

Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger - revideret 2023

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Line Dalgaard	Post-intro	Gyn/Obst afd Hvidovre Hospital
Charlotte Kvist Ekelund	Overlæge	Gyn/Obst afd Rigshospitalet
Julie Buchholt Hebnes	Afdelingslæge	Gyn/Obst afd Hvidovre Hospital
Lars Pristed Jensen	Kursist	Gyn/Obst afd Herlev Hospital
Oria Asif Mahmood	Kursist	Gyn/Obst afd Herlev Hospital
Astrid Skov Midtiby	PhD studerende, 1. reservelæge	Genetisk afd Rigshospitalet
Nina Gros Pedersen	Overlæge	Gyn/Obst afd Nordsjællands Hospital
Wiebke Schroeter	Overlæge	Gyn/Obst afd Hvidovre Hospital
Helle Zingenberg	Overlæge	Gyn/Obst afd Herlev Hospital

[Korrespondance:](#)

Tovholder

Nina Gros Pedersen nina.maria.gros.pedersen@regionh.dk

[Status](#)

Første guideline vedtaget 2008, arbejdsgruppens medlemmer:

Nina Gros Pedersen, Helle Zingenberg, Annette Wind Olesen, Kirsten Søgaard, Jeppe Bohm og Richard Farlie

Diskuteret af DSFM dato: 27 april 2023

Revideret udkast dato: 27 april 2023

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger - revideret 2023.....	1
Forfattere:.....	1
Korrespondance:.....	1
Status.....	1
Indholdsfortegnelse:.....	2
Resume af kliniske rekommandationer:.....	3
English summary (afventer).....	4
Indledning og baggrund:.....	4
1) Hvordan defineres små biometrier i 1. trimester ? Skal vi fortsat anvende diskrepans mellem termin sat ved CRL og SM og i så fald hvor mange dages diskrepans skal det dreje sig om, og hvilke krav stiller vi til menstruationsanamnesen?.....	7
Resume af evidens.....	8
Kliniske rekommandationer.....	9
Referenceliste:.....	9
2) Er diskrepans mellem termin efter SM og termin efter UL associeret med adverse graviditets outcome?.....	10
Resume af evidens.....	11
Referenceliste:.....	11
3) Hvordan skal graviditeten følges ved fund af diskrepans i termin mellem SM og termin sat ved UL ?.....	13
Kodning:.....	13
4) Er der indikation for at tilbyde genetisk diagnostik ved fund af små biometrier i 1. trimester?.....	14
Resume af evidens.....	16
Kliniske rekommandationer.....	16
Referenceliste:.....	16
5) Hvordan defineres "små biometrier" i 2. trimester?.....	17
Kliniske rekommandationer	
Styrke.....	18
Referenceliste:.....	18
6) Er små biometrier i 2. trimester associeret med adverse graviditets outcome?.....	19
Resume af evidens.....	24
Kliniske rekommandationer.....	25
7) Hvordan skal graviditeten følges ved fund små biometrier i 2 trimester?.....	27
8) Er der indikation for at tilbyde genetisk diagnostik ved fund af små biometrier i 2. trimester?.....	28
Resume af evidens.....	31
Kliniske rekommandationer.....	31

Resume af kliniske rekommandationer:

Første trimester	
<p>Ved forskel ≥ 8 dage mellem gestationsalder beregnet ud fra sidste menstruation / transfereringsdato og CRL anbefales det at der ved:</p> <p>CRL mindre end 45 mm svt GA 11+0 gives ny tid til 1. trimester skanning 14 dage senere og tilvækst vurderes her</p> <p>CRL større eller lig med 45 mm: Hvis der er stor diskrepans i gestationsalderen fastsat ved CRL og tidligere gestationsalderbestemmelse samtidig med at cFTS risiko estimatet for kromosom anomalier er tæt på cut-off, kan der overvejes invasiv diagnostik (CMA). Alternativt overvej tidlig misdannelsesskanning.</p>	<p>B</p> <p>C</p>
Andet trimester	
<p>HO, AO eller femur, som i ASTRAIA har en z-score mindre end -2 defineres som værende en abnorm lille biometri</p> <p>EFW under 22 % beregnet ved Hadlocks formel defineres som værende en abnorm lille biometri</p>	<p>B</p> <p>B</p>
<p>Det anbefales at fostre med små biometrier i andet trimester ses af føtalmediciner og der gøres individuel vurdering om hvorvidt der er indikation for invasiv prøve (CMA)</p> <p>Det anbefales at der gøres opfølgende ultralydskontrol ved GA 24 uger og herefter lægges individuel plan, for nærmere detaljer se flowchart</p>	<p>B</p>
<p>Følgende tilfælde bør konfereres med Klinisk Genetisk Afdeling om der er behov for yderligere genetisk udredning:</p> <ul style="list-style-type: none">-Fostre med udtalt små biometrier, uden påvist placenta insufficiens.-Fostre med små biometrier i kombination med strukturelle anomalier	<p>C</p>

English summary

Afventer

Forkortelser:

AO = Abdominal omkreds
BPD = biparietal diameter
CNV = Copy Number Variant
CMA = Chromosomal Microarray
CI= Confidence Interval
CRL = Crown Rump Length
EFW = Estimated Fetal Weight
FL = femur længde
GA = Gestations alder
HO = Hovedomfang
FGR = Fetal Growth Restriction
SM = Sidste menstruations 1. dag
STD = Standarddeviation
WES = Whole exome sequencing
WGS = Whole genome sequencing

Indledning og baggrund:

Betydningen af små biometrier eller væksthæmning, der konstateres allerede i første eller begyndelsen af andet trimester, er langt mindre belyst i litteraturen end betydningen af små biometrier/ væksthæmning, der konstateres sent i andet eller i tredje trimester. Kun få studier har undersøgt sammenhæng mellem graviditets outcome og små biometrier/ tidlig væksthæmning, hvilket vanskeliggør den kliniske håndtering.

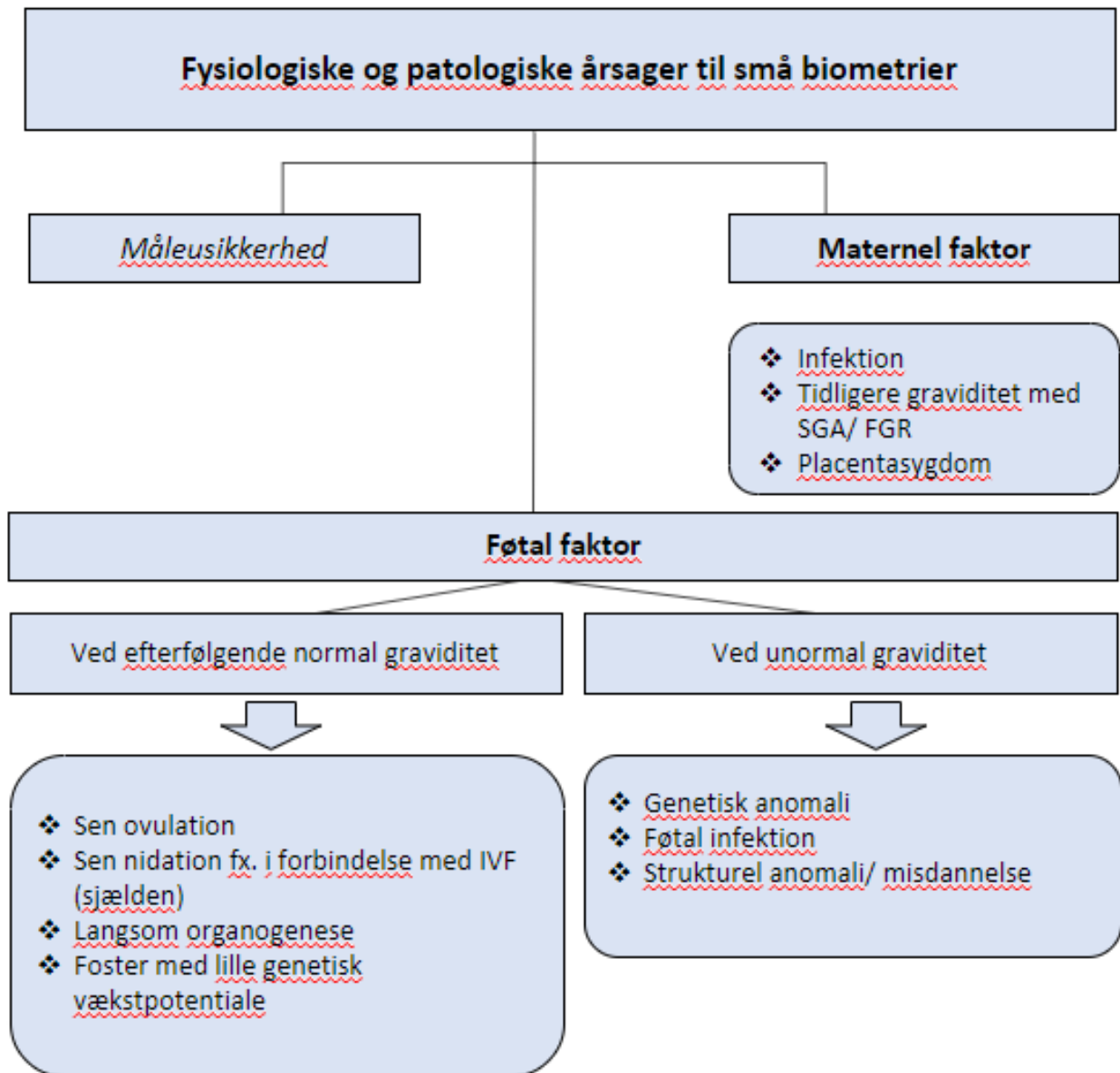
Små biometrier konstateret i den tidlige graviditet kan betyde flere ting, hvilket gør diagnostik og håndtering kompleks og til tider vanskelig. Fund af et symmetrisk lille barn, hvor hovedomfang (HO), abdominalomfang (AO) og femurlængde (FL) alle ligger i den lave ende af normalområdet kan skyldes tidlig væksthæmning, genetisk anomali (kromosomfejl eller et syndrom) eller et lille vækstpotentiale. Lille HO i kombination med et normalt AO og FL kan skyldes maternel infektion (1), miljømæssige ekspositioner (2), misdannelse af CNS eller hjerte (3) eller karyotype anomalier (4). En kort FL i kombination med et normalt hoved- og mave omfang kan skyldes væksthæmning, skeletdysplasier eller være en svag markør for aneupleudi (5).

