdateret Cochrane review viste pooling af resultaterne fra 16 RCT at rygeophør/ reduktion medfører gennemsnitlig 33 g (95% CI 11-55g) højere fødselsvægt i interventionsgruppen og en OR for lav fødselsvægt på 0.81 (95% CI, 0.70-0.94) i forhold til gruppen af kvinder, som fortsatte med at ryge under graviditeten¹⁹⁵. **Evidens A, I b**

Selen

Litteraturen er begrænset.

Prognose ved SGA/IUGR (ikke revideret 2014)

Korttidsprognose

GRIT studiet^{162,163} er et prospektivt randomiseret, kontrolleret studie. 547 kvinder (med 587 børn) med ”SGA-foster (AC<5 centil) i uge 24-36 og målt a. umbilicalis flow/venøse flow blev randomiseret til at føde ”straks” (dvs. <48 timer for at opnå steroideffekt) eller at vente til obstetrikeren fandt absolut indikation for forløsning. I alt kom 273 kvinder i ”straks”-gruppen og 274 i ”vente”-gruppen. Ved randomiseringen havde 191 af straks og 189 af ventegruppen fået steroid.

| Resultater | Forløsning | |
|---------------------|------------|-------|
| | Straks | Vente |
| Dage til fødsel | 0,9 | 4,9 |
| Død før udskrivelse | 29 | 27 |
| Dødfødt | 2 | 9 |
| Neonatal død | 23 | 12 |
| Død >28 dage | 4 | 6 |

I 2-års alderen sås en ikke-signifikant tendens til handicap (CP, stærkt nedsat syn, behov for høreapparat, IQ<70) i straks-gruppen, mest udtalt for børn med GA 24-30 uger. Den samlede risiko for CP i straks-gruppen (10 %) svarede til den tidligere beskrevne risiko for samme GA, mens der ikke sås nogen tilfælde af CP i vente-gruppen.

Garite finder i en prospektiv database med 37.000 singletons, 12.300 tvillinger og 2.150 trillinger med GA 23-35 uger, alle ”inborn” og levendefødte uden svære malformationer, at mortaliteten stiger signifikant - og ens - for alle grupper, ved FV <2SD. 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 SD²⁰³.

Fra samme database har Garite set på 30.000 børn (levendefødte uden svære malformationer) med GA 25-32 uger. Af disse var 1.400 (4,8%) med IUGR (intrauterin, se ovenfor), 2.900 (9,8%) SGA (fødselsvægt < - 15%) og i alt 3708 (12,3%) med enten IUGR, SGA eller begge¹⁶⁵. For alle grupper var mortaliteten signifikant højere ved vækstretardering (p<0,01)¹⁶⁵.

Gilbert har retrospektivt studeret en database over levendefødte børn, GA 26-41 uger, som var levende efter et år, i alt 1,4 mio. singletons født 1994-96 i Californien. Alle de børn, der er døde peri- og neonatalt er således ikke opgjort²⁰⁴. Han finder, at IUGR stiger med faldende GA. Fra GA 26 til GA 40 faldt andelen af graviditeter med IUGR fra 8,9 % til 1,1 %. Blandt levendefødte børn med IUGR og GA 30-34 blev fundet signifikant flere tilfælde af: RDS (respiratory distress syndrome), NEC og IVH, sammenlignet med børn, der ikke var IUGR med samme GA. Blandt børn med GA<30 eller GA>34 var der ingen forskel²⁰⁴.

Nogle studier har sammenlignet prognosen for tre grupper af præmature: 1: SGA, 2: AGA med samme GA og 3: samme FV og 4 uger lavere GA. Generelt er prognosen dårligst for de mest præmature og bedst for AGA-børnene med samme GA. Dette gælder f.eks. for IVH, persisterende ductus arteriosus og lungesygdom mens NEC og dårlig

vækst i 3-års-alderen ses hyppigst hos SGA-børnene^{205,206}. Hvis forskellen på GA bliver mindre (udtryk for mindre udtalt vækstretardering) udjævnes forskellen på neonatale problemer hos SGA og FV-grupperne²⁰⁷. Risikoen for IVH er øget hos præmature med ophævet diastolisk flow i UA, samt ved Apgar <7/10, lav GA og lav FV^{162,163}.

| Gestationsalder | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 |
|-------------------------------|--|-----|-----|-----|-----|------|
| Overlevelse i % (II) | 50% | 55% | 75% | 80% | 90% | >90% |
| Raske blandt overlevende (II) | 20% | 33% | 60% | 70% | 80% | 90% |
| Celeston & surfactant (II) | prognose 1-2 uger bedre end gennemsnit for gestationsalder | | | | | |
| < 85% af medianvægt (II) | prognose 1 uge dårligere end gennemsnit for gestationsalder | | | | | |
| < 75% af medianvægt (II) | prognose 2 uger dårligere end gennemsnit for gestationsalder | | | | | |

Tabel fra DSOG guideline [Prognose ved IUGR og præmaturitet](#)²⁰⁸ modificeret ud fra Garite^{165,203}.

Langtidsprognose

Det er efterhånden generelt accepteret, at det intrauterine miljø har en stor betydning for udvikling af sygdomme senere i livet. Lav fødselsvægt, som markør for skadelig intrauterin påvirkning, har i adskillige studier vist sig at være associeret med øget risiko for ”det metaboliske syndrom” (insulinresistens, Type 2 diabetes, hypertension, dyslipidæmi, appoplexia cerebri, coronart syndrom). Derudover tyder studier på, at IUGR har betydning for en lang række andre faktorer som intelligens, fertilitet og lungefunktion samt syn og postnatal vækst^{205,209-211}.

