

Intrauterin veksthemning/IUGR/FGR (2024)

Ashi Sarfraz Ahmad, OUS Rikshospitalet (aahs@ous-hf.no)

Kirsti Myklestad – St. Olavs hospital

Ganesh Acharya – Universitetet i Tromsø

Maria Ulriksen – Akershus universitetssykehus

Cathrine Ebbing – Haukeland universitetssykehus

Øystein Bergøy – Stavanger universitetssykehus

Henriette Odland Karlsen – Haukeland universitetssykehus

Vasilis Sitras – OUS Rikshospitalet

Anbefalinger:

- Ultralyd måling av fosterets hode, abdomen og femurlengde anbefales for å estimere fostervekt og bedømme vekst der det foreligger identifiserte risikofaktorer for eller mistanke om veksthemning (II).
- Dopplerundersøkelse av umbilikalarterien anbefales brukt for å diagnostisere placentasvikt som årsak til intrauterin veksthemning og som veiledning av klinisk håndtering (I).
- Vi foreslår at man undersøker arteria cerebri media (MCA) og Cerebroplacentær ratio (CPR) ved sen IUGR (IV).
- Det anbefales å gjøre en helhetsvurdering der mors tilstand, fosterets alder, vekt og vekst, fostervannsmengde, CTG med korttidsvariabilitet (STV) og Dopplerevaluering inngår (I).
- Forløsning bør vurderes ved opphevet (> 34 uker) eller reversert (>32 uker) endediastolisk blodstrøm i arteria umbilicalis (ARED) (I)
- Det anbefales å gi kortikosteroider *betametason* (Celeston Chronodose®) til mor der forløsning planlegges ≤ uke 33+6 (I). (Se «*Preterm fødsel*»)
- Det anbefales å gi Magnesiumsulfat til mor når forløsning forventes innen 24 timer ≤ uke 31+6 (I). (Se «*Preterm fødsel*»)
- Gi profylaktisk behandling med *acetylsalisylsyre* der det foreligger høy risiko for tidlig/alvorlig pre-eklampsi (I). Oppstart fra uke 12, senest ved 16 uker, og dose >100 mg foreslås. (Se «*Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi*»)

Litteratursøk Pyramidesøk, UpToDate, ISUOG, The Cochrane Library, The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (Green-top guideline No. 31), Clinical guidelines (canadiske), Pubmed.

Innledning

Intrauterin veksthemming (IUGR) eller Fetal growth restriction (FGR) gir økt risiko for preterm fødsel, intrauterin hypoksi, asfyksi og perinatal sykdom og død (1-3). IUGR er assosiert med neurologisk sykdom, adferdsforstyrrelser og kognitive utfordringer i barne- og ungdomsår (4). Risiko for metabolske sykdommer og hjertekarsykdommer i voksen alder er også økt (5).

Definisjoner

- **AGA** (appropriate for gestational age):
Estimert fostervekt (EFW) mellom 10-90 persentilen.
- **SGA** (small for gestational age):
EFW <10 persentilen eller vektavvik $\geq \pm 15 \%$.
- **IUGR** (intrauterine growth restriction, intrauterin veksthemning):
Ved EFW eller abdominalomkrets (AC) < 3 persentilen eller < 10 persentilen i kombinasjon med Doppler forandringer (se tabell 1) må en mistenke IUGR. Jo lavere persentil eller større vektavvik jo sikrere kan en være på at fosteret er utsatt for IUGR og ikke bare er konstitusjonelt lite (6). Der en har mistanke om, eller har vist, at fostret er mindre enn forventet kan en bruke Doppler av umbilikalarterien (AU) (7), arteria cerebri media (MCA) og arteria uterina (AUt) for å vurdere placentasvikt som årsak til langsom vekst.

Man antar at ca. 1/4- 1/2 av fostre som er SGA er konstitusjonelt små, og ikke har IUGR. Merk at et foster med IUGR har ofte EFW < 10-persentilen, men kan også være av normal størrelse/AGA, spesielt i 3.trimester.