Ydermere vanskeliggør måleusikkerhed håndteringen af små biometrier. Blot få millimeters fejlsmål i den tidlige graviditet har afgørende betydning for, hvor på vækstkurven biometrierne placeres. Det er vist, at kun en lille variation i første trimester målingen af CRL har signifikant effekt på estimated fetal

weight (EFW) i andet og tredje trimester. En målefejl på -2 mm på CRL i første trimester rykker EFW på 10 percentilen ved 20 ugers scanningen fra omkring 20 percentilen. En målefejl på +2 mm flytter EFW på 10 percentilen til omkring 5 percentilen (6).

Formålet med denne guideline er at give et evidensbaseret overblik over, hvad små biometrier kan skyldes i henholdsvis første og andet trimester, samt at give forslag til en strategi for udredning og håndtering ved fund af små biometrier.

Figur 1. Fysiologiske og patologiske årsager til små biometrier kan skyldes



Definitioner på små biometrier:

- I første trimester enten som forskellen mellem GA beregnet ud fra sidste menstruation og CRL målt ved ultralyd på mere end otte dage, forudsat at kvinden har en sikker sidste menstruation, eller som forskel i gestationsalder beregnet ud fra transfereringsdato og CRL
- I andet trimester som HO, FL eller AO med en z-score på mindre end -2, dvs mere end 2 standarddeviationer (STD) fra gennemsnittet eller svarende til at ligge under den nedre 2,3 percentil.
Derudover defineres små biometrier som EFW < -22% beregnet ved Hadlocks formel, hvilket svarer til EFW < 2,3 percentil, eller svt EFW minus 2 STD.

Se venligst PICO 1 og 5.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler fund og håndtering af små biometrier i første og andet trimester i singleton graviditeter uden strukturelle misdannelser.

For diagnosticering og håndtering af isoleret fund af lille HO henvises til DFMS guideline "Lille hovedomfang, herunder microcephali" (9). For håndtering af isoleret kort FL henvises til følgende DFMS guidelines: "Skeletdysplasi, korte rørknogler og fejlstillinger" (10), "Risikovurdering i 2. trimester vedr. Downs syndrom" (11) samt "Anvendelse af exom sekventering (WES) og hel genom (WGS) sekventering i prænatal diagnostik" (12).

Litteratur søgningsmetode:

Litteratursøgning afsluttet dato: 30 marts 2023

Databaser der er søgt i: Pubmed

Sprogområde: Engelsk

Evidensgradering: Oxford

Referenceliste:

1. Kagan, K. O., & Hamprecht, K. (2017). Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(1), 15–26. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4380-2>
2. Krauss, M. J., Morrissey, A. E., Winn, H. N., Amon, E., & Leet, T. L. (2003). Microcephaly: An epidemiologic analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188(6), 1484–1490. <https://doi.org/10.1067/mob.2003.452>
3. Hansen, T., Henriksen, T. B., Bach, C. C., & Matthiesen, N. B. (2017). Congenital Heart Defects and Measures of Prenatal Brain Growth: A Systematic Review. *Pediatric Neurology*, 72, 7-18.e1. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.03.014>

4. Deloison, B., Chalouhi, G. E., Bernard, J.-P., Ville, Y., & Salomon, L. J. (2012). Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenatal Diagnosis*, 1–6. <https://doi.org/10.1002/pd.3923>
5. Vemmelund Juul, S., Bjørn Petersen, O., & Jørgensen, C. (n.d.). *DFMS Guideline: Skeletdysplasi, korte rørknogler og fejlstillinger, 2010*. <https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4551d8758ff7912cf03d5/1574196517429/Skeletdysplasi%2C+korte+rrknogler+og+fejlstillinger%2C+forslag+2010.pdf>
6. Gadsbøll, K., Wright, A., Kristensen, S. E., Verfaillie, V., Nicolaides, K. H., Wright, D., & Petersen, O. B. (2021). Crown–rump length measurement error: impact on assessment of growth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 58(3), 354–359. <https://doi.org/10.1002/uog.23690>
7. Blaas, H.-G., Eik-Nes, S. H., & Bremnes, J. B. (1998). The growth of the human embryo. A longitudinal biometric assessment from 7 to 12 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 12(5), 346–354. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1998.12050346.x>
8. Deter, R. L., Buster, J. E., Casson, P. R., & Carson, S. A. (1999). Individual growth patterns in the first trimester: evidence for difference in embryonic and fetal growth rates. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 13(2), 90–98. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.13020090.x>
9. DFMS guideline: Lille hovedomfang - herunder mikrocefali, 2007, https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4533a67591c21c107a78d/1574196030972/Lille_hovedomfang_-_herunder_mikrocefali.pdf
10. DFMS guideline: Skeletdysplasi, korte rørknogler og fejlstillinger, 2010, <https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4551d8758ff7912cf03d5/1574196517429/Skeletdysplasi%2C+korte+rrknogler+og+fejlstillinger%2C+forslag+2010.pdf>
11. DFMS guideline: Risikovurdering i 2. trimester vedr. Downs Syndrom, 2011 <https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd454b2f08edc6172dc b386/1574196409534/risikovurdering+2.trim.pdf>
12. DFMS guideline: anvendelse af exom sekventering (WES) og hel genom (WGS) sekventering i prænatal diagnostik, 2021 https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/60c3aea22c13061bfb42d998/1623436964383/WES_WGS+DFMS+ver+0_10.pdf

Første trimester

1) Hvordan defineres små biometrier i 1. trimester ? Skal vi fortsat anvende diskrepans mellem termin sat ved CRL og SM og i så fald hvor mange dages diskrepans skal det dreje sig om, og hvilke krav stiller vi til menstruationsanamnesen?

søgestreng:

((difference in gestational age) AND (last menstrual period)) AND (crown rump length) AND (adverse outcome))

((first trimester growth restriction) AND (adverse outcome))

Evidens:

Væksthæmning i første trimester defineres i litteraturen som forskel i gestationsalderen beregnet ud fra hhv. sidste menstruation og CRL eller forskel i gestationsalderen, når gestationsalderen beregnes ud fra hhv. transfereringsdato og CRL (1-4). Ved anvendelse af datoen for sidste menstruation forudsættes samtidig en sikker sidste menstruation, samt en regelmæssig cyklus på 28 ± 4 dage (1, 2, 4-6). Der foreligger ikke mange studier, der omhandler nedsat vækst i første trimester, men de studier der findes definerer alle vækst på ovenstående måde.

Incidens af små biometrier i første trimester

Ved første trimester scanningen (forudsat sikker menstruations anamnese)

- har 10% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 5 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation
- har 5% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 8 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation
- har 2,5% af fostrene en gestationsalder fastsat ved CRL, der er 11 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved sidste menstruation (n=6027, Copenhagen First Trimester Study 1998-2001, ikke publicerede data).

Incidens af små biometrier i første trimester for graviditeter med sikkert konceptionstidspunkt

I studier hvor der er defineret et sikkert konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering) og hvor patologiske graviditeter er ekskluderet, er STD for diskrepans imellem gestationsalder fastsat ved ultralyd og det sikre konceptionstidspunkt cirka 2,5 dage. For denne population kan man således forvente at mindre end 2,5 % af populationen har en gestationsalder fastsat ved ultralyd, der er 5 dage mindre end gestationsalderen fastsat ved det sikre konceptionstidspunkt (IVF / IUI med ovulationsmonitorering)

Resume af evidens	Evidensgrad
Væksthæmning i 1. trimester defineres som forskel mellem gestationsalder beregnet ud fra sidste menstruation og CRL målt ved ultralyd på mere end otte dage, forudsat at kvinden har en sikker sidste menstruation. Eller som forskel i gestationsalder beregnet ud fra transfereringsdato og CRL	2C

Kliniske rekommandationer**Styrke**

<p>Ved forskel ≥ 8 dage mellem gestationsalder beregnet ud fra sidste menstruation / transfereringsdato og CRL anbefales det at der ved:</p> <p>CRL mindre end 45 mm svt GA 11+0 gives ny tid til 1. trimester scanning 14 dage senere og tilvækst vurderes her</p> <p>CRL større eller lig med 45 mm: Hvis der er stor diskrepans i gestationsalderen fastsat ved CRL og tidligere gestationsalderbestemmelse samtidig med at risiko estimatet for kromosom anomalier er tæt på cut-off, overvej CVS. Alternativt overvej tidlig misdannelsesskanning.</p>	<p>B</p> <p>B</p>
---	---------------------------------

Referenceliste:

1. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *Jama*. 2010 Feb 10;303(6):527-34.
2. van Uitert EM, van der Elst-Otte N, Wilbers JJ, Exalto N, Willemsen SP, Eilers PH, Koning AH, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Periconception maternal characteristics and embryonic growth trajectories: the Rotterdam Predict study. *Hum Reprod*. 2013 Dec;28(12):3188-96.
3. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ*. 2007 Apr 21;334(7598):836.
4. N G Pedersen 1, L Sperling, K R Wøjdemann, S Olesen Larsen, A Tabor. First trimester growth restriction and uterine artery blood flow in the second trimester as predictors of adverse pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 May;168(1):20-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.006. Epub 2013 Jan 6.
5. Shweta Patel , Aditya Sarkar, K Pushpalatha. A Prospective Study on Correlation of First Trimester Crown-Rump Length With Birth Weight. *Cureus*. 2022 Sep 4;14(9)
6. Ohuma, E. O., Villar, J., Feng, Y., Xiao, L., Salomon, L., Barros, F. C., Cheikh Ismail, L., Stones, W., Jaffer, Y., Oberto, M., Noble, J. A., Gravett, M. G., Wu, Q., Victora, C. G., Lambert, A., di Nicola, P., Purwar, M., Bhutta, Z. A., Kennedy, S. H. Waller, S. (2021). Fetal growth velocity standards from the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(2), 208.e1-208.e18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.054>

2) Er diskrepans mellem termin efter SM og termin efter UL associeret med adverse graviditets outcome?

søgestreng:

((crown rump length smaller than expected)) AND (adverse outcome))

((first trimester growth restriction)) AND (adverse outcome))

Evidens:

Spontan abort

Flere studier har vist, at første trimester væksthæmning er associeret med øget risiko for at graviditeten ender med en spontan abort (1-3).

I en population af 316 spontant gravide kvinder med regelmæssig cyklus, hvor forskellen i størrelsen af CRL ifølge SM og den ultralyds bestemte CRL er beregnet og udtrykt som z score, finder Mukri et al (1) at Z-score for gennemsnittet af CRL for de kvinder, hvor graviditeten forbliver i live er -0,82, SD 1,46 og Z-score for de graviditeter der går til er -2,42, SD 1,31.