“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 næring²¹². 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 en lang række epidemiologiske studier^{9-11,14}, tvillingestudier¹³ samt studier af insulinresistens hos børn der blev født væksthæmmede¹².

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 vækstpurt 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 alderen²¹³⁻²¹⁶.

Betydningen af prematuritet

Et studie fra 2004 har vist, at risikoen for insulinresistens senere i livet er associeret til præmaturitet uafhængigt af, om børnene var AGA eller SGA. Studiet introducerer teorien om, at der er en såkaldt ”kritisk fase” i 24.-32. GA, hvor fosterets insulinfølsomhed påvirkes permanent, hvis det udsættes for uhensigtsmæssig påvirkning såvel intrauterint som ekstrauterint²¹⁷.

Kritik af Barker og hele teorien om ”fetal programming”

Teoriene kritiseres for ikke at tage hensyn til confounding af socioøkonomiske variable, specielt variable knyttet til fødselstidspunktet, der kunne tænkes at være disponerende for såvel lav fødselsvægt som senere uhensigtsmæssig livsstil (rygning, kost, fysisk aktivitet). Derudover tager få studier højde for, at årsagen til den lave fødselsvægt i nogle tilfælde også kan være den direkte årsag (via gener) til sygdomme hos afkommet. Endelig kritiseres studierne for at drage ensidige konklusioner på baggrund af modsatrettede resultater^{218,219}.

Relaterede Sandbjerg Guidelines

A. uterina flowmåling (2013)

Præterm fødsel (2001)

Mindre liv (2006)

Tvillinger – graviditet og fødsel (2010)

Prognose ved IUGR og præmaturitet (2000)

Små biometrier (2008)

Polyhydramnios (2003)

Tromboemboliske sygdomme (2006)

Lav PAPP-A (2006)

Biometrier (2007)

Oligohydramnios (2012)

Første trimester serum-biomarkører til prædiktation af adverse outcome (2009)

Arteria uterina flowmåling (2013)

Thyroideasygdomme – graviditet og fødsel (2008)⁵⁶

Terminsfastsættelse (2009)⁹¹.

Disclosure of interest

- 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

Referencer

- [1] . The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus - RCOG Guideline. 2013; .
- [2] Westergaard HB, Langhoff-Roos J. Doppler ultrasonography in singleton pregnancies at risk of intrauterine growth retardation-- a national estimate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; **81** : 534-539.
- [3] Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998; **316** : 1483-1487.
- [4] Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; **105** : 162-168.
- [5] 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.
- [6] Ounsted M, Moar V, Scott WA. Perinatal morbidity and mortality in small-for-dates babies: the relative importance of some maternal factors. *Early Hum Dev* 1981; **5** : 367-375.
- [7] Bukowski R. Fetal growth potential and pregnancy outcome. *Semin Perinatol* 2004; **28** : 51-58.
- [8] Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; **49** : 257-269.
- [9] Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; **1** : 1077-1081.
- [10] Barker DJ. Fetal programming of coronary heart disease. *Trends Endocrinol Metab* 2002; **13** : 364-368.
- [11] Forsdahl A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for arteriosclerotic heart disease? *Br J Prev Soc Med* 1977; **31** : 91-95.
- [12] Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; **82** : 402-406.
- [13] Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller Jensen D, Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997; **40** : 439-446.
- [14] Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, Osmond C, Barker DJ, Hales CN, Bleker OP. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 1998; **351** : 173-177.

- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Chauhan SP, Magann EF. Screening for fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol* 2006; **49** : 284-294.
- [18] Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; **208** : 290.e1-290.e6.
- [19] 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* 2012; **39** : 299-303.
- [20] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2013; **121** : 1122-1133.
- [21] 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.
- [22] Lausman A, McCarthy FP, Walker M, Kingdom J. Screening, diagnosis, and management of intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; **34** : 17-28.
- [23] . Normal Scales and Distribution. . 2006; .
- [24] 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.
- [25] Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JA. Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? *Obstet Gynecol* 1992; **80** : 1030-1038.
- [26] Larsen T, Larsen JF, Petersen S, Greisen G. Detection of small-for-gestational-age fetuses by ultrasound screening in a high risk population: a randomized controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99** : 469-474.
- [27] 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.
- [28] de Jong CL, Francis A, van Geijn HP, Gardosi J. Fetal growth rate and adverse perinatal events. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; **13** : 86-89.

- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Stratton JF, Scanail SN, Stuart B, Turner MJ. Are babies of normal birth weight who fail to reach their growth potential as diagnosed by ultrasound at increased risk? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **5** : 114-118.
- [34] Smith-Bindman R, Chu PW, Ecker JL, Feldstein VA, Filly RA, Bacchetti P. US evaluation of fetal growth: prediction of neonatal outcomes. *Radiology* 2002; **223** : 153-161.
- [35] Owen P, Donnet ML, Ogston SA, Christie AD, Howie PW, Patel NB. Standards for ultrasound fetal growth velocity. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; **103** : 60-69.
- [36] Owen P, Ogah J, Bachmann LM, Khan KS. Prediction of intrauterine growth restriction with customised estimated fetal weight centiles. *BJOG* 2003; **110** : 411-415.
- [37] Bachmann LM, Khan KS, Ogah J, Owen P. Multivariable analysis of tests for the diagnosis of intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 370-374.
- [38] Owen P, Harrold AJ, Farrell T. Fetal size and growth velocity in the prediction of intrapartum caesarean section for fetal distress. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104** : 445-449.
- [39] Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **(2)** : CD001451.
- [40] Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *Lancet* 1992; **339** : 283-287.
- [41] Gardosi J, Mongelli M, Wilcox M, Chang A. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; **6** : 168-174.
- [42] Pang MW, Leung TN, Sahota DS, Lau TK, Chang AM. Development of a customised birthweight standard for ethnic Chinese subjects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; **40** : 161-164.
- [43] Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology* 1991; **181** : 129-133.