Det er vesentlig å bruke adekvat referansemateriale for biometri og EFW i vurderingen (8), og være klar over ultralydmetodens begrensning ved estimering av foster vekt og vekst. Sikker

gestasjonsalder er en forutsetning for vurderingen. (Se «Ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen»)

Følgende diagnosekriterier, basert på den internasjonale Delphi-konvensjonen i 2016, foreslås for foster uten anomalier (innholdet i ett svart kulepunkt er tilstrekkelig for diagnosen) (6):

Tidlig veksthemming (<32+0 svangerskapsuker)	Sen veksthemming (≥ 32+0 svangerskapsuker)
<ul style="list-style-type: none"> • AC eller EFW < 3-persentilen (≥ ÷ 21% vektavvik) 	<ul style="list-style-type: none"> • AC eller EFW < 3-persentilen (≥ ÷ 21% vektavvik)
<p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • AC eller EFW < 10-persentilen (≥ ÷ 15% vektavvik) <p>i kombinasjon med minst én av disse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PI i AUt > 95-persentilen <p>og/eller</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PI i AU > 95-persentilen 	<p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • minst 2 av følgende 3: <ul style="list-style-type: none"> ○ AC eller EFW < 10-persentilen (≥ ÷ 15% vektavvik) ○ AC eller EFW faller mer enn 2 kvartiler på vekstkurven* ○ CPR < 5-persentilen** eller PI i AU > 95-persentilen
<p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • AU med opphevet eller reversert endediastolisk blodstrøm (AEDF/ARED) 	

* *Vedrørende definisjon av vekstfall ved seriemålinger/ vekst avvik fra egen vekstkurve:* Mange avdelinger bruker ulike metoder for å påvise vekstfall. Det ikke er entydig dokumentert hvilke størrelser av vekstfall/vektavvik som er assosiert med negative utfall for fosteret. Dermed må det være opp til den enkelte avdeling å velge sin egen definisjon av hva som er signifikant fall på vekstkurven.

** *Vedrørende Doppler-mål ved cerebral redistribusjon:* Vær oppmerksom på at selv om CPR < 5 persentilen er mer sensitiv for å fange opp cerebral redistribusjon/hypoksi hos fosteret enn lav PI i MCA (< 5 p), kan noen hypoksiske fostre ha isolert lav MCA uten at CPR er lav (når PI AU er gjennomsnittlig eller lavere).

Begrunnelse for valg av IUGR-definisjon

IUGR defineres som et foster som ikke når sitt vekstpotensial, med økt risiko for uheldige perinatale og langsiktige utfall. Å oppnå global konsensus om IUGR-diagnostikk er utfordrende, og studier som sammenligner diagnostiske kriterier gir varierte resultater (9-14). Våre foreslåtte kriterier, i tråd med ISUOGs (14), er basert på konsensus blant ledende IUGR-eksperter (15) og avviker ikke betydelig fra nasjonal praksis. Disse diagnostiserer færre tilfeller som

veksthemmende uten å forverre utfall (10). Dette utelukker imidlertid ikke at den enkelte avdeling kan velge å bruke en annen definisjon.

Tidlig og sen IUGR

Merk at tidlig ($< 32+0$) og sen ($\geq 32+0$) IUGR har ulike diagnosekriterier, noe som gjenspeiler ulike fenotyper og patofysiologi (16). Tidlig IUGR er i hovedsak forårsaket av redusert uteroplacentær blodstrøm / mangelfull placentering med høy risiko for preeklampsi og patologisk blodstrøm i uterin- og umbilikalarteriene (17). Sen IUGR har mer heterogen etiologi, og man finner langt mindre grad av patologisk blodstrøm i umbilikalarteriene og preeklampsi-utvikling enn ved tidlig IUGR (17). Sent i svangerskapet er det vist at lav cerebroplacental ratio CPR (MCA PI/UA PI) er assosiert med perinatal morbiditet (18).

Forekomst

10-15 % av alle svangerskap utredes for langsom fostervekst.

Etiologi og risikofaktorer IUGR(19)

Både genetiske og miljøforhold er bestemmende for fosterets vekst. Årsaksforholdene kan deles inn i føtale, placentære og maternelle, men ofte spiller flere faktorer inn.

Føtale: flerlinger, kromosom- eller genfeil, misdannelser, infeksjoner (toksoplasmose, rubella, CMV, herpes simplex, syfilis).

Placentære: Unormal placentering, kroniske inflammatoriske prosesser (for eksempel villitt av ukjent årsak), infarkter, enkel umbilikalarterie, unormalt navlesnorsfeste.