For den gruppe af kvinder, hvor graviditeten går til ligger CRL under gennemsnittet for gestationsalderen for alle graviditeter og for 61% af graviditeterne, der går til, er CRL 2SD eller mere mindre end gennemsnittet. Disse fund bekræftes i studiet af Abueghar et al (2), som også finder at 79,3% af de graviditeter, der ender i spontan abort har en mindre end forventet CRL og i 56,6% af de graviditeter, der går til er CRL 2SD mindre end forventet.

Fødselsvægt og præterm fødsel

Flere studier finder øget risiko small for gestational age (SGA), lav fødselsvægt og præterm fødsel når CRL er mindre end forventet (4-7). Mook-Kanamori et al (5) finder øget risiko for SGA; OR 2,6 (95% CI 1,64-4,25), lav fødselsvægt 2,4 (95% CI 1,41-3,61) og præterm fødsel OR 2,1 (95% CI 1,24-3,61) for den gruppe af fostre, der har de 20% mindste CRL, når der korrigeres for gestationsalder bestemt ved SM.

Smith et al (6) fandt lignende risiko for præterm fødsel og lav fødselsvægt ved lille CRL i første trimester. Fostre der havde en CRL, der var 2-6 dage mindre end forventet havde en relativ risiko på 3,0 (95%CI 2,0-24,4) for et barn med fødselsvægt under 5. percentil for gestationsalderen, og relativ risiko på 2,1 (95% CI 1,1-4,0) for meget præterm fødsel (GA 24-32 uger), men der var ingen sammenhæng til præterm fødsel GA 33-36 uger.

Bukowski et al (4) har sammenlignet gestationsalderen fastsat ved CRL med gestationsalderen bestemt ved datoen for insemination/ IVF-behandling og fandt at risikoen for at føde et barn med fødselsvægt under 10 percentilen faldt jo større fosteret var i første trimester (OR for 1 dags stigning 0,87).

Tvillingestudier og kromosomanomalier

I et studie af RB Kalis et al med 159 dichoriske gemelligraviditeter fandt man, at ved mere end 4 millimeters diskrepans i CRL imellem de to fostre, er der en signifikant højere risiko for strukturelle og

kromosomale anomalier i forhold til tvillingegraviditeter hvor der er mindre end 2 millimeters diskrepans imellem de to fostre (8).

Salomon et al. (9) har i et studie med 182 gemelli graviditeter beregnet gennemsnit og standarddeviation for diskrepans i CRL imellem to tvillinger til at være $3,4 \pm 3,18$ mm og 95 percentilen for diskrepans i CRL til at være 9,8 mm. Det konkluderes at en diskrepans over 95 percentilen indikerer massiv vækstretardering hos det mindste foster og man bør være opmærksom på eventuelle aneuploidier. To cases med en diskrepans > 15 mm blev diagnosticeret med henholdsvis triploidi, trisomi 13 og trisomi 18. Derudover er første trimester vækst-retardering hos aneuploide fostre beskrevet i en række casestudier (10-13).

Resume af evidens	Evidensgrad
Ved små biometrier i første trimester er der øget risiko for spontant abort. Når forskellen i størrelsen af CRL ifølge SM og den ultralyds bestemte CRL er beregnet og udtrykt som z score gælder det at z-score for gennemsnittet af CRL for de kvinder, hvor graviditeten forbliver i live er -0,82, SD 1,46 og z-score for de graviditeter der går til er -2,42, SD 1,31.	2C
Ved små biometrier i første trimester er der øget risiko for SGA OR 2,6, lav fødselsvægt OR 2,4 og tidlig fødsel OR 2,1	2C
Ved små bioemetrier i første trimester er der øget risiko for hjertekarsygdomme senere i livet	2C

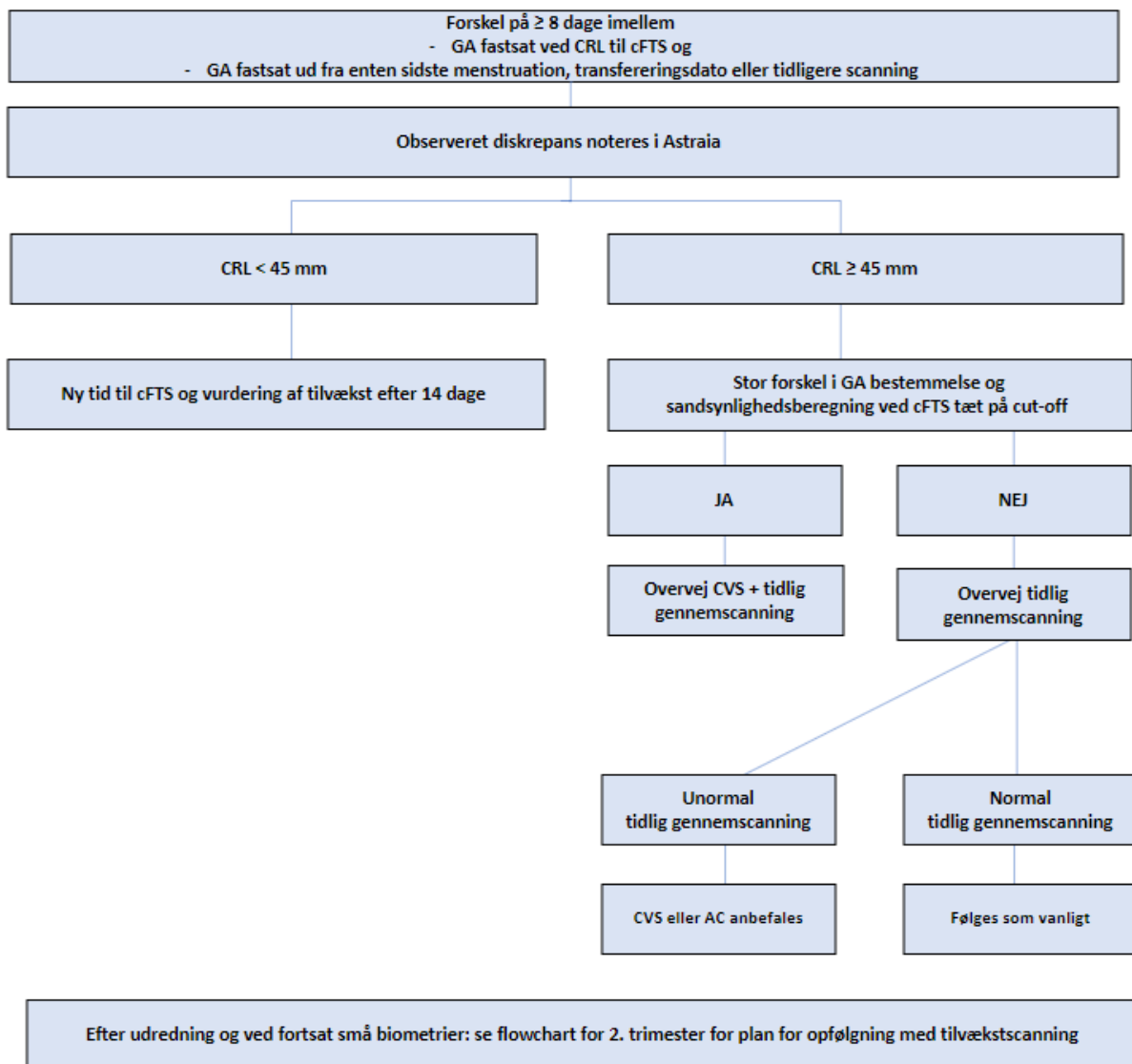
Referenceliste:

1. Mukri F, Bourne T, Bottomley C, Schoeb C, Kirk E, Papageorghiou AT. Evidence of early first-trimester growth restriction in pregnancies that subsequently end in miscarriage.. BJOG. 2008 Sep;115(10):1273-8.
2. Abuelghar WM, Fathi HM, Ellaithy MI, Anwar MA.. Can a smaller than expected crown-rump length reliably predict the occurrence of subsequent miscarriage in a viable first trimester pregnancy? J Obstet Gynaecol Res. 2013 Oct;39(10):1449-55.
3. M Reljic. The significance of crown-rump length measurement for predicting adverse pregnancy outcome of threatened abortion. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001 Jun;17(6):510-2.
4. Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; FASTER Research Consortium. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. BMJ. 2007 Apr 21;334(7598):836.

5. Mook-Kanamori DO, Steegers EA, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. JAMA. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. *Jama*. 2010 Feb 10;303(6):527-34.
6. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med*. 1998 Dec 17;339(25):1817-22
7. Romy Gaillard, Eric Ap Steegers, Johan C de Jongste, Albert Hofmann, Vincent Wv Jaddoe. Tracking of fetal growth characteristics during different trimesters and the risks of adverse birth outcomes. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug;43(4):1140-53.
8. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1437-40
9. Salomon LJ, Bernard JP, Nizard J, Ville Y. First-trimester screening for fetal triploidy at 11 to 14 weeks: a role for fetal biometry. *Prenat Diagn*. 2005 Jun;25(6):479-83.
10. Kalish RB, Gupta M, Perni SC, Berman S, Chasen ST. Clinical significance of first trimester crown-rump length disparity in dichorionic twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1437-40
11. Salomon LJ, Bernard JP, Nizard J, Ville Y. First-trimester screening for fetal triploidy at 11 to 14 weeks: a role for fetal biometry. *Prenat Diagn*. 2005 Jun;25(6):479-83.
12. L Lynch 1, R L Berkowitz. First trimester growth delay in trisomy 18. *Am J Perinatol*. 1989 Apr;6(2):237-9.
13. B R Benacerraf 1. Intrauterine growth retardation in the first trimester associated with triploidy. *J Ultrasound Med*. 1988 Mar;7(3):153-4.

3) Hvordan skal graviditeten følges ved fund af diskrepans i termin mellem SM og termin sat ved UL ?

Figur 2: Flowchart for hvordan graviditeter med diskrepans i gestationsalder sat ved SM eller transfereringsdato og CRL skal følges:



Kodning:

Graviditet med andet abnormt ultralydsfund hos foster UNS, DO359B

Svangerskab med retarderet fostervækst, DO365

4) Er der indikation for at tilbyde genetisk diagnostik ved fund af små biometrier i 1. trimester?

Søgestreng:

((second trimester ultrasound) AND (fetal size)) AND (second trimester scan))

((small for gestational age) AND (fetal growth)) AND (first trimester scan)) OR (first trimester screening)) AND (chromosomal microarray)) AND (chromosome defect)) OR (chromosomal aberrations))

Evidens:

I flere studier er der vist en sammenhæng mellem fostre, der er mindre end forventet og kromosomale afvigelser. Hyppigst beskrevet er, at lille CRL er associeret med trisomi 13 og trisomi 18 samt triploidi. Nedenstående tabel (Tabel 1) giver en oversigt over studier, der har set på sammenhængen mellem små fostre i første trimester og risiko for kromosomafvigelse.