- [44] De Jong CL, Francis A, Van Geijn HP, Gardosi J. Customized fetal weight limits for antenatal detection of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** : 36-40.
- [45] Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG* 2001; **108** : 830-834.
- [46] Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, Souza JP, Mori R, Gulmezoglu AM, Merialdi M. A global reference for fetal-weight and birthweight percentiles. *Lancet* 2011; **377** : 1855-1861.
- [47] Secher NJ, Kern Hansen P, Thomsen BL, Keiding N. Growth retardation in preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; **94** : 115-120.
- [48] Morken NH, Kallen K, Jacobsson B. Fetal growth and onset of delivery: a nationwide population-based study of preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195** : 154-161.
- [49] Hutcheon JA, Zhang X, Cnattingius S, Kramer MS, Platt RW. Customised birthweight percentiles: does adjusting for maternal characteristics matter? *BJOG* 2008; **115** : 1397-1404.
- [50] 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.
- [51] Allen VM, Joseph K, 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.
- [52] Chauhan SP, Magann EF, Velthius S, Nunn SL, Reynolds D, Scardo JA, Sanderson M, Thigpen BD, Martin JN, Jr. Detection of fetal growth restriction in patients with chronic hypertension: is it feasible? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; **14** : 324-328.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ, ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49** : 2303-2311.
- [56] Andersen LLT, Hansen BB, Grønbeck L, Helmuth E, Petersen KB, Damm P, Ovesen P, Thea Lousen T, Mathiesen ER, Rasmussen ÅK, Feldt-Rasmussen U. Thyroidea-sygdomme, graviditet og fødsel. 2009; .
- [57] 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.

- [58] Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; **95** : 3165-3170.
- [59] Ogborn AD. Pregnancy in patients with coeliac disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; **82** : 293-296.
- [60] 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.
- [61] Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, Leirisalo-Repo M, Stephansson E, Palosuo T, Teramo K, Friman C. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case-control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 1993; **2** : 125-131.
- [62] Spinillo A, Beneventi F, Epis OM, Montanari L, Mammoliti D, Ramoni V, Di Silverio E, Alpini C, Caporali R, Montecucco C. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008; **199** : 632.e1-632.e6.
- [63] 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.
- [64] Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics* 1999; **103** : 599-602.
- [65] Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, 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.
- [66] Gouin K, Murphy K, Shah PS, Knowledge Synthesis group on Determinants of Low Birth Weight and Preterm Births. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204** : 340.e1-340.12.
- [67] Smith LM, LaGasse LL, Derauf C, Grant P, Shah R, Arria A, Huestis M, Haning W, Strauss A, Della Grotta S, Liu J, Lester BM. The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 2006; **118** : 1149-1156.
- [68] Shah PS, Shah V, Knowledge Synthesis Group On Determinants Of Preterm/LBW Births. Influence of the maternal birth status on offspring: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; **88** : 1307-1318.
- [69] 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.
- [70] Monari F, Facchinetti F. Management of subsequent pregnancy after antepartum stillbirth. A review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23** : 1073-1084.

- [71] 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.e1-28.e8.
- [72] McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA, Taylor RS, Chan EH, Kenny LC, Baker PN, Moss-Morris R, Chappell LC, North RA, SCOPE consortium. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010; **117** : 1599-1607.
- [73] 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.
- [74] Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. *Obstet Gynecol* 2007; **110** : 128-133.
- [75] Ananth CV, 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.
- [76] 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.
- [77] Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Cromi A, Durig P. Single and multiple umbilical cord cysts in early gestation: two different entities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 215-219.
- [78] Sepulveda W, Leible S, Ulloa A, Ivankovic M, Schnapp C. Clinical significance of first trimester umbilical cord cysts. *J Ultrasound Med* 1999; **18** : 95-99.
- [79] Liu CC, Pretorius DH, Scioscia AL, Hull AD. Sonographic prenatal diagnosis of marginal placental cord insertion: clinical importance. *J Ultrasound Med* 2002; **21** : 627-632.
- [80] Heinonen S, Ryyanen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Perinatal diagnostic evaluation of velamentous umbilical cord insertion: clinical, Doppler, and ultrasonic findings. *Obstet Gynecol* 1996; **87** : 112-117.
- [81] Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; **19** : 87-104.
- [82] Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, Pinborg A. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013; **99** : 1637-1643.
- [83] Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME, FASTER Consortium.

Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190** : 745-750.

[84] 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.

[85] Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 2000; **96** : 950-955.

[86] Khalil MI, Sagr ER, Elrifaei RM, Abdelbasit OB, Halouly TA. 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.

[87] Jensen L, Kristiansen A, Mohapeloa H, Pilsgaard K, Tabor A, Wøjdemann K. Single Umbilical Artery - DFMS Guideline. 2007; .

[88] Ulbjerg N, Gjørup V, Nørgaard P, Jakobsen TJ, Pihl K, Tabor A, Østergaard M, Munch AC, Ida Kirkegaard I, Sørensen AN. DSOG Guideline vedr. Arteria uterina flowmåling. 2013; .

[89] Pedersen NG, Zingenberg H, Olesen AW, Søgaard K, Bohm J, Farlie R. DFMS Guideline vedr. små biometrier. 2008; .

[90] 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.

[91] Colmorn L, Kirkegaard I, Olesen A, Poulsen L, Sperling L, Storgaard L, Ulbjerg N. Terminsfastsættelse - DSOG Guideline. 2009; .