Maternelle: pre-eklampsi, tidligere født barn med IUGR eller intrauterin fosterdød, kronisk sykdom hos mor (hypertensjon, kronisk obstruktiv lungesykdom, kollagenoser, diabetes mellitus, trombofilier, nyresykdommer, anemi), medikamenter (cytostatika, steroider), høy maternell alder (>40 år), mor født med lav fødselsvekt, ernæringssvikt, uterine malformasjoner, røyking, rusmisbruk.

Diagnostikk, oppfølging og forløsning.

Mål

Formålet med diagnostisering av IUGR er å:

- a) Selektere hvem som skal følges opp videre i svangerskapet, og på hvilken måte.
- b) Vurdere forberedende tiltak før evt. preterm fødsel ((*betametason* (Celeston®) og Magnesium sulfat) (se «Preterm fødsel») og forløsningsmetode.
- c) Følge opp risiko for evt. ledsagende maternell hypertensiv sykdom (se «Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklampsi»).
- d) Gi råd for oppfølging i et evt. neste svangerskap.

Indikasjon for ultralydundersøkelse for å avdekke IUGR

- Identifisert risikofaktor (-er) (se ovenfor)
- Mistanke om IUGR (EFW eller AC <10 persentilen) eller patologiske Doppler undersøkelse.
- Lavt symfyse fundus (SF) mål: Ved lavt eller avflatende SF mål på helsekort for gravide henvises kvinnen til spesialisthelsetjenesten (se «Svangerskapsomsorg»). SF-mål metoden har stor intra- og interobserver variabilitet og lav sensitivitet (men bedre spesifisitet) for å identifisere SGA-fostre. Man skal derfor ha lav terskel for å henvise til ultralyd (20, 21).
- Mor kjenner lite liv (se «Lite liv»).

Undersøkelser

- *Anamnese*: blodtrykk og urinundersøkelse og kontroll av gestasjonsalders bestemmelse
- *Ultralydundersøkelse*:
- *Biometri*:
 - Hodestørrelse (HC), AC og femurlengde (FL) og estimering av fostervekt (EFW) ved hjelp av formler (22-24). Ved måling av biparietal diameter (BPD), MAD og FL kan en beregne vektavvik i prosent (10 persentilen (÷ 15 % vektavvik), 5 persentilen (÷ 20 % vektavvik), 3 persentilen (÷ 21 % vektavvik) (25, 26).
 - Hvis fosterstørrelsen avviker med mer enn åtte dager i forhold til forventet ut fra første trimester fosterdiagnostisk ultralyd, må man mistenke tidlig IUGR (27). (se «Ultralydundersøkelser i den alminnelige svangerskapsomsorgen»)
 - *Vekst*: både et tidligere og det aktuelle vektestimateret inkluderes i vurderingen som derfor gir informasjon om vekst (22, 28).
- *Fostervannsmengde*: Det foreligger oligohydramnion når amniotic fluid index (AFI) < 5 cm eller dypeste vertikale lomme (DVP) < 2 cm (29).

- Vurdering av *fosteraktivitet*.
- Vurdering av *anatomiske avvik* (19, 30).
- *Doppler undersøkelser*:
 - *Arteria uterina (AUt)*: Ved identifiserte risikofaktorer foreslås Doppler av AUt ved svangerskapsuke 22-24 for å planlegge videre monitorering av fostret. Persisterende høy PI AUt er assosiert med placentainsuffisiens og maternell vaskulær malperfusjon av placenta (31).
Ved normal AUt-Doppler foreslås vekstkontroll i 3. trimester.
Ved patologisk AUt-Doppler (Mean PI > 95 persentilen) (32) foreslås monitorering med vekstkontroller og Dopplerundersøkelser hver 4. uke eller oftere (33).
 - *Arteria umbilicalis (AU)*: Doppler undersøkelse av AU bedrer presisjon ved diagnose av IUGR, og klinisk håndtering veiledet av AU-Doppler reduserer antall intervensjoner (induksjon eller keisersnitt) og risiko for perinatal død (7).
 - *Arteria cerebri media (MCA)*: Doppler undersøkelse av MCA og CPR er nyttige i vurdering av kontrollintervaller og forløsningstidspunkt sent i svangerskapet. studier og systematiske oversikter tyder på at lav CPR er assosiert med perinatal mortalitet og neonatal morbiditet (18, 34, 35). og at ratioen kan avdekke placentasvikt både hos SGA og AGA fostre. Bruk av MCA Doppler i kombinasjon med AU Doppler er derfor nyttig ved evaluering av fosterets tilstand ved spørsmål om IUGR sent i svangerskapet. Det er god klinisk praksis å bekrefte funnet før evt intervensjon som følge av lav CPR.