I meta-analysen fra 2017 af Sagi- Dain et al (1), hvor dog kun to studier med i alt 403 fostre og 4047 kontroller levede op til inklusionskriterierne (2, 3) er det vist, at hvis fosteret er >7 dage mindre end forventet, når GA sættes ved hhv. sikker SM og UL er der øget risiko for en abnorm karyotype med en OR 5,5 (95% CI 1,2-26). Primært drejer det sig om trisomi 18 og 13 samt triploidi. Fostre med kønskromosom afvigelser og trisomi 21 blev ikke påvist at være mindre end forventet i 1. trimester (1).

Fundene fra meta-analysen er i overensstemmelse med resultaterne fra fire større studier, der også beskriver sammenhæng mellem en mindre end forventet CRL i 1. trimester og risikoen for kromosomale afvigelser. Fostre med trisomi 13 og 18 samt triploidier er ofte væksthæmmede i 1. trimester, hvilket afspejler sig i en lille CRL. Fostre med trisomi 21 og kønskromosom afvigelser har i disse studier heller ikke vist tegn på væksthæmning i 1. trimester (4-7).

Tabel 1:

Genetik og Små Biometrier påvist i 1. trimester

PICO 4: Er der indikation for at tilbyde genetisk diagnostik ved fund af små biometrier i 1. trimester?

Forfatter	Årstal	Studie	Population	Antal	Genetisk undersøgelse	Outcome	Odds Ratio (OR)
Sagi-Dain <i>et al</i>	2017	Systematisk review og metaanalyse	Fostre scannet i 1. trimester med angivelse af crown-rump length, hvor der er foretaget kromosomale analyser	403 fostre fra 2 forskellige studier De 403 fostre med lille CRL er sammenlignet med 4047 kontroller	Kromosomundersøgelse (karyotype)	Lille CRL associeret med øget risiko for kromosomal afvigelse <i>Forbehold: Studiet er ikke af høj kvalitet. De to sammenlignede studier er meget forskellige, og er publiceret med 23 års mellemrum.</i>	OR 5,54 [1,2 ; 26,1]
Drugan <i>et al</i>	1992	Retrospektivt	Fostre der har fået foretaget CVS	3194 fostre, heraf havde 277 lille CRL	Kromosomundersøgelse	Fostre med lille CRL: 4,3% havde kromosomal afvigelse. Fostre med CRL indenfor normalområdet: 1,7% havde kromosomal afvigelse	OR 2,71 [1,42 ; 5,16]
Nakamura <i>et al</i>	2015	Prospektivt	Singleton fostre, hvor der er målt CRL før GA 9+0 og hvor barnet er født på samme hospital i Japan)	126 fostre med lille CRL sammenlignet med 1130 fostre med normal CRL I alt 1256 singleton fostre	Kromosomundersøgelse	Fostre med lille CRL: 7 ud af 126 havde kromosomal afvigelse, sv.t. 5,6% Fostre med normal CRL: 5 ud af 1130 havde kromosomal afvigelse, sv.t. 0,4%	OR 13,24 [1,18 ; 26,10]
Bahado-Singh <i>et al</i>	1997	Retrospektivt	Singleton fostre i 1. trimester, der har fået foretaget CVS pga. øget risiko for kromosomal afvigelse.	144 fostre med aneupledi sammenlignet med 440 kontroller	Kromosomundersøgelse	Trisomi 13 og trisomi 18 associeret med væksthæmning.	Ikke beregnet
Schemmer <i>et al</i>	1997	Retrospektivt	Singleton fostre der har fået foretaget CVS	2125 fostre, heraf 196 med kromosomal afvigelse og 1929 kontroller	Kromosomundersøgelse	Trisomi 13 og trisomi 18 associeret med væksthæmning.	Ikke beregnet
Kuhn <i>et al</i>	1995	Retrospektivt tværsnitsstudie	Singleton fostre der har fået lavet CVS med karyotypering	835 fostre, heraf 135 med kromosomal afvigelse og 700 fostre med normal kromosomundersøgelse.	Kromosomundersøgelse Karyotype	Trisomi 18 associeret med væksthæmning.	Ikke beregnet
Lynch and Berkowitch	1989	Retrospektivt	Fostre med hhv. Trisomi 18 og Normal karyotype	5 fostre med trisomi 18 16 fostre med normal kromosomundersøgelse	Kromosomundersøgelse	Fostre med trisomi 18 oftere væksthæmmede i 1. trimester sammenlignet med fostre med normal kromosomsammensætning.	Ikke beregnet
Salomon LJ <i>et al</i>	2005	Retrospektivt	Fostre i 1. trimester med triploidi	5 fostre med triploidi	Kromosomundersøgelse	Fostre med triploidi havde tidlig asymmetrisk væksthæmning	Ikke beregnet

Resume af evidens	Evidensgrad
CRL mindre end forventet i 1. trimester er associeret med øget forekomst af kromosomafvigelse, herunder trisomi 13, trisomi 18 og triploidi	2B
CRL mindre end forventet i 1. trimester er ikke associeret med øget risiko for trisomi 21 eller kønskromosom afvigelser	2B

Kliniske rekommandationer	Styrke
<p>CRL større eller lig med 45 mm: Hvis der er stor diskrepans i gestationsalderen fastsat ved CRL og tidligere gestationsalderbestemmelse samtidig med at cFTS risiko estimeret for kromosom anomalier er tæt på cut-off, kan der overvejes invasiv diagnostik med efterfølgende CNV-analyse (kromosom mikroarray).</p> <p>Alternativt overvej tidlig misdannelsesskanning.</p>	C

Referenceliste:

1. Lena Sagi-Dain, Amir Peleg , Shlomi Sagi, First-Trimester Crown-Rump Length and Risk of Chromosomal Aberrations-A Systematic Review and Meta-analysis, *Obstet Gynecol Surv.* 2017 Oct;72(10):603-609.
2. A Drugan 1, M P Johnson, N B Isada, W Holzgreve, I E Zador, M P Dombrowski, R J Sokol, M Hallak, M I Evans. The smaller than expected first-trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* . 1992 Dec;167(6):1525-8.
3. Masamitsu Nakamura 1, Junichi Hasegawa, Tatsuya Arakaki, Hiroko Takita, Shoko Hamada, Kiyotake Ichizuka, Akihiko Sekizawa. Repeated Measurement of Crown-Rump Length at 9 and 11-13 Weeks' Gestation: Association with Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(4):262-8.
4. R O Bahado-Singh 1, L Lynch, O Deren, R Morroti, J A Copel, M J Mahoney, J Williams 3rd. First-trimester growth restriction and fetal aneuploidy: the effect of type of aneuploidy and gestational age. 1997 May;176(5):976-80.
5. Schemmer G, Wapner RJ, Johnson A, Schemmer M, Norton HJ, Anderson WE. First-trimester growth patterns of aneuploid fetuses. *Prenat Diagn.* 1997 Feb;17(2):155-9.

6. Kuhn P, Brizot ML, Pandya PP, Snijders RJ, Nicolaides KH. Crown-rump length in chromosomally abnormal fetuses at 10 to 13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jan;172(1 Pt 1):32-5.
7. Drugan A, Johnson MP, Isada NB, Holzgreve W, Zador IE, Dombrowski MP, Sokol RJ, Hallak M, Evans MI. The smaller than expected first-trimester fetus is at increased risk for chromosome anomalies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Dec;167(6):1525-8.

Andet trimester

5) Hvordan defineres "små biometrier" i 2. trimester?

Evidens:

Flere studier har fundet en association mellem små biometrier i andet trimester og dårligt graviditets outcome. For nærmere gennemgang se PICO 6 og 8. Der er i litteraturen ikke konsensus om hvordan små biometrier defineres i 2. trimester og ved hvilket cut-off, der skal tilbydes yderligere follow up. De studier, der har belyst sammenhæng mellem HO og outcome har typisk sat cut-off ved -2 STD eller -2,5 STD (1,2). De studier, der har belyst en sammenhæng mellem FL og outcome har typisk sat cut-off ved nedre 5. percentil for GA (3-7). De studier, der har belyst sammenhæng mellem AO og outcome har sat cut-off ved nedre 10 percentil eller mindre end 1,0 og 2,5 percentil for GA (8), og de studier, der har belyst sammenhæng mellem EFW og outcome har sat cut off ved nedre 10. percentil eller mindre end 1,0 og 2,5 percentil for GA (9, 10).

Isoleret FL og < -2SD og HO < -2STD

Ved prænatalt fund af HO < -2 SD anbefaler DFMS at der henvises til neurosonografisk undersøgelse og gennemscanning ved føtalmediciner samt at MR og invasiv diagnostik (kromosom mikroarray) bør overvejes ved HO mellem -2 og -2,5 STD og bør anbefales ved HO < 2,5 STD. WHO har defineret, et postnatalt HO < -2 STD som kriterium for diagnosen mikrocephali. For yderligere gennemgang og håndtering af lille HO henvises der til DFMS guidelinen: "Lille hovedomfang - herunder mikrocefali" (11)

Ved prænatalt isoleret fund af FL < -2 STD anbefaler DFMS, at der laves tilvækstscanning en gang om måneden. For yderligere gennemgang og håndtering af kort FL henvises der til DFMS guidelines "Skeletdysplasi, korte rørknogler og fejlstillinger" (12), "Risikovurdering i 2. trimester vedr. Down syndrom" (13) samt "Anvendelse af exom sekventering (WES) og hel genom (WGS) sekventering i prænatal diagnostik" (14).

I denne guideline defineres små biometrier i første og andet trimester som HO, FL eller AO med en Z-score mindre end -2, dvs mere end 2 STD fra gennemsnittet eller svarende til at ligge under den nedre 2,3 percentil. Derudover defineres små biometrier som EFW < -22% beregnet ved Hadlocks formel, hvilket svarer til EFW < 2,3 percentil eller EFW - 2 STD.