[92] Bais JM, 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.

[93] Bergman E, Kieler H, Petzold MG, Sonesson C, Axelsson O. Symphysis-fundus measurements for detection of small for gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85** : 407-412.

[94] 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.

[95] 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.

[96] 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.

- [97] 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.
- [98] Westergaard HB, Langhoff-Roos J, Lingman G, Marsal 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* 2001; **17** : 466-476.
- [99] Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **9** : 271-286.
- [100] Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol* 2004; **28** : 67-80.
- [101] Gudmundsson S, Marsal K. Receiver operating characteristic curves of fetal, umbilical and uteroplacental blood velocity waveforms as predictors of fetal outcome. *Zentralbl Gynakol* 1991; **113** : 601-607.
- [102] Gudmundsson S, Korszun P, Olofsson P, Dubiel M. New score indicating placental vascular resistance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; **82** : 807-812.
- [103] Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **(2)** : CD000073.
- [104] Bricker L, Neilson JP. Routine doppler ultrasound in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **(2)** : CD001450.
- [105] Arbeille P, Maulik D, Fignon A, Stale H, Berson M, Bodard S, Locatelli A. Assessment of the fetal PO₂ changes by cerebral and umbilical Doppler on lamb fetuses during acute hypoxia. *Ultrasound Med Biol* 1995; **21** : 861-870.
- [106] Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaidis KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32** : 160-167.
- [107] 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* 2011; **37** : 191-195.
- [108] Hernandez-Andrade E, Stampalija T, Figueras F. Cerebral blood flow studies in the diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; **25** : 138-144.
- [109] Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Puerto B, Gratacos E. Longitudinal brain perfusion changes in near-term small-for-gestational-age fetuses as measured by spectral Doppler indices or by fractional moving blood volume. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **203** : 42.e1-42.e6.
- [110] Jain M, Farooq T, Shukla RC. Doppler cerebroplacental ratio for the prediction of adverse perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; **86** : 384-385.

- [111] Cruz-Martinez R, Figueras F. The role of Doppler and placental screening. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; **23** : 845-855.
- [112] Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; **79** : 416-420.
- [113] Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, Mari G. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **180** : 750-756.
- [114] Odibo AO, Goetzinger KR, Cahill AG, Odibo L, Macones GA. Combined Sonographic Testing Index and Prediction of Adverse Outcome in Preterm Fetal Growth Restriction. *Am J Perinatol* 2013; .
- [115] 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.
- [116] Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 124-127.
- [117] Figueroa-Diesel H, Hernandez-Andrade E, Acosta-Rojas R, Cabero L, Gratacos E. Doppler changes in the main fetal brain arteries at different stages of hemodynamic adaptation in severe intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30** : 297-302.
- [118] Benavides-Serralde A, Scheier M, Cruz-Martinez R, Crispi F, Figueras F, Gratacos E, Hernandez-Andrade E. Changes in central and peripheral circulation in intrauterine growth-restricted fetuses at different stages of umbilical artery flow deterioration: new fetal cardiac and brain parameters. *Gynecol Obstet Invest* 2011; **71** : 274-280.
- [119] Bartha JL, Moya EM, Hervias-Vivancos B. Three-dimensional power Doppler analysis of cerebral circulation in normal and growth-restricted fetuses. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; **29** : 1609-1618.
- [120] Cruz-Martinez R, Figueras F, Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde A, Gratacos E. Normal reference ranges of fetal regional cerebral blood perfusion as measured by fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37** : 196-201.
- [121] Hernandez-Andrade E, Jansson T, Figueroa-Diesel H, Rangel-Nava H, Acosta-Rojas R, Gratacos E. Evaluation of fetal regional cerebral blood perfusion using power Doppler ultrasound and the estimation of fractional moving blood volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **29** : 556-561.
- [122] Baschat AA. Doppler application in the delivery timing of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23** : 111-118.
- [123] Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **23** : 119-125.

- [124] Figueras F, Martinez 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* 2003; **21** : 250-255.
- [125] Muller 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.
- [126] Ritter S, Jorn 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.
- [127] Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackeloer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GH. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **18** : 564-570.
- [128] Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **16** : 407-413.
- [129] Gudmundsson S, Tulzer G, Huhta JC, Marsal K. Venous Doppler in the fetus with absent end-diastolic flow in the umbilical artery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; **7** : 262-267.
- [130] Piazzè J, Anceschi M, Amici F, Vitali S, Cignini P, Terracina GM, Cosmi EV. Effects of betamethasone administration on maternal-fetal Doppler velocimetry. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000; **71 Suppl 1** : 357-360.
- [131] Piazzè J, Anceschi MM, Cerekja A, Cosmi E, Meloni P, Alberini A, Pizzulo S, Argento T, Cosmi EV. The combined effect of betamethasone and ritodrine on the middle cerebral artery in low risk third trimester pregnancies. *J Perinat Med* 2007; **35** : 135-140.
- [132] Piazzè JJ, Anceschi MM, La Torre R, Amici F, Maranghi L, Cosmi EV. Effect of antenatal betamethasone therapy on maternal-fetal Doppler velocimetry. *Early Hum Dev* 2001; **60** : 225-232.
- [133] Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12** : CD007863.
- [134] Haley J, Tuffnell DJ, Johnson N. Randomised controlled trial of cardiotocography versus umbilical artery Doppler in the management of small for gestational age fetuses. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104** : 431-435.
- [135] Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, Arstrom K, Marsal K. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992; **340** : 936-940.
- [136] Williams KP, Farquharson DF, Bebbington M, Dansereau J, Galerneau F, Wilson RD, Shaw D, Kent N. Screening for fetal well-being in a high-risk pregnant population comparing the

nonstress test with umbilical artery Doppler velocimetry: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188** : 1366-1371.