Forslag til oppfølging og behandling

Individuell vurdering der en sammenholder all informasjon om mor og foster. Dagens forståelse foreslår forløsning dersom testingen tyder på at risiko for fosterdød overskrider risiko for neonatal død (død som følge av prematuritet). Mellom gestasjonsuke 26-29 betyr hver dag intrauterint bedret overlevelse med 1-2 % (36).

Ved EFW ≤ 400g og gestasjonsalder < 26 uker bør en i samråd med kvinnen, hennes partner og barneleger, diskutere avventende holdning til forløsning til etter uke 26 grunnet dårlig prognose (37).

Ved preterm fødsel før uke 33+6 anbefales *betametason* (Celeston®). Det foreslås behandling med Magnesiumsulfat ved forventet fødsel ≤ 31+6 uker (Se «Preterm fødsel»).

Tidlig IUGR (< 32 uker):

Ved tidlig og alvorlig IUGR foreslås oppfølging i samråd med fostermedisinsk avdeling og avdeling med neonatal intensiv medisinsk service, avhengig av lokal organisering og kompetanse.

Vi foreslår monitorering med utvidet føto-maternell Doppler (inkl. AU, MCA, ductus venosus (DV), vena umbilicalis (UV) (36, 38, 39), AUt Doppler) og CTG med korttidsvariabilitet (CTG STV) (40) for å bestemme kontroll intervall og tidspunkt for forløsning (se flytskjema)

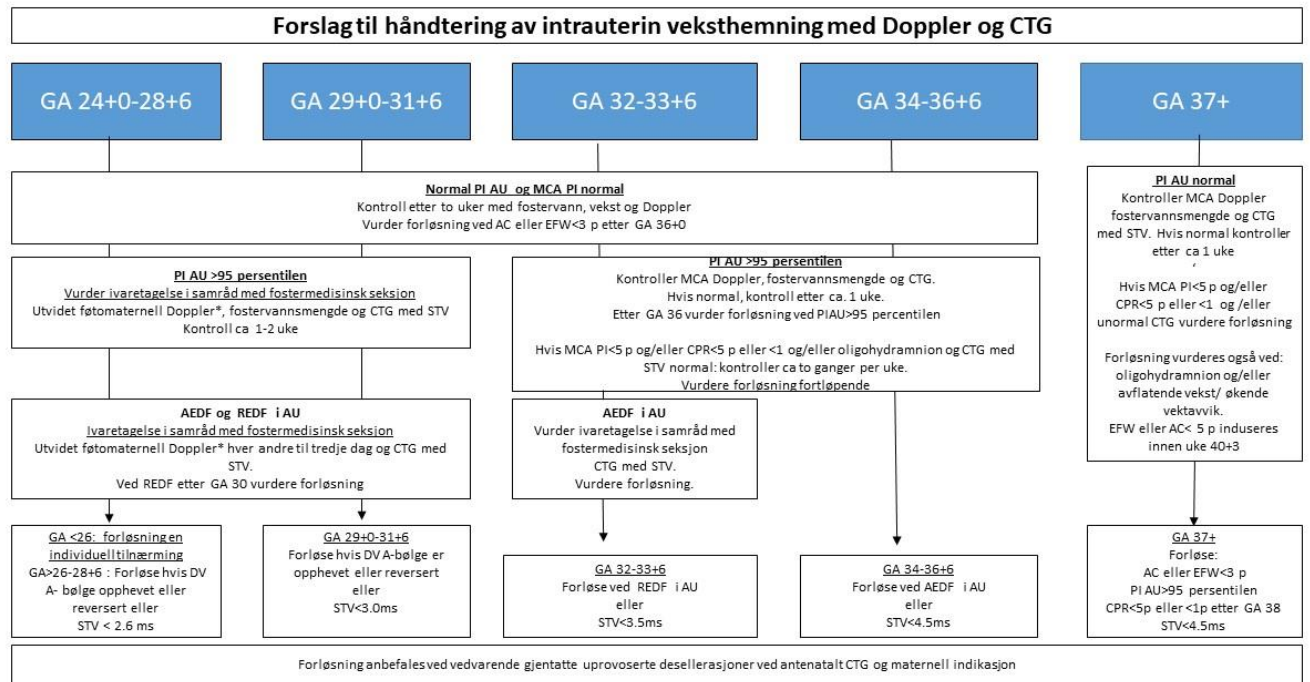
MCA-Doppler har begrenset prediktiv verdi i denne gruppen, mens endring i MCA-Doppler og CPR til patologisk mønster kan være tegn på forverring av fosterets tilstand og tilsier tettere kontroller.