Kliniske rekommandationer**Styrke**

HO, AO eller femur, som i ASTRAIA har en z-score mindre end -2 defineres som værende en abnorm lille biometri	B
EFW under 22 % beregnet ved Hadlocks formel defineres som værende en abnorm lille biometri	B

Referenceliste:

1. Lund, N., Sandager, P., Leonhard, A. K., Vogel, I., & Petersen, O. B. (2019). Second-trimester fetal head circumference in more than 350 000 pregnancies: Outcome and suggestion for sex-dependent cutoffs for small heads. *Prenatal Diagnosis*, 39(10), 910–920. <https://doi.org/10.1002/PD.5504>
2. Marsoosi, V., Pirjani, R., Jamal, A., Eslamian, L., & Rahimi-Foroushani, A. (2011). Second trimester biparietal diameter size and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Prenatal Diagnosis*, 31(10), 995–998. <https://doi.org/10.1002/PD.2823>
3. Weisz, B., David, A. L., Chitty, L., Peebles, D., Pandya, P., Patel, P., & Rodeck, C. H. (2008). Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 31(5), 512–516. <https://doi.org/10.1002/UOG.5349>
4. Mailath-Pokorny, M., Polterauer, S., Worda, K., Springer, S., & Bettelheim, D. (2015). Isolated Short Fetal Femur Length in the Second Trimester and the Association with Adverse Perinatal Outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center. *PLOS ONE*, 10(6), e0128820. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0128820>
5. Aviram, A., Bardin, R., Wiznitzer, A., Yogev, Y., & Hadar, E. (2015). Midtrimester Isolated Short Femur Length as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 38(3), 205–211. <https://doi.org/10.1159/000375446>
6. Goetzinger, K. R., Cahill, A. G., Macones, G. A., & Odibo, A. O. (2012). Isolated Short Femur Length on Second-Trimester Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 31(12), 1935–1941. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.12.1935>
7. Mathiesen, J. M., Aksglaede, L., Skibsted, L., Petersen, O. B., & Tabor, A. (2014). Outcome of fetuses with short femur length detected at second-trimester anomaly scan: a national survey. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(2), 160–165. <https://doi.org/10.1002/uog.13286>
8. Doulaveris, G., Gallagher, P., Romney, E., Richley, M., Gebb, J., Rosner, M., & Dar, P. (2020). Fetal abdominal circumference in the second trimester and prediction of small for gestational age at birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 33(14), 2415–2421. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1554039>
9. Fox, N. S., Gettenberg, G., Stern, E., Schwartz, J. J., Kim, R., Saltzman, D. H., & Rebarber, A. (2016). The association between second trimester estimated fetal weight and small for

- gestational age at birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 29(15), 2398–2402.
<https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1087498>
10. Temming, L. A., Dicke, J. M., Stout, M. J., Rampersad, R. M., Macones, G. A., Tuuli, M. G., & Cahill, A. G. (2017). Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. *Obstetrics and Gynecology*, 130(4), 865.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002209>
 11. DFMS guideline: Lille hovedomfang - herunder mikrocefali, 2007,
https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4533a67591c21c107a78d/1574196030972/Lille_hovedomfang_-_herunder_mikrocefali.pdf
 12. DFMS guideline: Skeletdysplasi, korte rørknogler og fejlstillinger, 2010,
<https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd4551d8758ff7912cf03d5/1574196517429/Skeletdysplasi%2C+korte+rrknogler+og+fejlstillinger%2C+forslag+2010.pdf>
 13. DFMS guideline: Risikovurdering i 2. trimester vedr. Downs Syndrom, 2011
<https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dd454b2f08edc6172dc b386/1574196409534/risikovurdering+2.trim.pdf>
 14. DFMS guideline: anvendelse af exom sekventering (WES) og hel genom (WGS) sekventering i prænatal diagnostik, 2021
https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/60c3aea22c13061bfb42 d998/1623436964383/WES_WGS+DFMS+ver+0_10.pdf

6) Er små biometrier i 2. trimester associeret med adverse graviditets outcome?

Søgestreng: (((small biometric) AND (second trimester)) AND (adverse)) AND (risk))

SGA og FGR

Lille HO

Flere studier har vist at små biometrier i 2. trimester er associeret til øget risiko for SGA og intrauterine growth restriction (FGR).

Et større dansk registerstudie fra 2019 (1) med 352.515 gravide fandt stigende risiko for SGA (defineret som EFW < -22%) jo mindre HO, der måltes i andet trimester (GA 18+0 til GA 21+6). Denne tendens ses, når børn med Z-score for HO fra -3 til -1,645 fordelt i grupper med faldende HO, sammenlignes med kontrolgruppen defineret ved Z-score for HO er $\geq -1,645$, se tabel 4 fra studiet. Tendensen mellem lille HO og SGA forstærkes hvis AO ≤ 2 SD. Såfremt barnet både har AO med Z-score ≤ -2 og lille HO er der 2-3 gange øget risiko for SGA sammenlignet med gruppen af børn, hvor Z-score for AO er > -2 . Se tabel 6.1 nederst og tabel 4-5 fra studiet

Samme sammenhæng mellem lille HO i andet trimester og SGA beskrives i andre kohortestudier. Et studie fra 2011 med 2219 gravide (2) finder at fostre med biparietal diameter (BPD) under 10 percentilen ved GA 17-24 uger har en OR på 2,4 (CI 1.77-3.52) for SGA. Et andet kohortestudie fra 2008 med 7642 gravide(3) finder let øget risiko for SGA med en OR 1,3 (CI 1,1-1,5), hvis BPD er under 10 percentilen ved GA 17-21 uger. Et registerstudie fra 2008 med 8215 gravide (4) viser øget risiko for SGA ved fødsel ved lav tilvækst i BPD defineret som under 2,5 percentilen mellem første og andet trimester med en OR på 2,64 (CI 1.51–4.62). Se tabel 6.1 nederst og tabel 4-5 fra studiet

kort FL

En kort FL i andet trimester uden associerede strukturelle eller kromosomale anomalier er i flere studier (5-7) og i et systematisk review og metaanalyse fra 2019 (8) vist at være associeret med SGA og FGR. Metaanalysen indeholder 6 studier og beskriver 3078 cases og 222.303 kontroller, alle singleton graviditeter. Casene defineres ved at i gestationsuge 18-28 at have en FL under 5. percentil eller være mere end 2 SD fra gennemsnittet uden strukturelle eller kromosomale anomalier og kontrollerne defineres ved at have normal FL. Meta analysen viser en prævalens af FGR / SGA på 14,2% for case gruppen mod 5,2% i kontrolgruppen OR på 4,04 (CI 3,63-4,50). Dog var der diskrepans imellem studierne om definitionerne af SGA og FGR. I nogle af studierne blev SGA defineret ved vægt under 10 percentilen (svt <-1,28 SD), i andre <-2 SD. FGR blev defineret enten som fødselsvægt under 10 percentilen (svt <-1,28 SD), EFW eller AO under 5 percentilen (svt <-1,65 SD) ved scanning i GA 18-22, eller AO under 10 percentilen (svt <-1,28 SD).

Derudover viser metaanalysen at isoleret kort FL er associeret med en højere incidens af lav fødselsvægt (22,10% i case gruppen vs. 8,97% i kontrolgruppen, OR på 3,24 (CI 2,34-4,48).

AO / EFW

Lille AO i andet trimester øger risikoen for SGA og FGR i den senere graviditet. I et retrospektivt kohorte studie fra 2020 (9) sammenlignes 212 cases med AO under 10. percentil ved en skanning foretaget i uge 18-24 med 424 kontroller. Studiet viser at AO under 10. percentil har højere prævalens af SGA beregnet vha fødselsvægt 35,7% vs 11,6% , $p < 0,0001$ og FGR konstateret ved flow forandringer eller EFW < 10. percentil 17,0% vs 1,7% , $p < 0,0001$ sammenlignet med kontrolgruppen.

Et mindre studie med 714 gravide fra 2016 (10) har undersøgt værdien af AO og EFW målt ved GA 19-24 uger som prædikator for fødselsvægt < 10 percentil. AO og EFW beregnes vha. Hadlocks formel. De finder at 9,0% og 13,3% havde hhv. AO og EFW under 2,5%. Incidensen af SGA ved fødslen for graviditeter hvor AO og EFW lå under 2,5% var hhv. 24,2% og 21,9% sammenlignet med 10,3% og 11,2% for kontrolgruppen ($p < 0,001$ og $p = 0,013$). AO og EFW mindre end 2,5% i 2. trimester beregnes til at have en positiv prædiktiv likelihood ratio på hhv. 2,3 og 2,01 for SGA ved fødslen.

Deres fund bekræftes i et retrospektivt kohorte studie fra 2017 med 12.783 gravide uden strukturelle eller kromosomale anomalier(11). Heraf havde kun 355 gravide svt 2,8 % EFW under 10% ved GA 17-21 uger. EFW blev beregnet vha Warsof eller Hadlocks vækstkurver alt afhængig af om GA var under eller over 21 uger på skæringstidspunktet. Gravide med EFW under 10. percentil i den tidlige graviditet havde en OR på 5,5 (4,3-7,0 95%CI) for at barnet havde fødselsvægt under 10. percentil.

Præterm fødsel

HO

Det ovenfor nævnte danske registerstudie fra 2019 (1) med 352515 gravide der har undersøgt sammenhæng mellem lille HO i 2. trimester og risiko for adverse outcome finder stigende risiko for præterm fødsel ved faldende Z-score i HO. Denne tendens ses, når børn med Z-score for HO fra -3 til -1,645 gradvist sammenlignes med kontrolgruppen. Studiet finder også at såfremt det lille HO er i kombination med et AO ≤ -2 SD er der øget risiko for præterm fødsel. Tabel 6.1 nederst og tabel 4-5 fra studiet

kort FL

En kort FL i andet trimester uden associerede strukturelle eller kromosomale anomalier er i flere studier (5, 7, 12 og 13) og i det tidligere nævnte review og metaanalyse fra 2019 (8) vist at være at være associeret med præterm fødsel. Meta analysen viser en prævalens af præterm fødsel på 12,16% for case gruppen med femur under 5. percentil eller mindre end 2 SD fra gennemsnittet mod 8,2% i kontrolgruppen, OR på 3,09 (CI 1,57-6,80).

AO / EFW

Der er vist sammenhæng mellem lille AO i den tidlige graviditet og risiko for præterm fødsel. I et kohortestudie fra 2020 af G. Doulaveris et al (10), hvor 212 cases med AO under 10. percentil ved en scanning foretaget i GA 18-24 sammenlignes med 424 kontroller finder de, at case gruppen har højere prævalens af præterm fødsel før GA 37 uger hhv. 5,7% vs 1,9% p=0,01. Deres fund bekræftes i kohortestudiet fra 2017 med 12.783 gravide (11). Gravide med EFW under 10. percentil i den tidlige graviditet havde øget risiko for præterm fødsel før GA 37 uger med en OR på 2,3 (1,5-3,5 95% CI) og en øget risiko for præterm fødsel før GA 28 uger med en OR på 10,8 (4,5-23,4 95%CI).