[137] Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27** : 41-47.

[138] Serra V, Moulden M, Bellver J, Redman CW. The value of the short-term fetal heart rate variation for timing the delivery of growth-retarded fetuses. *BJOG* 2008; **115** : 1101-1107.

[139] Turan S, Turan OM, Berg C, Moyano D, Bhide A, Bower S, Thilaganathan B, Gembruch U, Nicolaides K, Harman C, Baschat AA. Computerized fetal heart rate analysis, Doppler ultrasound and biophysical profile score in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; **30** : 750-756.

[140] Soncini E, Ronzoni E, Macovei D, Grignaffini A. Integrated monitoring of fetal growth restriction by computerized cardiotocography and Doppler flow velocimetry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **128** : 222-230.

[141] Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Nicolaides KH. Prediction of morbidity in small and normally grown fetuses by fetal heart rate variability, biophysical profile score and umbilical artery Doppler studies. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; **100** : 742-745.

[142] Hecher K, Hackeloer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **9** : 152-161.

[143] 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.

[144] Baschat AA. Integrated fetal testing in growth restriction: combining multivessel Doppler and biophysical parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; **21** : 1-8.

[145] Hecher K. Assessment of ductus venosus flow during the first and early second trimesters: what can we expect? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; **17** : 285-287.

[146] Baird SM, Ruth DJ. Electronic fetal monitoring of the preterm fetus. *J Perinat Neonatal Nurs* 2002; **16** : 12-24.

[147] Matsuda Y, Maeda T, Kouno S. The critical period of non-reassuring fetal heart rate patterns in preterm gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; **106** : 36-39.

[148] Yanagihara T, Ueta M, Hanaoka U, Tanaka Y, Kuno A, Kanenishi K, Yamashiro C, Tanaka H, Hata T. Late second-trimester nonstress test characteristics in preterm delivery before 32 weeks of gestation. *Gynecol Obstet Invest* 2001; **51** : 32-35.

- [149] 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.
- [150] Ertberg P, Fabricius M, Farlie R, Gjørup V, Hoseth E, Huusom L, Nørgaard L, Sperling L, Tabor A, Wøjdemann K. DFMS guideline vedr oligohydramnios. 2012; .
- [151] Petersen OB, Bjørn SF, Andreasen KR, Larsen LU, Stornes I, Vejerslev L. DSOG guideline vedr mindre liv. 2006; .
- [152] Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, Mussalli GM, Avila C, Harman CR, Menticoglou S. Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **181** : 1231-1236.
- [153] Alfirevic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **(2)** : CD000038.
- [154] Tyrrell SN, Lilford RJ, Macdonald HN, Nelson EJ, Porter J, Gupta JK. Randomized comparison of routine vs highly selective use of Doppler ultrasound and biophysical scoring to investigate high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; **97** : 909-916.
- [155] Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **168** : 547-555.
- [156] Horn LC, 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.
- [157] King CR, Lovrien EW. Chorioangioma of the placenta and intrauterine growth failure. *J Pediatr* 1978; **93** : 1027-1028.
- [158] Bjoro K, Jr. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. *Ann Chir Gynaecol* 1981; **70** : 316-322.
- [159] Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004; **59** : 617-627.
- [160] Menendez C, Ordi J, Ismail MR, Ventura PJ, Aponte JJ, Kahigwa E, Font F, Alonso PL. The impact of placental malaria on gestational age and birth weight. *J Infect Dis* 2000; **181** : 1740-1745.
- [161] Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006; **21** : 399-409.
- [162] GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; **110** : 27-32.

- [163] Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M, GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364** : 513-520.
- [164] Hershkovitz R, Kingdom JC, Geary M, Rodeck CH. Fetal cerebral blood flow redistribution in late gestation: identification of compromise in small fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15** : 209-212.
- [165] Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191** : 481-487.
- [166] Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; **109** : 253-261.
- [167] Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonico A, Visser GH, Wolf H, TRUFFLE Group. 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* 2013; **42** : 400-408.
- [168] Boers KE, Vijgen SM, Bijlenga D, van der Post JA, Bekedam DJ, Kwee A, van der Salm PC, van Pampus MG, Spaanderman ME, de Boer K, Duvekot JJ, Bremer HA, Hasaart TH, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, van Meir CA, Willekes C, Wijnen EJ, Rijken M, le Cessie S, Roumen FJ, Thornton JG, van Lith JM, Mol BW, Scherjon SA, DIGITAT study group. Induction versus expectant monitoring for intrauterine growth restriction at term: randomised equivalence trial (DIGITAT). *BMJ* 2010; **341** : c7087.
- [169] van Wyk L, Boers KE, van der Post JA, van Pampus MG, van Wassenaer AG, van Baar AL, Spaanderman ME, Becker JH, Kwee A, Duvekot JJ, Bremer HA, Delemarre FM, Bloemenkamp KW, de Groot CJ, Willekes C, Roumen FJ, van Lith JM, Mol BW, le Cessie S, Scherjon SA, DIGITAT Study Group. 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.e1-406.e7.
- [170] 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.e1-376.e7.
- [171] 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.e1-318.e6.
- [172] Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, Lipkind HS. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol* 2012; **120** : 560-564.