Sen IUGR (≥ 32 uker):

Ved sen IUGR sees sjeldnere uttalte forandringer i AU og DV, mens MCA-Doppler og CPR, fostervannsmengde og CTG med STV er nyttige i vurderingen av kontroll intervaller og forløsningstidspunkt (41-44).

- Ved uke 32-36: lav CPR: Gradvis forverring (AC mål, synkende CPR?) Intensivere overvåking. Individuell vurdering mhp. forløsnings tidspunkt og måte.
- Ved uke 36-38: Forløse dersom UA PI>95p eller AC eller EFW>3 persentil.
- Uke 38-39: Forløse ved lav CPR eller andre tegn til placentasvikt.(endret biofysiskprofil)

Flytskjemaet under er et forslag til håndtering av IUGR svangerskap i forhold til gestasjonsalder, men individuell tilpasning må alltid gjøres.



Fosteraktivitet er ikke tatt med i flytskjema, men er med i totalvurderingen ved IUGR.

*Utvidet føtomaternel doppler før GA 32 inkluderer DV.

GA (Gestasjonsalder), AU (Arteria Umbilicalis), DV (Ductus Venosus), AEDF (Absent End-Diastolic Flow), REDF (Reversed End-Diastolic Flow)

Henvis til fostermedisinsk vurdering når:

- Ved IUGR før uke 26 for organgjennomgang og vurdering av tilbud om genetisk testing og infeksjons utredning. (se «Prenatal diagnostikk»)
- Ved tidlig innsettende alvorlig IUGR og hvor det lokalt ikke foreligger kompetanse til å følge gjeldende retningslinjer (flowchart)
- IUGR og polyhydramnion
- IUGR og mikrokefali (HC < 5 perc)
- IUGR og funn som gir mistanke om misdannelser hos fostret.
- Ved tidlig IUGR og hvor det foreligger normale føto-maternelle Doppler undersøkelser.

Forløsningsindikasjoner ved IUGR

Absolutte forløsningsindikasjoner

- CTG-forandringer som: preterminalt CTG, gjentatte uprovoserte deselerasjoner ved antenatal CTG, lav STV iht. gestasjonsalder (17, 40) (se flytskjema).
- Patologisk DV (opphevet eller reversert blodstrøm i A-bølgen) hos foster etter 26-28 uke (17, 45).

- AU med reversert blodstrøm i diastole (REDF) etter uke 32, opphevet diastolisk blodstrøm i AU (AEDF) etter uke 34 (17).

Anbefaler forløsning ved:

- Forløse dersom AU PI>95p eller AC eller EFW <3 persentilen ved uke 36-38.
- Forløse ved lav CPR (<5percentil eller <1) (46), MCA PI <5 persentilen eller andre tegn til placentasvikt uke 38-39.
- EFW < 5 persentilen og gestasjonsalder $\geq 40+3$ uker (47).

Forløsningsmetode

- Fra uke 34-36 uker kan IUGR foster med bevart positiv diastolisk blodstrøm i AU forsøksvis forløses vaginalt med kontinuerlig fosterovervåking og høy beredskap mhp. operativ forløsning. Oligohydramnion og endring i MCA, CPR eller patologisk AUt medfører større risiko for asfyksitegn og akutt keisersnitt (44, 47, 48).
- Ved UA ARED før 34 uke forløsning vanligvis med keisersnitt.

Gjentagelsesrisiko og profylakse

Ved IUGR foreslås histopatologisk undersøkelse av placenta. Det er økt risiko for gjentakelse av IUGR i et påfølgende svangerskap (49). Planlegging av neste svangerskap anbefales med eventuell utredning av kvinnen, og tidlig datering av et nytt svangerskap. Monitorering med vekstevaluering og Doppler foreslås.