Intrauterin fosterdød/neonatal død

HO

Små biometrier ved 2. trimester er associeret til øget risiko for intrauterin fosterdød og neonatal død. Det ovenfor nævnte dansk registerstudie fra 2019 (1) med 352515 gravide, der har undersøgt sammenhæng mellem lille HO i 2. trimester og risiko for adverse outcome, finder stigende risiko for intrauterin fosterdød / neonatal død ved faldende z-score i HO. Denne tendens ses, når børn med z score for HO fra -3 til -1,645 gradvist sammenlignes med kontrolgruppen. Tabel 6.1 nederst og tabel 4-5 fra studiet

Et andet større registerstudie (14) med 18377 gravide, der undersøgte sammenhæng mellem HO under 5 percentil ved 2. trimester skanning (674 cases) og intrauterin eller neonatal død, fandt øget risiko for neonatal og intrauterin død hos fostre med HO med z-score <-2,5(n=42) med en OR på 33 (CI 11.78- 93.1). Studiet kunne ikke påvise signifikant forskel i neonatal/intrauterin død mellem case og kontrolgrupperne hvis HO havde en z-score mellem -2,5 og -1,645. Studiet havde et stort loss to follow up på 10-28% i grupperne.

Lille tilvækst i BPD mellem 1. og 2. trimester skanningen har ligeledes vist at have øget risiko for intrauterin død. Et registerstudie fra 2008 (4) med 8215 gravide påviste øget risiko for intrauterin død OR 4.8 (95%CI 1,4-16) ved tilvækst <2,5 percentil for BPD mellem 1. og 2. trimester skanning.

Femur

En kort FL i andet trimester uden associerede strukturelle eller kromosomale anomalier er i det tidligere nævnte review og metaanalyse fra 2019 (8) vist at være at være associeret med intrauterin og neonatal død. Meta analysen viser en prævalens af intrauterin / neonatal død på 1,83% for case gruppen mod 0,44% i kontrolgruppen OR på 6,48 (CI 3,70-11,35).

AO/ EFW

I det mindre kohorte studie med 636 gravide kan der ikke vises nogen sammenhæng mellem lille AO og intrauterin eller neonatal død (9). I kohortestudiet fra 2017 med 12.783 gravide (11) finder de at

gravide med EFW under 10. percentil i den tidlige graviditet sammenlignet med kontrolgruppen har øget risiko for intrauterin død 2,5% vs 0,4% OR 6,2 (2,7-12,8 95% CI) og neonatal død 1,4% vs 0,3%, OR 2,3 (1,6-13,5 95% CI)

Præeklamsi / hypertension

HO

Der foreligger ikke nogen studier, der undersøger sammenhæng mellem lille HO og præeklamsi, men et kohortestudie fra 2011 med 2219 gravide (2), fandt ikke øget risiko for udvikling af præeklamsi hos mødre, der havde fostre med BPD under 10 percentilen ved GA 17-24 uger. Gravide med lav tilvækst i BPD mellem 1.-2. trimester scanningen, belyst i et registerstudie med 8215 gravide (4) kunne heller ikke vise øget risiko for præeklamsi ved lav tilvækst.

Femur

En kort FL i andet trimester uden associerede strukturelle eller kromosomale anomalier er i det tidligere nævnte review og metaanalyse fra 2019 (8) vist at være associeret med øget risiko for hypertension. De fandt en prævalens på 13% hos gravide hvor femur lå under 5. percentil vs 8% i kontrolgruppen med OR på 1,88 (1,22-2,88 95% CI). Et retrospektivt studie (15) på 2105 gravide fandt at FL <5 percentilen i GA 18-22 var associeret til svær præeklamsi med OR 6,3 (CI 1,4-28,6).

AO / EFW

I det mindre kohorte studie med 636 gravide finder de en sammenhæng mellem lille AO ved GA 18-24 uger og gestationel hypertension. Gravide hvor AO er under 10 percentil ved GA 18-24 uger har en OR på 1,88 (1,29-2,92 95% CI) for udvikling af gestationel hypertension (9). Fundet er ikke bekræftet i det noget større kohortestudiet fra 2017 med 12.783 gravide (11). Her finder man ikke øget risiko for at gravide med EFW under 10. percentil ved GA 17-22 udvikler præeklamsi.

Tabel 2

Risici for adverse outcomes angivet i OR og CI 95% konfidensinterval ved faldende HO uden at tage højde for AO og ved faldende HO og om AO er med z-score >-2 eller ≤-2. Tal inkluderet og beregnet ud fra tabel 4 og 5 fra Lund studiet(1)

PICO 6: Tabel 2: Er små biometrier i 2. trimester associeret med adverse graviditets outcome?

HO z-score	<-3	-3 til -2,5	-2,5 til -2	-2 til -1,645	≥-1,645
OR for kromosomanomali ved lille HO	28,1 (15,9-49,5)	6,95 (3,28-14,7)	4,9 (3,27-7,34)	2,52 (1,7-3,66)	ref
OR for kromosomanomali ved lille HO og m/u lille AO AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	11,01 (4,52-26,82) 40,92 (21,95-76,3)	2,33 (0,75-7,27) - NS 25,74 (11,25-58,86)	4,28 (2,95-6,21) 8,72 (3,59-21,2)	2,67 (1,95-3,64) 4,09 (1,31-12,79)	ref 4,99 (3,48-7,15)
OR for SGA ved lille HO	15,6 (11-22,2)	6,41 (4,97-8,27)	4,52 (3,93-5,21)	3,52 (3,07-4,04)	ref
OR for SGA ved lille HO og med/uden lille AO AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	3,37 (2,12-5,35) 16,88 (11,7-24,35)	3,9 (2,98-5,05) 14,39 (9,55-21,69)	2,95 (2,59-3,35) 6,82 (4,94-9,4)	2,21 (2-2,43) 5,81 (4,3-7,85)	ref 3,45 (3,04-3,92)
OR for præterm fødsel før GA 34 ved lille HO	15,2 (10-23)	6,09 (4,26-8,7)	2,28 (1,79-2,91)	1,34 (1,1-1,67)	ref
OR for præterm fødsel før GA 34 uger ved lille HO og AO AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	4,03 (2,13-7,62) 26,09 (17,43-39,05)	3,16 (2,06-4,85) 13,6 (8-23,25)	1,73 (1,35-2,22) 6,28 (3,93-10,03)	1,22 (1,01-1,49) 3,8 (2,26-6,39)	ref 1,83 (1,42-2,35)
OR for præterm fødsel før GA 37 ved lille HO	7,71 (5,44-10,9)	2,73 (2,04-3,65)	1,39 (1,17-1,64)	1,09 (0,96-1,23) - NS	ref
OR for præterm fødsel før GA 37 uger ved lille HO og AO AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	2,42 (1,54-3,8) 11,07 (7,66-16)	1,73 (1,27-2,36) 4,5 (2,74-7,4)	1,12 (0,95-1,32) - NS 2,8 (1,91-4,1)	1 (0,89-1,12) - NS 1,76 (1,17-2,65)	ref 1,14 (0,96-1,35) - NS
OR for intrauterin fosterdød ved lille HO	106 (77,4-145)	13,7 (8,63-21,9)	4,14 (2,87-5,98)	1,71 (1,17-2,25)	ref
OR for intrauterin fosterdød ved lille HO og med/uden lille AO AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	64,68 (44,07-94,94) 216,57 (150-312)	6,84 (3,75-12,47) 43,24 (23,62-79,16)	3,22 (2,21-4,71) 14,05 (7,44-26,53)	1,4(0,96-204) - NS 6,52(2,9-14,66)	ref 3,29 (2,23-4,87)
OR for neonatal død ved lille HO	23,8 (10,4-54,1)	6,28 (2,59-15,2)	1,9(0,93-3,8) - NS	1,2(0,63-2,1) - NS	ref
OR for neonatal død ved lille HO og med/uden lille AO AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	15,21 (6,24-37,1) 24 (9,94-59,96)	5,39 (2,23-13,05) 11,39 (2,8-46,29)	2,43 (1,37-4,32) 2,36 (0,33-16,87) - NS	1,31 (0,78-2,19) - NS 3,76 (0,93-15,14) - NS	ref 2,87 (1,65-4,98)

NS: non signifikant

NB: der foreligger ikke data for femurlængde (FL) i oplyste data, der kan ikke redegøres for potentiel confounder her

Resume af evidens	Evidensgrad
SGA/FGR	
Lille HO i andet trimester er associeret med øget risiko for SGA med en OR fra -16 til -3 afhængig af HO størrelse	2B
Isoleret kort FL ved GA 18-28 uger er associeret med øget risiko for SGA og FGR med en OR på 4,04 (95% CI 3,63-4,50)	2A
Isoleret kort FL ved GA 18-28 uger er associeret med øget risiko for lav fødselsvægt med en OR på 3,24 (95% CI 2,34-4,48)	2A
AO og EFW under 2,5 percentil ved GA 19-24 uger har en positiv likelihood ratio for fødselsvægt under 10 percentil på hhv. 2,3 og 2,01	2B
EFW under 10. percentil ved GA 16-24 øger risiko for fødselsvægt under 10 percentil med en OR på OR 4.0 (CI 1.7–9.2)	2B
Præterm fødsel	
Lille HO i andet trimester er associeret med øget risiko for præterm fødsel før GA 34 med en OR fra 15 til 1,3 afhængig af HO størrelse	2B
Lille HO er i andet trimester er associeret med øget risiko for præterm fødsel før uge 37 med OR fra 16 til 1,4 afhængig af HO størrelse	2B
Isoleret kort FL ved GA 18-28 uger er associeret med øget risiko for præterm fødsel med en 3,24 (CI 2,34-4,48).	2A
AO under 10 percentil ved GA 18–24 uger er associeret ved med øget risiko for præterm fødsel før uge 37 sammenlignet med en kontrolgruppe; 5,7% vs 1,9% p=0,01	2B
EFW under 10 percentil ved GA 17-22 uger er associeret med øget risiko for præterm fødsel før GA 37 uger med en OR på 2,3 (95% CI 1,5-3,5) og øget risiko for præterm fødsel før GA 28 uger med en OR på 10,8 (95%CI 4,5-23.4).	2B
Intrauterin/ neonatal død	
Lille HO i andet trimester er associeret med øget risiko for intrauterin død med en OR fra 1,7 til 10,6 afhængig af HO størrelse	2B
Isoleret kort FL ved GA 18-28 uger er associeret med øget risiko for intrauterin / neonatal død med en OR på 6,48 (95% CI 3,70-11,35)	2A