- [173] Grant A, Glazener CM. Elective caesarean section versus expectant management for delivery of the small baby. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **(2)** : CD000078.
- [174] 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.
- [175] Freeman RK. The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. *Am J Obstet Gynecol* 1975; **121** : 481-489.
- [176] 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.
- [177] Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Bed rest in hospital for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; **(2)** : CD000034.
- [178] Hodnett ED, Fredericks S, Weston J. Support during pregnancy for women at increased risk of low birthweight babies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **(6):CD000198. doi** : CD000198.
- [179] Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal nutrient supplementation for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **(1)** : CD000148.
- [180] Say L, Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Maternal oxygen administration for suspected impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **(1)** : CD000137.
- [181] Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH, Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; **367** : 1145-1154.
- [182] Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; **(4)** : CD004227.
- [183] Salvig JD, Fuglsang J, Jørgensen M, Christiansen OB, Poulsen LG, Weber T. DSOG guideline vedr thromboemboliske sygdomme (herunder APLS). 2006; .
- [184] Mello G, Parretti E, Fatini C, Riviello C, Gensini F, Marchionni M, Scarselli GF, Gensini GF, Abbate R. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. *Hypertension* 2005; **45** : 86-91.
- [185] Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, Sara De C, Giancarlo P, Alessandro C. Prophylaxis of recurrent preeclampsia: low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. *Hypertens Pregnancy* 2006; **25** : 115-127.
- [186] Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **(3)** : CD001059.

- [187] Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **(4)** : CD000032.
- [188] Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987; **65** : 663-737.
- [189] Stein AD, Zybert PA, van de Bor M, Lumey LH. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. *Int J Epidemiol* 2004; **33** : 831-836.
- [190] Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **(3)** : CD003402.
- [191] Ehrenberg A. Non-medical prevention of pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; **164** : 108-110.
- [192] Kramer MS, McDonald SW. Aerobic exercise for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; **(3)** : CD000180.
- [193] Oncken CA, Hatsukami DK, Lupo VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. Effects of short-term use of nicotine gum in pregnant smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1996; **59** : 654-661.
- [194] Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami DK, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics. *Obstet Gynecol* 1997; **90** : 569-574.
- [195] Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; **(4)** : CD001055.
- [196] Cacciatore B, Halmesmaki E, Kaaja R, Teramo K, Ylikorkala O. Effects of transdermal nitroglycerin on impedance to flow in the uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; **179** : 140-145.
- [197] Cacciatore B, Paakkari I, Toivonen J, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Randomized comparison of oral and transdermal hormone replacement on carotid and uterine artery resistance to blood flow. *Obstet Gynecol* 1998; **92** : 563-568.
- [198] Di Iorio R, Marinoni E, Gazzolo D, Letizia C, Di Netta T, Cosmi EV. Maternal nitric oxide supplementation increases adrenomedullin concentrations in growth retarded fetuses. *Gynecol Endocrinol* 2002; **16** : 187-192.
- [199] Nakatsuka M, Tada K, Kimura Y, Asagiri K, Kamada Y, Takata M, Nakata T, Inoue N, Kudo T. Clinical experience of long-term transdermal treatment with nitric oxide donor for women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; **47** : 13-19.
- [200] Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90** : 2550-2555.

- [201] Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Kenny LC, Taggart MJ, Skillern L, Machin I, Baker PN. Phosphodiesterase-5 inhibitors and omental and placental small artery function in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; **127** : 41-49.
- [202] Wareing M, Myers JE, O'hara M, Kenny LC, Warren AY, Taggart MJ, Skillern L, Machin I, Baker PN. Effects of a phosphodiesterase-5 (PDE5) inhibitor on endothelium-dependent relaxation of myometrial small arteries. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **190** : 1283-1290.
- [203] 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.
- [204] Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188** : 1596-9; discussion 1599-601.
- [205] Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Bassan H, Posner E, Kutai M, Many A, Jaffa AJ, Harel S. Six-year follow-up of children with intrauterine growth retardation: long-term, prospective study. *J Child Neurol* 2000; **15** : 781-786.
- [206] Sung IK, Vohr B, Oh W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993; **123** : 618-624.
- [207] Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003; **112** : e30-8.
- [208] Esberg G, Henriksen TB, Uldbjerg N, Petersen OB, Skibsted L. DSOG guideline (oplæg) vedr prognose ved IUGR og præmaturitet. . 2000; .
- [209] 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.
- [210] Paz I, Laor A, Gale R, Harlap S, Stevenson DK, Seidman DS. Term infants with fetal growth restriction are not at increased risk for low intelligence scores at age 17 years. *J Pediatr* 2001; **138** : 87-91.
- [211] Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; **97** : 954-960.
- [212] Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; **35** : 595-601.
- [213] Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM, Martyn CN, de Swiet M. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; **105** : 1088-1092.

[214] Eriksson JG, Forsen T. Unravelling the fetal origins hypothesis. *Lancet* 2002; **360** : 2072; author reply 2074-5.

[215] Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001; **322** : 949-953.

[216] Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiol* 2003; **547** : 5-10.

[217] Hofman PL, Regan F, Jackson WE, Jefferies C, Knight DB, Robinson EM, Cutfield WS. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004; **351** : 2179-2186.

[218] Kramer MS. Invited commentary: association between restricted fetal growth and adult chronic disease: is it causal? Is it important? *Am J Epidemiol* 2000; **152** : 605-608.

[219] Kramer MS, Joseph KS. Enigma of fetal/infant-origins hypothesis. *Lancet* 1996; **348** : 1254-1255.

English summary – Danish IUGR-guideline 2014

Cut-off

- This guideline recommends assessment, follow-up and handling in cases with ultrasound (UL) estimated fetal weight $<-15\%$ (< 10 percentile), which is defined as cut-off for SGA/IUGR.