Kontrollopplegg (risikogravide med tidligere IUGR)

- Vi foreslår at gravide med risikofaktorer får tilbud om tilvekstkontroller og eventuelt AUt Doppler, avhengig av lokal organisering og kompetanse, samt alvorlighetsgraden av tidligere veksthemming. For vurdering av om tidligere barn var IUGR foreslås det i samråd med FHI å bruke Skjærven et als fødselsvektpersentiler (50).
- Ved undersøkelse i uke 22-24: Normalt stort foster og normal AUt Doppler: ny vekstkontroll ved ca uke 36
- Normalt stort foster og AUt PI > 95 pers i uke 24: ny kontroll om ca. 4 uker

- Foster <10 pers i uke 24 og normal AUt Doppler: ny kontroll om ca 4 uker.
- Foster < 10 pers og AUt PI > 95 pers i uke 24: ny kontroll om ca 2-3 uker

Alltid individuell vurdering (alvorthetsgrad i index svangerskap, egen og familiehistorie, histologi Vilitt/ abruptio, IUFD, maternell komorbiditet)

Ved > 8 dager diskrepans i størrelse datert fra CRL til RUL 2.trimester: Kontroll innen uke 20 med vurdering mtp. anatomi, TORCH, NIPT/invasiv diagnostikk.

ASA og IUGR:

Vi anbefaler at kvinner hvor det foreligger høy risiko for pre-eklamsi får profylaktisk behandling med lavdose *acetylsalisylsyre* med oppstart fra uke 12, senest ved 16 uker, og dose >100 mg foreslås (51, 52). (Se «*Hypertensive svangerskapskomplikasjoner og eklamsi*»). Lavdose acetylsalisylsyre gitt før uke 16 har vist seg å redusere forekomst av IUGR assosiert med tidlig preeklamsi.

Det er lav evidens for å gi profylakse med lavdose acetylsalisylsyre til kvinner som tidligere har født SGA barn uten hypertensjon (53, 54).

Senere i livet

Kvinner som har født barn med IUGR (barn uten genetiske eller strukturelle/anatomiske avvik) har noe økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer (55).

Forkortelser

AC	Abdominal Circumference
AEDF	Absent End Diastolic Flow
REDF	Reversed End Diastolic Flow
AU	Arteria Umbilicalis
AUt	Arteria Uterina
BPD	Biparietal Diameter
CPR	Cerebroplacentær Ratio
DV	Ductus Venosus
EFW	Estimated Fetal Weight
FGR	Fetal Growth Restriction
FL	Femur lengde
HC	Head Circumference
PI	Pulsatility Index
MAD	Mean Abdominal Diameter

MCA	Middle Cerebral Artery
NIPT	Non Invasive Prenatal Test
UV	Vena Umbilicalis

Referanseliste

1. Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet*. 2016;387(10019):691-702.
2. Francis JH, Permezel M, Davey MA. Perinatal mortality by birthweight centile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(4):354-9.
3. Nohuz E, Riviere O, Coste K, Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):621-8.
4. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*. 2016;594(4):807-23.
5. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1802-9.
6. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(3):333-9.
7. Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007529.
8. Ioannou C, Talbot K, Ohuma E, Sarris I, Villar J, Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT. Systematic review of methodology used in ultrasound studies aimed at creating charts of fetal size. *BJOG*. 2012;119(12):1425-39.
9. Lees CC, Romero R, Stampalija T, Dall'Asta A, DeVore GA, Prefumo F, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(3):366-78.
10. Mascherpa M, Pegoire C, Meroni A, Minopoli M, Thilaganathan B, Frick A, Bhide A. Prenatal prediction of adverse outcome using different charts and definitions of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023.
11. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, et al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.
12. Mylrea-Foley B, Napolitano R, Gordijn S, Wolf H, Lees CC, Stampalija T, Authors T-FS. Do differences in diagnostic criteria for late fetal growth restriction matter? *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(11):101117.
13. Roeckner JT, Pressman K, Odibo L, Duncan JR, Odibo AO. Outcome-based comparison of SMFM and ISUOG definitions of fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(6):925-30.