EFW under 10. percentil ved GA 16-24 uger har øget risiko for intrauterin død 2,5% vs 0,4% OR 6,2 (2,7-12,8 95% CI) og neonatal død 1,4% vs 0,3%, OR 2,3 (1,6-13,5 95% CI)	2B
Præeklampsi / hypertension	
Der er i litteraturen ikke vist nogen sammenhæng mellem lille HO og risiko for præeklampsi / hypertension	
Isoleret kort FL ved GA 18-28 er associeret med øget risiko for hypertension med en OR på 1,88 (1,22-2,88 95% CI)	2B
Et enkelt studie har vist øget risiko for gestationel hypertension ved AO under 10. percentil ved GA 18-24 uger, et andet større kohorte studie har ikke kunne vise sammenhæng mellem EFW under 10. percentil ved GA 16-24 uger og præeklampsi	2B

Kliniske rekommandationer

Styrke

Det anbefales at fostre med små biometrier i andet trimester ses af føtalmediciner, og der gøres individuel vurdering om hvorvidt der er indikation for invasiv prøve (CMA). For type af prøve henvises til genetisk guidelines. Der tilbydes f.eks. nu exom ved EFV < 33%	B
Det anbefales at der gøres opfølgende ultralydskontrol ved GA 24 uger og herefter lægges individuel plan, for nærmere detaljer se flowchart nedenfor	B

Referenceliste:

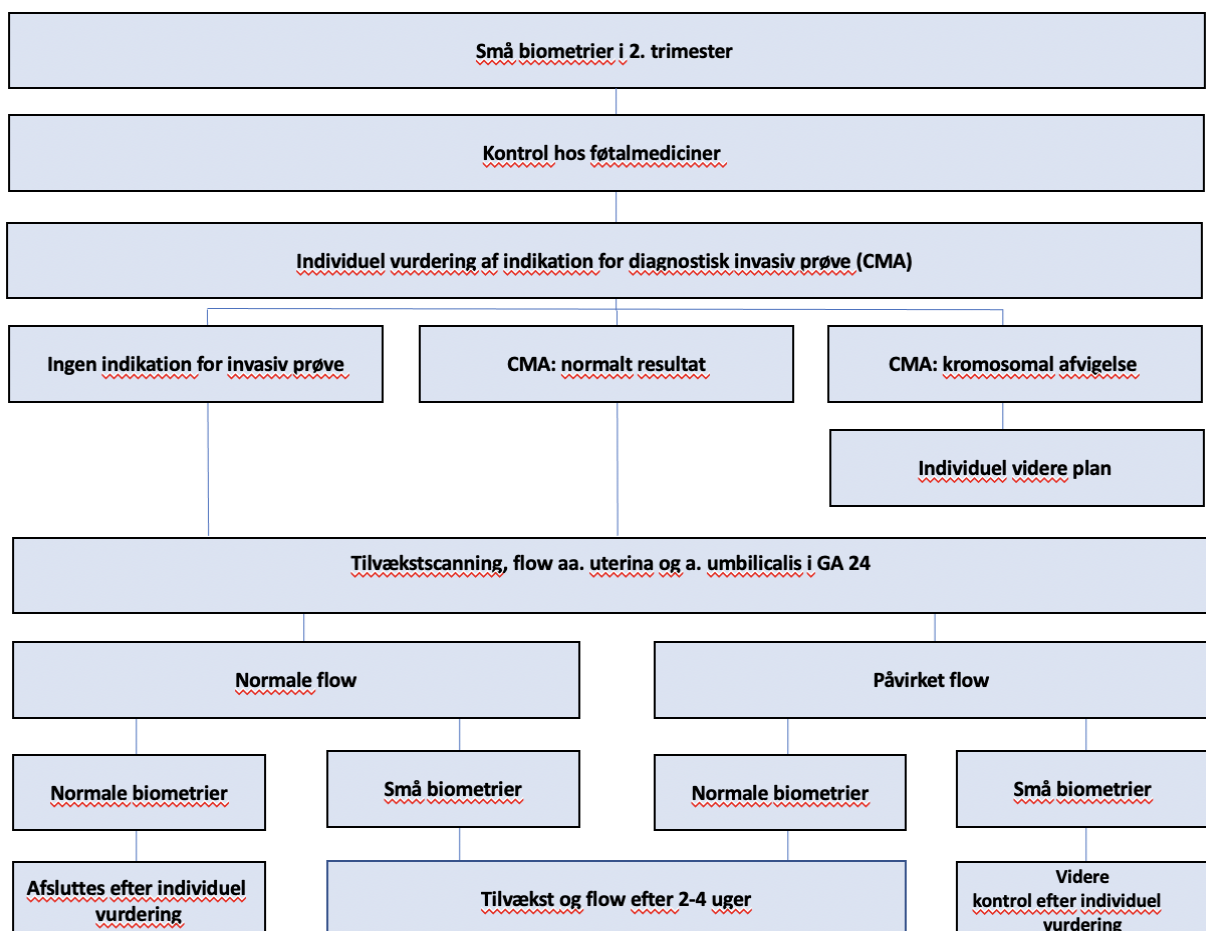
1. Lund, N., Sandager, P., Leonhard, A. K., Vogel, I., & Petersen, O. B. (2019). Second-trimester fetal head circumference in more than 350 000 pregnancies: Outcome and suggestion for sex-dependent cutoffs for small heads. *Prenatal Diagnosis, 39*(10), 910–920. <https://doi.org/10.1002/PD.5504>
2. Marsoosi, V., Pirjani, R., Jamal, A., Eslamian, L., & Rahimi-Foroushani, A. (2011). Second trimester biparietal diameter size and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Prenatal Diagnosis, 31*(10), 995–998. <https://doi.org/10.1002/PD.2823>

3. Pedersen, N. G., Figueras, F., Wøjdemann, K. R., Tabor, A., & Gardosi, J. (2008). Early fetal size and growth as predictors of adverse outcome. *Obstetrics and Gynecology*, *112*(4), 765–771. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E318187D034>
4. Pedersen, N. G., Wøjdemann, K. R., Scheike, T., & Tabor, A. (2008). Fetal growth between the first and second trimesters and the risk of adverse pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *32*(2), 147–154. <https://doi.org/10.1002/UOG.6109>
5. Mailath-Pokorny, M., Polterauer, S., Worda, K., Springer, S., & Bettelheim, D. (2015). Isolated Short Fetal Femur Length in the Second Trimester and the Association with Adverse Perinatal Outcome: Experiences from a Tertiary Referral Center. *PLOS ONE*, *10*(6), e0128820. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0128820>
6. Weisz, B., David, A. L., Chitty, L., Peebles, D., Pandya, P., Patel, P., & Rodeck, C. H. (2008). Association of isolated short femur in the mid-trimester fetus with perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *31*(5), 512–516. <https://doi.org/10.1002/UOG.5349>
7. Özlü, T., & Ozcan, T. (2013). Fetal isolated short femur in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *Prenatal Diagnosis*, *33*(11), 1063–1069. <https://doi.org/10.1002/PD.4197>
8. D'Ambrosio, V., Vena, F., Marchetti, C., di Mascio, D., Perrone, S., Boccherini, C., Pizzuti, A., Benedetti Panici, P., & Giancotti, A. (2019). Midtrimester isolated short femur and perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *98*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1111/aogs.13470>
9. Fox, N. S., Gettenberg, G., Stern, E., Schwartz, J. J., Kim, R., Saltzman, D. H., & Rebarber, A. (2016). The association between second trimester estimated fetal weight and small for gestational age at birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *29*(15), 2398–2402. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1087498>
10. Doulaveris, G., Gallagher, P., Romney, E., Richley, M., Gebb, J., Rosner, M., & Dar, P. (2020). Fetal abdominal circumference in the second trimester and prediction of small for gestational age at birth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, *33*(14), 2415–2421. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1554039>
11. Temming, L. A., Dicke, J. M., Stout, M. J., Rampersad, R. M., Macones, G. A., Tuuli, M. G., & Cahill, A. G. (2017). Early Second-Trimester Fetal Growth Restriction and Adverse Perinatal Outcomes. *Obstetrics and Gynecology*, *130*(4), 865. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002209>
12. Goetzinger, K. R., Cahill, A. G., Macones, G. A., & Odibo, A. O. (2012). Isolated Short Femur Length on Second-Trimester Sonography. *Journal of Ultrasound in Medicine*, *31*(12), 1935–1941. <https://doi.org/10.7863/jum.2012.31.12.1935>
13. Deloison, B., Chalouhi, G. E., Bernard, J. P., Ville, Y., & Salomon, L. J. (2012). Outcomes of fetuses with small head circumference on second-trimester ultrasonography. *Prenatal Diagnosis*, *32*(9), 869–874. <https://doi.org/10.1002/PD.3923>
14. Friebe-Hoffmann, U., Dobravsky, L., Friedl, T. W. P., Janni, W., Knippel, A. J., Siegmann, H. J., & Kozlowski, P. (2022). The femur too short? 1373 fetuses with short femur during second-trimester screening. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, *306*(4), 1037–1044. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06394-z>

15. Aviram, A., Bardin, R., Wiznitzer, A., Yogev, Y., & Hadar, E. (2015). Midtrimester Isolated Short Femur Length as a Predictor of Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 38(3), 205–211. <https://doi.org/10.1159/000375446>
16. Gros Pedersen, N., Zingenberg, H., Wind Olesen, A., Søgaard, K., Bohm, J., & Farlie, R. (n.d.). *Guideline for små biometrier ved gestationsalder under 22 uger.*

7) Hvordan skal graviditeten følges ved fund små biometrier i 2 trimester?

Figur 3: Flowchart for graviditeter med fund af små biometrier i andet trimester skal følges



Kodning:

Graviditet med andet abnormt ultralydsfund hos foster UNS, DO359B

Svangerskab med retarderet fostervækst, DO365

8) Er der indikation for at tilbyde genetisk diagnostik ved fund af små biometrier i 2. trimester?

Evidens

Der findes kun få studier, der har undersøgt sammenhængen mellem små biometrier i 2. trimester og associationen til genetisk ætiologi. Nedenfor kort beskrivelse af de vigtigste studier og deres fund.

HO

Lund N et al(1) har i et større dansk studie undersøgt sammenhængen mellem lille hovedomfang (HO) og kromosomale afvigelser baseret på data fra 352.515 singleton graviditeter (2008-2015). Studiet fandt at for drengefostre med HO -2 SD eller mindre, havde 15/929 en kromosomal afvigelse sv.t. 1,16% sammenholdt med for pigefostre med HO -2,5 SD eller mindre havde 21 ud af 708 en kromosomal afvigelse sv.t. 3,0%. Frekvensen for at have et eller flere af de i studiet definerede alvorlige outcomes lå på 13 og 14 % for hhv. drenge med HO under 2 SD og piger med HO under 2,5 SD. Forfatterne anbefaler derfor cutoff på - 2 SD for drenge og - 2,5 SD for piger for at gå videre med yderligere genetisk diagnostik. Se tabel 4 ovenfor.