Screening, investigations and control

Background

- Fetuses with IUGR are at increased risk of intrauterine fetal death, peripartum asphyxia and neonatal complications. In addition they may have increased risk of a number of medical diseases later in life. **Evidence A-B, I-II**
- Epidemiological studies have shown, that a birth weight between -15 og -22% is associated with a slightly to moderate (1,1-3,1) and gestational age dependent, significant increased risk of adverse obstetric outcome. Further, a birth weight less than -22% is associated with an increased and significant (2,7-4,4) risk of adverse outcome. **Evidence B, IIa**

Screening of all pregnant women

- There is no evidence that low risk women benefit from ultrasound screening for fetal size and growth. **Evidence B-C, II-III**
- It is relevant to identify groups at risk for further assessment/follow-up (table 2). **Evidence B-C, II-III**
- Assessment of fetal size by abdominal palpation can be used, but because of the uncertainty of the method it cannot stand alone. **Evidence C-D, III-IV**
- Assessment of fetal size by symphysis-fundal height measurements can be used, especially serial measurements, but because of the uncertainty of the method it cannot stand alone. **Evidence C, II**
- It is not recommended to screen low risk pregnant women with measurement of flow in the uterine artery (UtA). **Evidence B, II**

Screening of groups at risk

- Measurement by ultrasonography of estimated fetal weight (EFW) is a screening tool for low birth weight because of the uncertainty of the measurement. The detection rate for children with low birth weight (BW) is dependent on the cut-off of EFW.
If the cut-off is defined as $< -22\%$ a detection rate of 30-50 % for children born with low BW (-22%) and a corresponding false positive rate (FPR) of about 1,5 % is expected. If the cut-off is set at $< -15\%$ then 80 % of children born with low BW (-22%) are detected and the false positive rate (FPR) will be around 9% (see

Appendix 2).

- Pregnant women with increased risk of IUGR should be offered UL-biometry EFW based on individual assessment at for example gestational age (GA) 28 og 34. **Evidence C, III**
- When screening pregnant women at increased risk of IUGR measurement of flow in UtA in the 1st and 2nd trimester may be included as part of an overall risk assessment in order to optimize the follow-up program and possibly start treatment with ASA in the therapeutic window (before GA 16). Measurement of flow in UtA in the 1st trimester has a poorer sensitivity and specificity than in the 2nd trimester. **Evidence C, III**
- If the flow in UtA is normal in GA 22-24 no further control of UtA is indicated. **Evidence C, III**

Investigation and control if SGA / IUGR (table 1)

- Assessment of fetal size by UL-biometry is recommended when investigating and controlling for suspected SGA. **Evidence C, III**
- Several smaller studies have shown, that also stagnant UL EFW (decrease in weight percentil >20, change in z-score or grams/day) is a risk factor, but because of the uncertainty of UL EFW the identification of stagnant growth is difficult. **Evidence C, III**
- There is no clear definition of stagnant growth, but this group recommends: decrease in weight percentile > 20 over 2 weeks. Stagnant growth is not included in the definition of IUGR, but should be considered as an aggravating factor in relation to IUGR. **Evidence D, III**
- It is not recommended to use customized growth charts routinely in assessment of the fetal weight deviation, because the expected improved prediction of truly IUGR probably is minimal in comparison with the routinely use of Hadlocks formula, when calculating FW. **Evidence C, II**
- Assessment of pregnant women in high risk of IUGR by flow in the umbilical artery (UA) and the resulting handling decreases the perinatal mortality and morbidity and is therefore recommended in cases of suspected and/or control of SGA/IUGR. **Evidence A, Ia**
- It is not indicated to do routinely measurements of flow in UA in pregnant women at low risk for IUGR. **Evidence A, Ia**
- In case of SGA/IUGR, UA and MCA flow should be assessed. **Evidence C, III**

- It is recommended to use CPR to assess the fetal redistribution in all cases of suspected IUGR. **Evidence- B-C , II-III**
- It is recommended to use Astrasia to calculate the CPR and use <2.5% percentile as the threshold for abnormal CPR. **Evidence- C-D , III-IV**
- Treatment with steroids can cause a transient improvement in the flow of the UA and DV, while flow in the MCA and UtA are not affected. **Evidence C III**
- Especially at GA <32 weeks (and especially at EFW < -33 %) flow in DV should always be assessed and taken into account when considering preterm delivery. In cases with abnormal venous flow immediate delivery should always be considered. **Evidence C III**
- Antenatal CTG may be used in assessment of the fetal condition in combination with UL examination in cases where SGA or IUGR is suspected. **Evidence- B-C, III**
- The assessment of amniotic fluid volume and fetal movements should be part of the examination of the fetus. **Evidence C, III**
- If the second trimester anomaly scan has not been performed, this should be done in all cases of SGA/IUGR including assessment of the placenta and umbilical cord insertion. If EFW < -33% an expert ultrasound examination should be considered including fetal heart assessment and if relevant assessment for aneuploidy and intrauterine infection. **Evidence C, III**

Timing and mode of delivery:

The following should always be taken into account:

5. If EFV < 500 g delivery is rarely indicated. **Evidence C, III**
6. Is the fetus viable?
7. It is often indicated to await the effect of steroids in cases where the gestational age <34 weeks. **Evidence C, III**
8. If the ductus venosus flow is abnormal prompt delivery is recommended - depending on gestational age. **Evidence C, III**

Indications for delivery (- depending on gestational age) Evidence B-C, II-III:

- **GA > 28: Changes in the CTG seen as:**
 - Unprovoked or late decelerations
 - Probably reduced variability

- **GA < 32 and early SGA with repealed/reversed diastolic flow (flow class 3) in the UA:**
 - Delivery if abnormal flow in DV/pulsating flow in the umbilical vein (UV).
 - If normal venous flow delivery no later than GA 32.
- **GA ≥ 32:**
 - Delivery if flow class 3 in the UA
 - If abnormal flow in the UA and/or low CPR delivery no later than GA 37.
- **SGA and normal flow:**
 - Delivery should be considered from GA 37, depending on the severity of the the growth impairment and an overall individual assessment. Delivery can be exposed in cases of slight SGA and no other aggravating factors, whereas severe SGA and/or other aggravating factors will indicate delivery at GA 37.