14. Schreiber V, Hurst C, da Silva Costa F, Stoke R, Turner J, Kumar S. Definitions matter: detection rates and perinatal outcome for infants classified prenatally as having late fetal growth restriction using SMFM biometric vs ISUOG/Delphi consensus criteria. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(3):377-85.
15. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):290 e1-6.
16. Figueras F, Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):86-98.
17. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298-312.
18. Rial-Crestelo M, Lubusky M, Parra-Cordero M, Krofta L, Kajdy A, Zohav E, et al. Term planned delivery based on fetal growth assessment with or without the cerebroplacental ratio in low-risk pregnancies (RATIO37): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2024.
19. Fetal growth restriction. UpToDate. 2023 [
20. Robert Peter J, Ho JJ, Valliapan J, Sivasangari S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(7):CD008136.
21. Pay AS, Wiik J, Backe B, Jacobsson B, Strandell A, Klovning A. Symphysis-fundus height measurement to predict small-for-gestational-age status at birth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15:22.
22. Johnsen SL, Rasmussen S, Wilsgaard T, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference ranges for estimated fetal weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(3):286-97.
23. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.
24. Combs CA, Jaekle RK, Rosenn B, Pope M, Miodovnik M, Siddiqi TA. Sonographic estimation of fetal weight based on a model of fetal volume. *Obstet Gynecol.* 1993;82(3):365-70.
25. Gjessing HK, Grottum P, Okland I, Eik-Nes SH. Fetal size monitoring and birth-weight prediction: a new population-based approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(4):500-7.
26. eSnurra. <http://www.nsfm.no/esnurra/3.php> [
27. Fox NS, Gettenberg G, Stern E, Schwartz JJ, Kim R, Saltzman DH, Rebarber A. The association between second trimester estimated fetal weight and small for gestational age at birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(15):2398-402.
28. Fetocalc <https://fetocalc-test.azurewebsites.net/> [
29. Kehl S, Schelkle A, Thomas A, Puhl A, Meqdad K, Tuschy B, et al. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):674-9.
30. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):547-55.
31. Levytska K, Higgins M, Keating S, Melamed N, Walker M, Sebire NJ, Kingdom JC. Placental Pathology in Relation to Uterine Artery Doppler Findings in Pregnancies with Severe

- Intrauterine Growth Restriction and Abnormal Umbilical Artery Doppler Changes. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):451-7.
32. Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. A new non-invasive method for measuring uterine vascular resistance and its relationship to uterine artery Doppler indices: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):538-42.
33. RCOG. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. Green-top Guideline No. 31: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists, 2013.
34. Acharya G, Ebbing C, Karlsten HO, Kiserud T, Rasmussen S. Sex-specific reference ranges of cerebroplacental and umbilicocerebral ratios: longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):187-95.
35. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(3):287-96.
36. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007;109(2 Pt 1):253-61.
37. Monier I, Ancel PY, Ego A, Guellec I, Jarreau PH, Kaminski M, et al. Gestational age at diagnosis of early-onset fetal growth restriction and impact on management and survival: a population-based cohort study. *BJOG.* 2017;124(12):1899-906.
38. Morris RK, Selman TJ, Verma M, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of the test accuracy of ductus venosus Doppler to predict compromise of fetal/neonatal wellbeing in high risk pregnancies with placental insufficiency. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152(1):3-12.
39. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015;385(9983):2162-72.
40. 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(9):1101-7.
41. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Review: Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta.* 2017;54:68-75.
42. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(3):313-22.
43. 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(2):191-5.
44. Severi FM, Bocchi C, Visentin A, Falco P, Cobellis L, Florio P, et al. Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;19(3):225-8.
45. 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(2):119-25.
46. Wolf H, Stampalija T, Lees CC, Group TS. Fetal cerebral blood-flow redistribution: analysis of Doppler reference charts and association of different thresholds with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(5):705-15.

47. 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(4):318 e1-6.
48. 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(3):209-12.
49. Bakketeig LS, Hoffman HJ, Harley EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive births. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135(8):1086-103.
50. Skjaerven R, Gjessing HK, Bakketeig LS. New standards for birth weight by gestational age using family data. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(3):689-96.
51. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-22.
52. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287-93 e1.
53. Tan MY, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(1):52-9.
54. Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, Liauw J, Soliman N, Figueiro-Filho E, et al. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2023;45(10):102154.
55. Grandi SM, Filion KB, Yoon S, Ayele HT, Doyle CM, Hutcheon JA, et al. Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality in Women With a History of Pregnancy Complications. *Circulation.* 2019;139(8):1069-79.