AO

Der foreligger kun meget få studier, der undersøger sammenhæng mellem isoleret lille AO i andet trimester og risikoen for enten kromosomale afvigelser eller anden genetisk ætiologi associeret med væksthæmning.

De Wit et al(2) har i 2017 publiceret et arbejde, hvor de retrospektivt inkluderer 211 cases med AO < 5 percentil ved GA 18-24 uger for at vurdere risikoen for genetiske anomalier. Der var 158 cases med AC < 5 percentil, uden andre UL fund, og 53 cases med AO < 5 percentil i kombination med non strukturelle misdannelser defineret som: SUA, korte rørknogler, ekkogent focus i cor, plexus choroideus cyste an/polyhydramnion. Af de 158 cases uden bløde markører, takkede 36 ja til invasiv test, og af de 54 med AO < 5 percentil i kombination med bløde markører takkede 32 ja til invasiv test. Der blev udført først PCR, og hvis denne var normal, blev der gjort SNP Array. De fandt abnorm karyotype hos 1,3% (95%CI, 0,2-3,9%) ved isoleret AO < 5 percentil og hos 5,8% (95%CI, 1,5-14,0%) ved AO < 5. percentil i kombination med non strukturel misdannelse. Den diagnostiske gevinst ved

SNP array var 0,6% (1/158) i gruppen uden non strukturelle misdannelser og 1,9% (1/53) i gruppen med bløde markører.

I det førnævnte registerstudie af Lund et al (1) risici for kromosomanomalier er stratificeret alt efter om AO var $>-2SD$ eller $\leq-2SD$ og sammenholdt med HO. Se nedenstående udklip af tabel 5. Studiet påviste stigende risiko for kromosomal afvigelse hos begge køn ved faldende HO hvis AO samtidigt var $\leq-2SD$, sammenlignet med AO $>-2SD$.

Se tabel 3 nedenfor som er udsnit fra Lund studiet(1) samt ovenstående tabel 2

HO z-score Antal	<-3 N=320	-3 til -2,5 N=648	-2,5 til -2 N=3122	-2 til -1,645 N=6974	$\geq-1,645$ N=341451
Antal heraf med AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	N=196 N=124	N=544 N=104	N=2876 N=246	N=6663 N=311	N=338806 N=2645
Kromosomanomali, antal og procent AO z-score >-2 AO z-score ≤-2	N=5 (2,6%) N=11(8,9%)	N=3(0,6%) N=6(5,8%)	N=29(1%) N=5(2%)	N=42(0,6%) N=3(1%)	N=804(0,2%) N=31(1,2%)

Kort FL

Mathiesen JM et al. (3) har i et dansk studie undersøgt data fra 147.766 anden trimester scanninger (2008-2011), hvoraf 7584 fostre fik lavet en kromosomundersøgelse enten præ- eller postnalt.

Studiet viste at for de fostre, der fik lavet en genetisk undersøgelse gjaldt det at:

- Fostre med FL $> 5\%$ percentilen, 100 ud af 145.048 fik påvist kromosomal afvigelse (sv.t. 0,069%)
- Fostre med FL $< 5\%$ percentilen, 23 ud af 2718 fik påvist kromosomal afvigelse (sv.t. 0,85%)

En svaghed ved dette studie er, at der udelukkende er lavet kromosomundersøgelse, og ikke CMA, og at kun 7584 ud af de 147.766 fostre har fået foretaget kromosomundersøgelse.

FGR og korte rørknogler

I et systematisk review (4) fra 2022 gennemgås i alt 19 studier relateret til prænatal exomsekventering af fostre med enten FGR eller korte rørknogler, indeholdende i alt 452 cases. Studiet fandt at der blev påvist en patogen eller sandsynlig patogen variant, der blev vurderet som årsagen til den prænatale fænotype for hhv.:

- 4% af cases med isoleret FGR sammenholdt med tegn på placentainsufficiens
- 30% af cases omhandlende FGR kombineret med yderligere anomalier
- 48% af cases med korte rørknogler
- 68% af cases med korte rørknogler og yderligere skeletale anomalier

Alt i alt blev der vurderet at være fundet en genetisk ætiologi i 224 ud af de 452 cases med enten FGR eller korte rørknogler sv.t. 50%.

Genetik og Små Biometrier påvist i 2. trimester.

Table 4: PICO 8: Er der indikation for at tilbyde genetisk diagnostik ved fund af små biometrier i 2. trimester?

Forfatter årstal	Studie	Population	Antal	Genetisk undersøgelse	Outcome
Lund N et al(1) 2019	Retrospektiv studie baseret på registre	Danske fostre scannet i 2. trimester, hvor hovedomfang er målt OG hvor der ikke på forhånd var påvist anomalier	352.515 singleton fostre	QF PCR MLPA Kromosomundersøgelse Kromosomal mikroarray (Array CGH eller SNP-array)	Drengfostre med HO >-2 SD (i alt 929) havde 15 en kromosomal afvigelse, sv.t. 1,6%. Pigefostre med HO >-2,5 SD (i alt 708) havde 21 i kromosomal afvigelse sv.t. 3,0%. Ved Isoleret AO ≤-2 SD (HO >1,645 SD+AO ≤-2 SD) (ialt 2645) 31 kromosomanomalier sv.t. 1,2% Og kromosomanomalier ved samtidig AO ≤-2 SD og lav HO: HO -1,645 til -2(ialt 311): 3 sv.t 1% HO -2 til -2,5(ialt 246): 5 sv.t 2% HO -2,5 til -3(ialt 104): 6 sv.t 5,8% HO <-3(ialt 124): 11 sv.t 8,9%
de Wit et al (2) 2014	Systematisk review og metaanalyse	Fostre med anomalier i et eller flere anatomiske systemer OG normal karyotype	2200 fostre med en anomali 1139 fostre med flere anomalier	Karyotype Mikroarray submicroscopic genetic copy number variants (CNVs)	Fostre med anomali i eet anatomisk system havde 3,1-7,9% sandsynlighed for årsagsgivende CNVs, alt efter hvilket system der var tale om. Fostre med multiple anomalier havde en sandsynlighed på 9,1% Studie anbefaler mikroarray hos fostre med fund af et eller flere anatomiske anomalier
Mathiesen JM et al(3) 2014	Retrospektiv studie baseret på registre	Danske singleton fostre scannet i 2. trimester	147.766 singleton fostre Heraf 2718 fostre (sv.t. 1,8%) med kort FL (Definition: Under 5 percentilen)	7443 (5,0%) af de inkluderede fostre er genetisk undersøgt med kromsomanalyse (karyotypering).	Fostre med enten trisomi 13, 18 eller 21 <i>eller</i> Monosomi X <i>eller</i> ubalanceret translokation (autosom): FL > 5% percentil: 100 ud af 145.048 sv.t. 0,069% FL < 5% percentil: 23 ud af 2718 sv.t. 0,85%
Mone F et al(4) 2022	Systematisk review	Fostre med FGR og/eller korte rørknogler FGR sv.t. fetal growth under 10 percentilen. Korte rørknogler er ikke nærmere defineret.	452 fostre (Fra i alt 19 studier)	Exomsekventering (trioanalyse) <i>eller</i> Exomsekventering (single analyse) <i>eller</i> Genpanel (indeholdende gener associeret med skeletdysplasi)	Fostre med korte rørknogler + yderligere skeletale anomalier: 68% påvist genetisk ætiologi Fostre med korte rørknogler: 48% påvist genetisk ætiologi Fostre med FGR og andre anomalier: 30% påvist genetisk ætiologi Fostre med FGR og tegn på placenta insufficiens: 4% påvist genetisk ætiologi

Resume af evidens	Evidensgrad
<p>Der findes ikke valide studier, der har undersøgt den eksakte sammenhæng mellem små biometrier, påvist i 2. trimester, og genetisk ætiologi.</p> <p>De studier, der foreligger viser, at der i højere grad risiko for genetiske afvigelser hos fostre der er diagnosticeret med: FGR, korte rørknogler, lille HO</p> <p>- særligt såfremt der er påvist yderligere strukturelle anomalier</p>	4

Kliniske rekommandationer	Styrke
<p>Følgende tilfælde bør konfereres med Klinisk Genetisk Afdeling om der er behov for yderligere genetisk udredning:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fostre med udtalt små biometrier, uden påvist placenta insufficiens. -Fostre med små biometrier i kombination med strukturelle anomalier 	C

For yderligere information henvises til DFMS guidelines om:

Prænatal kromosom mikroarray analyse (CMA) (2018)

Whole Exome Sequencing in Prenatal Diagnostics (2018)

Exom-sekventering (WES) og helgenom-sekventering (WGS) i prænatal diagnostik

Føtalmedicinske indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering (4)

<https://ngc.dk/Media/638001266264902895/F%C3%B8tal%20medicin%20-%20indikationer%20og%20kriterier.pdf>

Referenceliste:

- 1) Lund, N., Sandager, P., Leonhard, A. K., Vogel, I., & Petersen, O. B. (2019). Second-trimester fetal head circumference in more than 350 000 pregnancies: Outcome and suggestion for sex-dependent cutoffs for small heads. *Prenatal Diagnosis*, 39(10), 910–920.
<https://doi.org/10.1002/PD.5504>
- 2) de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Feb;43(2):139-46. doi: 10.1002/uog.12575. PMID: 23897843.
- 3) Mathiesen, J. M., Aksglaede, L., Skibsted, L., Petersen, O. B., & Tabor, A. (2014). Outcome of fetuses with short femur length detected at second-trimester anomaly scan: a national survey. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 44(2), 160–165.
<https://doi.org/10.1002/uog.13286>
- 4) Mone, F., Mellis, R., Gabriel, H., Baptiste, C., Giordano, J., Wapner, R., & Chitty, L. S. (2022). Should we offer prenatal exome sequencing for intrauterine growth restriction or short long bones? A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.045>
- 5) *Føtal medicin Indikationer og kriterier for rekvirering af helgenomsekventering*. (n.d.).
<https://ngc.dk/Media/638001266264902895/F%C3%B8tal%20medicin%20-%20indikationer%20og%20kriterier.pdf>
- 6) Gros Pedersen, N., Zingenberg, H., Wind Olesen, A., Søgaard, K., Bohm, J., & Farlie, R. (n.d.). *DFMS guideline: Små biometrier ved gestationsalder under 22 uger*