Mode of delivery

Vaginal delivery is recommended if (Evidence C, III):

- UA flow class 0, 1 og 2A
- Consider CTG "stress-test" before vaginal delivery
- The fetus should be assessed by continous fetal surveillance during active delivery

Cesarean section is recommended if (Evidence C, III):

- UA flow class 2B and 3
- Abnormal flow in DV and/or UV
- Consider caesarean section if:
 - Abnormal biophysical profile
 - Fetal redistribution (reduced CPR)
 - EFW < -33%
 - Changes in the CTG during stress-test

Prophylaxis/treatment

- If current IUGR smoking should be discouraged and 24 hour oxygen treatment can be considered. **Evidence A, Ib**
- Women with previuos IUGR should be recommended not to smoke. **Evidence A, Ib**
- Women with previuos IUGR should be recommended a minimum of 7 kilo weight gain in the coming pregnancy and to eat a varied diet. **Evidence D, III**
- Investigation for thrombophilia should be offered to all women with previous severe IUGR. **Evidence D, III**

- If previous IUGR and thrombophilia prophylactic treatment with LMWH/low-dose ASA can be indicated depending on the type of trombofilia. **Evidence D, IV**
- If previous severe preeclampsia and IUGR treatment with low-dose ASA may be considered. **Evidence A, Ib**

Prognosis

The prognosis is strongly associated with gestational age at delivery and the GRIT study support a pending attitude in timing of delivery. **Evidence B, II**

SGA is associated with the metabolic syndrome, impaired intelligence, fertility, vision and growth. **Evidence B-C, II-III**

Appendiks

Appendiks 1. Kodevejledning IUGR

Tilvækstskanninger

Normal undersøgelse

Aktionsdiagnose

- (A) **DZ368U** Prænatal ultralydundersøgelse 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 FGR (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 2. Cut-off for SGA/IUGR - Beregning af sensitivitet, specificitet, FPR, FNR, PPV og NPV ud fra cut-off på hhv. - 15% og - 22%.

Antagelser:

- 1) SGA ved fødslen er defineret som en fødselsvægt på >-22% (~<2,3 percentilen)
- 2) Ved brug af cut-off for EFW på -15% (~10percentilen) identificeres 80% af de fostre som vil blive født SGA. Ved brug af cut-off for EFW på -22% identificeres 30-50% af de fostre som vil blive født SGA.

| cut off 15% (=10 test pos) | SGA (22%) = 2,3 test pos | 80% caught (80% of 2,3 = 1,84) | |
|---|-----------------------------|---|--|
| | SGA (a) | non-SGA (c) | |
| UL pos | 1,84 | 8,16 | |
| | (b) | (d) | |
| UL neg | 0,46 | 89,54 | |
| Sens (a/(a+b)) | 0,80 | 80,0 | |
| Spec (d/(c+d)) | 0,92 | 91,6 | |
| FPR (c/(c+d)) | 0,08 | 8,4 | |
| FNR (b/(a+b)) | 0,20 | 20,0 | |
| PPV (a/(a+c)) | 0,18 | 18,4 | |
| NPV (d/(b+d)) | 0,99 | 99,5 | |

| cut off 22% (2,3 test pos) | SGA (22%) = 2,3 test pos | 30% caught (30% of 2,3 = 0,7) | |
|---|-----------------------------|--|--|
| | SGA (a) | non-SGA (c) | |
| UL pos | 0,7 | 1,6 | |
| | (b) | (d) | |
| UL neg | 1,6 | 96,1 | |
| Sens (a/(a+b)) | 0,30 | 30,4 | |
| Spec (d/(c+d)) | 0,98 | 98,4 | |
| FPR (c/(c+d)) | 0,02 | 1,6 | |
| FNR (b/(a+b)) | 0,70 | 69,6 | |
| PPV (a/(a+c)) | 0,30 | 30,4 | |
| NPV (d/(b+d)) | 0,98 | 98,4 | |

| cut off 22% (2,3 test pos) | SGA (22%) = 2,3 test pos | 50% caught (50% of 2,3 = 1,15) | |
|---|-----------------------------|---|--|
| | SGA (a) | non-SGA (c) | |
| UL pos | 1,15 | 1,15 | |
| | (b) | (d) | |
| UL neg | 1,15 | 96,55 | |
| Sens (a/(a+b)) | 0,50 | 50,0 | |
| Spec (d/(c+d)) | 0,99 | 98,8 | |
| FPR (c/(c+d)) | 0,01 | 1,2 | |
| FNR (b/(a+b)) | 0,50 | 50,0 | |
| PPV (a/(a+c)) | 0,50 | 50,0 | |
| NPV (d/(b+d)) | 0,99 | 98,8 | |

a = sandt positive

b = falsk negative
c = falsk positive
d = sandt negative

Appendiks 3. Risikovurdering for IUGR/FGR

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 | 36 ⁺⁰ |
| Risikoscore ≥4 | X | X | X | X | X | X | 37 ⁺⁰ |

Risikofaktorer

| Anamnese | Poi nt | Amb | | Poi 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 aktuell medicinsk beh | 1 | | BMI ≥35, ELLER BMI <18,5 | 1 | |
| Ja, aktuell 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 "visitationsscore" | | 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 | | | | | |
| HC₁₉ eller AC₁₉: | | | 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